

UNIVERZITA PALACKÉHO V OLOMOUCI

FAKULTA ZDRAVOTNICKÝCH VĚD

Ústav porodní asistence

Michaela Hluchá

Novorozenecký abstinenční syndrom

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. et Mgr. Věra Dostalíková

Olomouc 2024

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně a použila jen uvedené bibliografické a elektronické zdroje.

Olomouc 30. dubna 2024

Michaela Hluchá

Ráda bych touto cestou poděkovala Mgr. et Mgr. Věře Dostalíkové za odborné vedení a cenné rady poskytnuté při zpracování této bakalářské práce.

ANOTACE

Typ závěrečné práce: Bakalářská práce

Téma práce: Novorozenecký abstinenční syndrom

Název práce: Novorozenecký abstinenční syndrom

Název práce v AJ: Neonatal abstinence syndrome

Datum zadání: 2023-11-30

Datum odevzdání: 2024-04-30

Vysoká škola, fakulta, ústav: Univerzita Palackého v Olomouci
Fakulta zdravotnických věd
Ústav porodní asistence

Autor práce: *Hluchá Michaela*

Vedoucí práce: *Mgr. et Mgr. Věra Dostalíková*

Oponent práce: *MUDr. Jakub Lasák*

Abstrakt v ČJ: Tato bakalářská práce poskytuje komplexní přehled dohledaných poznatků týkajících se novorozeneckého abstinenčního syndromu, který vzniká v důsledku expozice plodu návykovým látkám během těhotenství. První část práce je věnována jednotlivým typům návykových látek, jejich vlivu na plod a prevalenci užívání těchto látek, jakož i prevalenci novorozeneckého abstinenčního syndromu. Následující část se zaměřuje na klinické příznaky tohoto syndromu, které se liší podle typu návykové látky užívané matkou během těhotenství. Třetí část se zabývá diagnostickými postupy novorozeneckého abstinenčního syndromu, zahrnující vyšetření matky i novorozence a popisuje skórovací nástroje pro hodnocení závažnosti tohoto syndromu. V závěrečné části práce jsou shrnuty poznatky o nefarmakologických a farmakologických metodách léčby novorozenců s abstinenčními příznaky způsobenými expozicí návykovým látkám během těhotenství. Aktuální použité informace pro tuto práci byly vyhledány z odborných databází PubMed, EBSCO, Google Scholar, Science Direct a Web of Science.

Abstrakt v AJ: This bachelor thesis provides a comprehensive review of the findings concerning neonatal abstinence syndrome, which arises due to fetal exposure to addictive substances during pregnancy. The first part of the thesis is dedicated to the different types of addictive substances, their impact on the fetus and the prevalence of substance use, as well as the prevalence of neonatal abstinence syndrome. The following part focuses on the clinical symptoms of this syndrome, which vary depending on the type of substance used by the mother during pregnancy. The third section discusses diagnostic procedures for neonatal abstinence syndrome, including examination of both the mother and the newborn, and describes scoring tools for assessing the severity of the syndrome. The final part of the thesis summarizes the findings on non-pharmacological and pharmacological methods of treating neonates with withdrawal symptoms caused by exposure to addictive substances during pregnancy. The actual informations used for this thesis were retrieved from PubMed, EBSCO, Google Scholar, Science Direct and Web of Science databases.

Klíčová slova v ČJ: novorozenec, novorozenecký abstinenční syndrom, návykové látky, drogy, těhotenství, závislost

Klíčová slova v AJ: newborn, neonatal abstinence syndrome, addictive substances, drugs, pregnancy, addiction

Rozsah: 45 stran/0 příloh

OBSAH

ÚVOD	7
1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI.....	9
2 NOVOROZENECKÝ ABSTINENČNÍ SYNDROM.....	12
2.1 Návykové látky a jejich vliv na těhotenství a plod	13
2.1.1 opioidy	14
2.1.2 Kanabioidy.....	15
2.1.3 Benzodiazepiny	16
2.1.4 Alkohol	16
2.1.5 Stimulační drogy.....	17
2.2 Klinické příznaky novorozeneckého abstinenčního syndromu	19
2.3 Diagnostika a hodnocení novorozeneckého abstinenčního syndromu	21
2.3.1 Vyšetření matky	21
2.3.2 Vyšetření novorozence	23
2.3.3 Hodnocení novorozeneckého abstinenčního syndromu	23
2.4 Terapie NAS	28
2.4.1 Nefarmakologická léčba	29
2.4.2 Farmakologická léčba.....	32
2.5 Význam a limitace dohledaných poznatků	37
ZÁVĚR.....	38
REFERENČNÍ SEZNAM.....	40
SEZNAM ZKRATEK.....	45

ÚVOD

Novorozenecký abstinenci syndrom (NAS) je považován za problém veřejného zdraví, který je definován jako skupina příznaků, které se objevují u novorozenců v důsledku odvykání od nitroděložní expozice drogám. Podle Světové zprávy o drogách užívalo v roce 2018 návykové látky 269 milionů lidí na světě. Užívání návykových látek během těhotenství ohrožuje těhotnou ženu i plod, látky užívané matkou mohou projít placentární bariérou a dostat se k plodu, který se může stát intoxikovaným a pasivně závislým na látce. Po narození se přívod drogy k plodu náhle zastaví, takže se u novorozence může rozvinout abstinenci stav známý jako novorozenecký abstinenci syndrom (Moreno-Ramos et al., 2022). Jedná se o multisystémovou poruchu, která postihuje především centrální nervový systém novorozence, autonomní nervový systém a gastrointestinální systém. (Sinkin & Chisholm, 2022). Užívání návykových látek těhotnými ženami má kromě právních, zdravotních a ekonomických důsledků pro matku také zdravotní a vývojové důsledky pro novorozence. V posledních letech došlo k nárůstu povědomí o problematice novorozeneckého abstinenci syndromu a k pokroku v diagnostice a léčbě. Přesto však stále existují výzvy spojené s efektivní prevencí, identifikací a léčbou tohoto syndromu (Hilliard, 2024).

Téma práce jsem si zvolila, jelikož užívání návykových látek je velmi aktuálním celosvětovým problémem a případů dětí s NAS stále přibývá. Jednou jsem se v praxi setkala se ženou, která užívala návykové látky během těhotenství a kladla jsem si otázky:

1. Jaké jsou důsledky užívání návykových látek matkou v těhotenství na novorozence?
2. Jaké jsou metody pro diagnostiku, hodnocení a léčbu novorozeneckého abstinenci syndromu?

Cílem bakalářské práce je sumarizovat a předložit aktuální publikovaná data týkající se novorozeneckého abstinenci syndromu. Hlavní cíl práce je dále specifikován čtyřmi dílčími cíli:

1. Předložit aktuální dohledané poznatky o nejčastějších návykových látkách způsobujících novorozenecký abstinenci syndrom.
2. Předložit aktuální dohledané poznatky o klinických příznacích novorozeneckého abstinenci syndromu.
3. Předložit aktuální dohledané poznatky o diagnostice a hodnocení novorozeneckého abstinenci syndromu.

4. Předložit aktuální dohledané poznatky o farmakologické a nefarmakologické terapii novorozeneckého abstinčního syndromu.

Jako vstupní literatura byly prostudovány následující publikace:

Bláhová, K., Fencel, F., & Lebl, J. (2019). *Pediatrická propedeutika* (3. přepracované a rozšířené vydání). Galén.

Dort, J., Dortová, E., & Jehlička, P. (2018). *Neonatologie* (3. vydání). Univerzita Karlova, nakladatelství Karolinum.

Fendrychová, J., & Borek, I. (2007). *Intenzivní péče o novorozence*. Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů.

Jansson, L. M., & Patrick, S. W. (2019). Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatric Clinics of North America*, 66(2), 353-367. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.006>

Vavřínková, B., & Binder, T. (2006). *Návykové látky v těhotenství*. Triton.

1 POPIS REŠERŠNÍ ČINNOSTI

VYHLEDÁVACÍ KRITÉRIA

Klíčová slova v ČJ: novorozenec, novorozenecký abstinenční syndrom, návykové látky, drogy, těhotenství, závislost

Klíčová slova v AJ: newborn, neonatal abstinence syndrome, addictive substances, drugs, pregnancy, addiction

Jazyk: anglický, český

Období: 2015-2024



DATABÁZE

EBSCO, GOOGLE SCHOLAR, PUBMED, SCIENCE DIRECT,
WEB OF SCIENCE



Nalezeno 324 článků



VYŘAZUJÍCÍ KRITÉRIA

Duplicitní články
Články nesplňující kritéria rešeršní činnosti
Články neodpovídající tématu bakalářské práce



SUMARIZACE VYUŽITÝCH DATABÁZÍ A DOHLEDANÝCH DOKUMENTŮ

EBSCO – 12 článků

Google Scholar – 5 článků

PubMed – 26 článků

Science Direct – 2 články

Web of Science – 1 článek

Pro tvorbu bakalářské práce byly dále využity 2 knihy



SUMARIZACE DOHLEDANÝCH PERIODIK A DOKUMENTŮ

Addiction center – 1 článek

American Academy of Pediatrics – 1 článek

American College of Obstetricians and Gynecologists – 1 článek

American Journal of Obstetrics and Gynecology – 2 články

Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology – 1 článek

BMC Pediatrics – 1 článek

BMJ Open – 1 článek

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – 1 článek

Cell Transplantation – 1 článek

Clinical Obstetrics and Gynecology – 1 článek

Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine – 1 článek

Cureus – 1 článek

Current Psychiatry Reports – 1 článek

Česká Neonatologická Společnost – 1 článek

Deutsche Zeitschrift für Akupunktur – 1 článek

Emerging Issues in Family and Individual Resilience – 1 článek

Frontiers in Pediatrics – 1 článek

General Hospital Psychiatry – 1 článek

Hygiena – 1 článek

Children – 1 článek

International Journal of Mental Health and Addiction – 1 článek

JAMA Network Open – 1 článek

JAMA Pediatrics – 1 článek

Journal of Clinical Pharmacology – 1 článek

Journal of Neonatal-Perinatal Medicine – 1 článek

Journal of Perinatology – 1 článek
National Institute on Drug Abuse – 1 článek
Nature Reviews Nephrology – 1 článek
Neurotoxicology and Teratology – 1 článek
New England Journal of Medicine – 1 článek
Pediatrics – 4 články
Physical Therapy – 1 článek
PLOS Medicine – 1 článek
Praha: Úřad vlády České republiky – 1 článek
Seminars in Fetal and Neonatal Medicine – 3 články
Seminars in Perinatology – 2 články
StatPearls Publishing – 1 článek
Substance Use & Misuse – 1 článek
The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics – 1 článek
United Nations publication – 1 článek
Wolters Kluwer Health – 1 článek



Pro tvorbu teoretických východisek bylo použito 46 elektronických článků a 2 odborné knihy

2 NOVOROZENECKÝ ABSTINENČNÍ SYNDROM

Užívání návykových látek v těhotenství se v posledním desetiletí dramaticky zvýšilo a ukazuje se jako závažný problém nejen pro veřejné zdraví. Ženy, které užívají návykové látky v těhotenství a jejich děti, jsou často zranitelnou skupinou a vyžadují zvýšenou péči a léčbu. Návykové látky mohou v těhotenství způsobovat matce i nenarozenému dítěti řadu komplikací, mezi nejčastější se řadí nitroděložní růstová restrikce (IUGR), předčasný porod, častější výskyt potratů, abrupce placenty, úmrtí matky a v neposledním vznik novorozeneckého abstinenciho syndromu (Stover & Davis, 2015).

Novorozenecký abstinenciho syndrom (NAS) je definován jako abstinenciho příznaky, které se objeví u novorozence po narození, v důsledku užívání drog matkou během těhotenství. Po ukončení přenosu návykových látek přes pupečník může dojít k prezentaci mírných a přechodných abstinenciho příznaků nebo toxických syndromů z přímého účinku drogy. Těmito příznaky se rozumí podrážděnost, špatné sání, hypertonie a nízká porodní hmotnost. NAS se nejčastěji vyskytuje u žen užívajících opioidy, ale může se projevit i u jiných látek, jako je kokain, konopí či amfetaminy (Wells & Loshak, 2019). Abstinenciho příznaky se u novorozenců objevují nejčastěji do 24-48 hodin po porodu, avšak vyskytují se i ojedinělé případy, kdy se opožděné příznaky projeví i 5-10 dní po narození. Míra závažnosti NAS může být různá, záleží nejen na typu užívané nelegální látky, ale i dalších faktorech, jako je gestační věk plodu, metabolismus matky, kombinace zneužívaných látek, délka závislosti, frekvence užívání a čas posledního užití návykové látky (Mangat et al., 2019).

Prevalence užívání návykových látek

Souhrnná zpráva o závislostech v České republice z roku 2022 uvádí, že nejčastěji užívanou nelegální drogou je konopí, kterou užívá asi 6-10 % dospělých, což je přibližně 500-900 tisíc osob. Pouze pro samoléčbu ho užívá okolo 190-250 tisíc osob, nejčastěji lidé ve věku nad 65 let. Zkušenosti s extází udává 4-6 % dospělých a s halucinogeny asi 5-6 %. Pervitin či kokain dle průzkumu vyzkoušelo 2-3 % dospělých osob. Nejčastěji rizikově užívanou drogou v České republice je pervitin, který užívá okolo 35 tisíc lidí (Chomynová et al., 2023).

Hamplová a spol. ve své studii uvádí, že v roce 2013 bylo v České republice evidováno 2881 žen, které byly závislé na návykových látkách. Od roku 2007 toto číslo stoupl o 243 žen. Zmiňované ženy nejčastěji užívaly stimulantia, poté opiáty a kanabioidy. Dále ve své studii

uvádí, že z důvodu stoupajícího počtu mladých žen, užívajících návykové látky, stoupá počet těhotných žen, které jsou na některém typu návykové látky závislé (Hamplová et al., 2015). Podle údajů zveřejněných v roce 2019 ve výroční zprávě o sledování užívání drog ve Spojených státech se nejvyšší míra užívání drog u žen vyskytuje v plodném věku, přičemž nejvyšší prevalence je ve věkových skupinách 18 až 25 let, 26 až 34 let a 35 až 39 let.

Výskyt NAS v USA způsobený intrauterinní expozicí plodu drogám se v posledních letech výrazně zvýšil, a to z 1,2 případů na 1000 porodů v roce 2000 na 7,3 v roce 2017. V roce 2014 bylo každých 15 minut diagnostikováno jedno novorozeně s NAS, což představuje celkem 32 000 dětí. Míra výskytu NAS je vyšší u dětí narozených matkám ve věku 18 až 25 let a 80 % těhotenství u žen, které užívají drogy, je neplánovaných (Moreno-Ramos et al., 2022). Longo a spol. ve své studii uvádí, že ke zvýšenému výskytu NAS dochází i v jiných zemích, včetně Anglie, Kanady a západní Austrálie, což odráží rostoucí celosvětový problém. Dále ve své studii uvádí, že nárůst počtu případů koresponduje s hlášeným nárůstem užívání opiátů během těhotenství (Longo et al., 2016). V další studii je uvedeno, že nárůst užívání opiátů těhotnými ženami se mezi lety 1999 a 2014 zvýšil čtyřnásobně. Důvodem může být i nárůst počtu opiátů na předpis, jelikož mezi lety 2000 a 2009 byly tyto látky předepisovány mezi celou populací, včetně těhotných žen až pětikrát více (Moreno-Ramos et al., 2022). V další studii je uvedeno, že incidence novorozeneckého opioidního abstinenčního syndromu (NOWS) v USA se stále zvyšuje z 1,5 případů na 1000 porodů v roce 2000 až na 8 případů na 1000 porodů v roce 2014 (Weller et al., 2021).

2.1 NÁVYKOVÉ LÁTKY A JEJICH VLIV NA TĚHOTENSTVÍ A PLOD

Závislost na drogách je problém, který postihuje jedince různých věkových skupin, pohlaví, etnik a socioekonomického postavení. Těhotné ženy však představují jedinečný problém, pokud jde o léčbu a vliv návykových látek na těhotenství a porod. Vzhledem k tomu, že více než čtvrtinu uživatelů návykových látek tvoří ženy v reprodukčním věku, není užívání návykových látek u těhotných žen až tak ojedinělým problémem (Kim, 2024). Podle odhadů užívá v USA jednu nebo více návykových látek přibližně 5 % těhotných žen. Výzkumy prokazují, že užívání tabáku, alkoholu, nelegálních drog nebo zneužívání léků na předpis těhotnými ženami může mít závažné zdravotní důsledky pro plod, jelikož mnoho látek snadno

prochází k plodu placentou. Nejnovější výzkumy ukazují, že kouření tabáku nebo marihuany, užívání léků proti bolesti na předpis nebo užívání nelegálních drog během těhotenství je spojeno s dvojnásobným nebo dokonce trojnásobným rizikem potratů (NIDA, 2020). Oni a spol. ve své studii uvádí, že užívání návykových látek matkou může způsobit nepříznivé následky, jako je předčasný porod, nízká porodní hmotnost, častější výskyt vrozených vývojových vad a péči o novorozence na jednotce intenzivní péče (Oni et al., 2022). Důsledky prenatálního užívání návykových látek se liší v závislosti na konkrétním typu užívané návykové látky, navíc farmakologické a toxikologické změny, které jsou způsobené expozicí plodu těmto látkám je obtížné studovat a celý rozsah příslušných mechanismů stále není zcela objasněn (Barry et al., 2021).

2.1.1 OPIOIDY

Na počátku užívá opioidy většina lidí k navození euforických pocitů nebo jsou široce předepisovány na léčbu akutní i chronické bolesti, a to buď v krátkodobě působících preparátech, nebo zejména u chronické bolesti v dlouhodobě působících preparátech. Tyto látky jsou získávány z nezralých makovic nebo částečně či zcela syntetizovány tak, aby napodobovaly přírodní sloučeninu (Tobin et al., 2022). Při užívání opiátů se však snadno zvyšuje tolerance k nim, která vede ke zvýšenému, nekontrolovanému příjmu a následnému vzniku závislosti. Euforické pocity s rozvojem tolerance po nějaké době mizí, ale abstinenční příznaky přetrvávají (Wang, 2019).

V posledním desetiletí se objevuje nárůst užívání a zneužívání opiátů i u těhotných žen, což má významný dopad na mateřskou a novorozeneckou morbiditu a mortalitu. Údaje z let 2008 až 2018 ukazují, že až třetina žen v reprodukčním věku žijících v USA, dostane ročně alespoň jeden předpis na opioidní lék. Narůstá i zneužívání nelegálních opioidů, mezi něž patří například droga zvaná heroin. V souvislosti s tím se od roku 2000 pětina násobně zvýšil výskyt novorozeneckého abstinenčního syndromu a s tím související komplikace (Corsi & Murphy, 2021). Užívání opiátů v těhotenství je spojeno s významně zvýšeným rizikem následujících komplikací: toxémie, krvácení ve třetím trimestru, mateřská úmrtnost a předčasný porod. Studie dále ukazují, že u novorozenců, jejichž matky v těhotenství užívaly opiáty, se častěji vyskytují komplikace jako nízký gestační věk, nízká porodní hmotnost, menší obvod hlavy, respirační komplikace a NAS. U novorozenců vystavených opiátům se často užívá také výraz NOWS neboli neonatal opioid withdrawal syndrome, který postihuje 45 až 95 % novorozenců vystavených opiátům v děloze (Tobon et al., 2019). Potenciální dlouhodobé

vývojové účinky u dětí, které byly prenatálně vystaveny expozici opioidům nejsou jasné, avšak několik předchozích studií naznačilo, že tyto děti mohou být poznamenány v oblasti psychického vývoje a inteligence, což ale může být následkem zázemí ve kterém vyrůstají (Corsi & Murphy, 2021).

Metadon

Metadon je syntetický opioid s odlišnou chemickou strukturou od morfinu, který se využívá při léčbě bolesti a závislosti na opioidech. Tato látka je jednou z přijatelných forem léčby těhotných žen závislých na opiátech již od konce 60. let 20. století. Při správném užívání je metadon považován za relativně bezpečný pro plod, avšak při nesprávném užívání narůstá riziko vzniku NAS a s tím spojených komplikací, kdy jeho účinky mohou být podobné účinkům heroinu. Vztah mezi dávkou metadonu u matky a NAS je kontroverzní a dostupné údaje si protiřečí. Několik studií ukázalo, že vyšší dávky metadonu jsou spojeny se zvýšením rizika předčasného porodu, nitroděložní růstové restrikce a úmrtí plodu. Novější studie však ukázala, že výskyt a trvání NAS s dávkou metadonu u matky nesouvisí (Ashraf, 2023).

2.1.2 KANABIOIDY

Konopí je momentálně nejčastěji užívanou nelegální návykovou látkou v těhotenství. V posledních desetiletích se prevalence užívání téměř zdvojnásobila. Tento jev je částečně způsoben tím, že si ženy nejsou jisté mírou nebezpečí, pokud jde o prenatální užívání konopí, a to převážně kvůli nejednotnosti dostupných studií. Lo a spol. ve své studii uvádí, že prevalence užívání konopí v posledním měsíci těhotenství v USA byla mezi těhotnými ženami ve věku 15-44 let více než 4,9 % a u žen ve věku 18-25 let vzrostla na 8,5 %. Existují určité obavy, jelikož tetrahydrokanabinol (THC) může mít přístup ke kanabioidním receptorům v placentě a mozku plodu a vázat se na ně (Lo et al., 2022).

Avalos a spol. ve své studii uvádí, že z 364 924 novorozenců, sledovaných v nemocnicích v USA, bylo 22 624 (6,2 %) vystaveno konopí v děloze. Po úpravě na potenciální matoucí faktory, včetně expozice jiným látkám, bylo užívání konopí těhotnou ženou spojeno s vyšší pravděpodobností nízké porodní hmotnosti, vznikem novorozeneckého abstinčního syndromu, předčasným porodem, což je porod před 37. týdnem těhotenství a dále bylo spojeno s vyšší pravděpodobností přijetí novorozence na jednotku intenzivní péče (Avalos et al., 2023).

2.1.3 BENZODIAZEPINY

Benzodiazepiny jsou látky, psychofarmaka, které se běžně používají k léčbě generalizované úzkostné poruchy, panické poruchy a nespavosti, ale také k terapii epilepsie a jako protikřečová terapie (Freeman et al., 2018). Ve světové zprávě o drogách z roku 2019, která byla vydána Organizací spojených národů (OSN) bylo uvedeno, že se ve 40 sledovaných zemích řadí benzodiazepiny mezi tři nejčastěji užívané návykové látky a častěji je užívají ženy. Navíc jsou benzodiazepiny nezdávka užívány v různých kombinacích s opioidy, alkoholem a dalšími návykovými látkami (OSN, 2019). V jedné americké studii bylo zjištěno, že 3,9 % žen se soukromým pojištěním užívalo benzodiazepiny během těhotenství. V posledních několika desetiletích byly vyjádřeny četné obavy, které se týkaly expozice benzodiazepinů v průběhu těhotenství. První kazuistiky a série případů naznačovaly souvislost mezi užíváním benzodiazepinů matkou a zvýšeným rizikem předčasného porodu, nízkou porodní hmotností, nízkým Apgar skóre a rizikem přijetí novorozence na jednotku intenzivní péče (Freeman et al., 2018).

Během těhotenství benzodiazepiny snadno procházejí placentou, a to již od 6. týdne těhotenství, což vede k významným koncentracím léčiva v séru a tkáních plodu již při organogenezi, díky čemuž může často docházet k abnormálnímu vývoji. Chronické a vysoké dávky této návykové látky jsou však často spojeny s rozvojem novorozeneckého abstinčního syndromu. Při současném užívání s opioidy se riziko NAS zvyšuje, může mít závažnější průběh a být spojen s delší hospitalizací novorozence (Noh et al., 2022).

2.1.4 ALKOHOL

Alkohol a jeho složka etanol působí anxiolyticky, analgeticky a má tlumivý účinek na centrální nervovou soustavu (CNS). Rychle se vstřebává difuzí ve sliznici žaludku a střev. Jednu až dvě hodiny po požití alkoholu těhotnou ženou dosahují koncentrace této návykové látky v krvi plodu téměř stejných hodnot jako u matky. Eliminace etanolu plodem je složitá, a to kvůli snížené kapacitě metabolismu. V roce 2018 konzumovalo alkohol ve Spojených státech amerických v posledním měsíci těhotenství přibližně 66,3 milionu žen ve věku 18 let a více. Mezi těhotnými ženami se však spotřeba alkoholu mezi lety 2017 a 2018 snížila z 11,5 % na 9,9 %. Metaanalýza údajů od 231 808 těhotných žen zjistila, že u těch, které během těhotenství pily alkohol, bylo vyšší riziko spontánního potratu než u těch, které abstinovaly.

Dále se často vyskytovala nízká porodní hmotnost, předčasné porody nebo vrozené malformace plodu. U žen, které konzumovaly více než dva alkoholické nápoje týdně, byla také zjištěna zvýšená četnost aneuploidií. Studie na zvířatech ukázaly, že alkohol může u plodu způsobit podvýživu a chronickou hypoxii tím, že vysoké hladiny alkoholu v krvi vyvolávají hypoglykémii, alkohol totiž snižuje funkci adrenergních receptorů na jaterní plazmatické membráně, což má za následek sníženou stimulaci enzymu glykogenfosforylázy vyvolanou adrenalinem, narušení metabolismu sacharidů a snížení prenatálního a postnatálního růstu (Boardman et al., 2021).

2.1.5 STIMULAČNÍ DROGY

Stimulační drogy jsou látky, které zvyšují aktivitu CNS. Jsou využívány pro své léčebné účely, ale kvůli svým euforickým účinkům bývají nelegálně používány k rekreačním účelům a zvyšování výkonnosti. V roce 2015 užívalo v USA stimulační drogy asi 1,38 milionu žen v reprodukčním věku (15-44 let).

Amfetaminy

Amfetaminy, jako je metamfetamin, nazýván také pervitin, 3,4-methylendioxy metamfetamin (MDMA) a methylfenidát, jsou látky, které mají silný potenciál ke zneužívání kvůli svým neuropsychiatrickým účinkům, které zahrnují snížený pocit únavy a ostražitosti, zvýšení bdělosti a sebedůvěry, zlepšení nálady a často i euforii a povznesení. Někdy bývají také používány k léčbě obezity, narkolepsie, poruchy pozornosti s hyperaktivitou (ADHD) a deprese. Mezi ženami v plodném věku (15-44 let), žijících v USA, uvedlo užívání metamfetaminu přibližně 208 000 žen, z nichž 3,3 % bylo těhotných. Tato droga je z důvodu dostupnosti, snadné výroby a stavu dlouhodobého opojení stále oblíbenější. Vysoké dávky metamfetaminu mohou způsobit agresivní chování, stav silné úzkosti, nespavost, srdeční arytmii, šok až smrt. Chronické užívání pak může vyvolat paranoidní psychózu (Boardman et al., 2021).

Užívání metamfetaminu u těhotných žen je spojeno s omezením růstu plodu a potraty. V jedné rozsáhlé studii zkoumající americký registr Medicaid bylo zjištěno, že užívání amfetaminu v těhotenství je spojeno také se zvýšeným rizikem preeklampsie a předčasného porodu. V další studii zahrnující Spojené státy americké a pět severských zemí autoři zaznamenali zvýšení rizika srdečních malformací plodu v souvislosti s intrauterinní expozicí methylfenidátu, ale s expozicí amfetaminu nebyly tyto vrozené malformace prokázány (Boardman et al., 2021).

Kokain

Kokain, benzoylmethylekgoin, účinkuje jako silné stimulantium a lokální anestetikum. Je inhibitorem zpětného vychytávání dopaminu, noradrenalinu a serotoninu v mozku. Jeho účinek je velmi intenzivní, ale krátkodobějšího charakteru, kdy navozuje silnou euforii, pocity vzrušení, radosti, zvyšuje sebedůvěru, družnost a iniciativu. U matky může užívání kokainu způsobit kardiovaskulární komplikace, nejčastěji hypertenzi, ischemii až infarkt myokardu a selhání ledvin. Ve studiích je zmíněno, že je užívání kokainu často spojeno s předčasnými porody, nízkou porodní hmotností, otoky, proteinurií a stavy, které lze zaměnit s preeklampsií (Smid et al., 2019). Kokain je vysoce rozpustný v tucích a má nízkou molekulovou hmotnost, proto snadno prochází placentou. Koncentrace této látky u plodu je však pouze zlomek koncentrace u matky, protože placenta má schopnost velké množství kokainu zadržet, což poskytuje určitou ochranu před jeho toxicitou, ovšem kokain snižuje placentární perfuzi, což vede ke špatné výměně plynů a zhoršené oxygenaci plodu. Chronická hypoxémie plodu může vést k jeho tísní, zabarvení plodové vody z uvolněného mekonia a nízkému Apgar skóre odpovídajícímu poruchám porodní adaptace (Boardman et al., 2021).

Patofyziologie NAS

Většina návykových látek způsobuje závislost nejen u matky, ale i u plodu. K závislosti u plodu dochází, jelikož návykové látky, které matka užívá, prostupují přes placentární bariéru. K tomu dochází v různé míře, a to dle farmakokinetických vlastností dané látky. Látky, které ovlivňují centrální nervový systém, jsou většinou vysoce lipofilní a mají poměrně nízkou molekulovou hmotnost. Tyto vlastnosti způsobují, že je přechod látky z mateřského do fetálního oběhu snadnější, protože dochází k rychlému přechodu volného léčiva mezi matkou a plodem. Jelikož má plod nezralé ledviny a nedostatek enzymů používaných k metabolismu, tak se mají tyto látky tendenci v jeho těle kumulovat. Ve chvíli, kdy dochází k přerušení trans placentárního průchodu návykových látek při porodu, nastává rozvoj novorozeneckého abstinčního syndromu (Ashraf, 2023). NAS může být ovlivněn mnoha faktory, a to farmakokinetikou léčiv, dysregulací neurotransmiterů či genetickými a epigenetickými faktory (Anbalagan & Mendez, 2023). Patofyziologie, která je základem NAS, není sice stále zcela objasněna, ale důkazy získané z pokusů na laboratorních zvířatech ukazují, že odvykání

u novorozenců je pravděpodobně odlišný proces než u dospělých. Jako možné příčiny tohoto odlišného procesu odvykání se uvádí komplexní povaha nezralých neurálních obvodů, proměnlivé hladiny a nedostatečná exprese opiátových receptorů u vyvíjejícího se plodu a podíl různých neurotransmiterů (Grossman & Berkwitt, 2019). Zdá se, že mechanismus příznaků a symptomů odvykání od drog jiných, než jsou opioidy, je velmi podobný, avšak jsou popsány určité rozdíly. Abstinenční příznaky, vyskytující se po ukončení expozice benzodiazepinů v děloze, jsou pravděpodobně způsobeny zvýšeným množstvím kyseliny gama – aminomáselné. Abstinenční příznaky z expozice selektivních inhibitorů vychytávajících serotoninin, mohou být sekundární v důsledku nadměrného množství serotoninu a noradrenalinu. Neonatální vysazení tricyklických anidepresiv, může být způsobeno nadbytkem cholinergních transmiterů (Anbalagan & Mendez, 2023).

2.2 KLINICKÉ PŘÍZNAKY NOVOROZENECKÉHO ABSTINENČNÍHO SYNDROMU

U novorozenců s NAS se příznaky projevují v behaviorálních a fyziologických funkcích, a přestože se vlastnosti původce výrazně liší, mohou si být projevy podobné. Jedná se o multisystémovou poruchu, která postihuje především centrální nervový systém novorozence, autonomní nervový systém a gastrointestinální systém. Čas poslední aplikace před porodem, celková délka závislosti a typ látky, které bylo novorozeně vystaveno v děloze, přímo ovlivňují příznaky a závažnost NAS. Také riziko, načasování a trvání NAS závisí na typu látky, kterou matka užívá, ale bez ohledu na typ zneužívané látky se objevují shodné příznaky jako podrážděnost, nadměrný pláč, třes, zvýšená bolestivost a výrazný Moroův reflex. Abstinenční příznaky při užívání heroínu se u novorozenců objevují obvykle brzy, nejčastěji během prvních 24 hodin po porodu. Naproti tomu u novorozenců vystavených působení metadonu nebo buprenorfinu dochází k opožděným projevům NAS, a to za 48 až 72 hodin, respektive 36 až 60 hodin po porodu. Je důležité si uvědomit, že příznaky NAS mohou být opožděné až 4 týdny po narození, a mohou se tedy objevit až po propuštění z nemocnice (Sinkin & Chisholm, 2022).

Jak již bylo zmíněno výše, NAS postihuje převážně tři systémy – centrální nervový systém, autonomní nervový a gastrointestinální systém. Náhlé vysazení návykové látky narušuje rovnováhu vegetativního systému novorozence, což vede k dysregulované autonomní odpovědi

s autonomními příznaky, ke kterým patří pocení, kýchání, horečka, zívání a změny barvy kůže. Dopamin a serotonin jsou hlavními neurotransmitery, které jsou při absenci návykových látek dysregulovány, což vede ke klinickým projevům v CNS, které se manifestují jako častý špatně utišitelný pláč, třes, podrážděnost a výrazný Moroův reflex. Tyto příznaky představují snahu novorozence přizpůsobit se náhlé změně neurotransmitterové rovnováhy. Také gastrointestinální projevy jsou nápadnými rysy NAS, vznikající v důsledku nerovnováhy a dominance kontroly autonomního nervového systému nad gastrointestinální funkcí a motilitou. U novorozence s gastrointestinálními projevy NAS dominují zvracení, nauzea, přítomnost gastrických reziduí, potíže s příjmem potravy, průjmy a celkově špatného přibývání na váze (Dumbhare & Taksande, 2023).

Příznaky dle typu návykové látky

- Opioidy: třes, hypertonie, nespavost, zvýšená dráždivost, citlivost na světlo a zvuk, potíže s kojením, zvracení, řídká stolice, dýchací potíže (Tobon et al., 2019)
- Kanabioidy: zvýšený třes, podrážděnost a nespavost
- Benzodiazepiny: slabý svalový tonus, potíže s kojením, ospalost, podrážděnost, nespavost, průjem a zvracení
- Alkohol: abdominální distenze, křeče, třes, hypertonie, apnoe, cyanóza, abnormality obličeje a opistotonus
- Stimulancia: nespavost, třes, potíže s kojením, hypertonie, kýchání, častý pláč, tachypnoe, řídká stolice, horečka, zívání, hyperreflexie a exkoriace, diaforéza, mióza a zvracení
- Barbituráty – podrážděnost, silný třes, hyperakuze, nadměrný pláč, vazomotorická nestabilita, průjmy, neklid, hypertonie, zvracení a nespavost (Boardman et al., 2021)

2.3 DIAGNOSTIKA A HODNOCENÍ NOVOROZENECKÉHO ABSTINENČNÍHO SYNDROMU

Většinu případů NAS pomáhá identifikovat ohleduplně odebraná anamnéza matky týkající se užívání nebo zneužívání drog, která je odebrána po navázání důvěry nehodnotícím a neodsuzujícím způsobem. Tato anamnéza však nemusí být snadno dostupná, a proto může být nezbytné testování matky nebo dítěte (Anbalagan & Mendez, 2023).

2.3.1 VYŠETŘENÍ MATKY

Screening užívání návykových látek by měl být standardní součástí komplexní péče poskytované během těhotenství a měl by se provádět při první prenatalní návštěvě ženy u svého gynekologa. Je nutno si uvědomit, že návykové látky užívají ženy z různých rasových, etnických a socioekonomických skupin. Tento screening by tak neměl být omezen pouze na ženy, které nenavštěvují pravidelně během těhotenství svého gynekologa nebo které v minulosti návykové látky užívaly, to by mohlo vést k přehlédnutí mnoha případů a podpoře stigmatizace. Proto je nezbytné, aby byl screening plošný a opíral se o validované screeningové nástroje, jako jsou dotazníky, včetně 4P, NIDA Quick Screen a CRAFFT, určený pro ženy do 26 let (Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy, 2017).

V dnešní době se využívají dvě metody k identifikaci uživatelů návykových látek: anamnéza nebo toxikologické vyšetření. Ačkoli žádný z těchto přístupů nedokáže přesně určit přítomnost a množství drog užívaných během těhotenství, kombinace toxikologického vyšetření se strukturovaným rozhovorem napomáhá k odhalení více případů (Singh & Davis, 2021).

Před počtím, a hlavně na začátku těhotenství, by měly být všechny ženy standardně dotazovány na užívání alkoholu, drog a předepsaných léků, včetně opioidů užívaných nejenom za lékařským, ale i jiným účelem. Pacientky by měly být informovány o tom, že tyto otázky jsou součástí standardní péče poskytované všem těhotným ženám. Je důležité zachovávat laskavý přístup a ženu ihned neodsuzovat, měla by být zajištěna co největší otevřenost a důvěrnost. Od ženy je potřeba získat informace o typu návykové látky, délce závislosti, užívaném množství, způsobu podání, kdy ji naposledy užíla. Poskytovatelé péče by měli respektovat autonomii pacientky, zachovat integritu vztahu mezi pacientkou a lékařem, v rámci

možností stanovených zákony, které se týkají ochrany osobních údajů při poruchách způsobených užíváním návykových látek (Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy, 2017).

K zjištění, zda těhotná žena užívá návykové látky, jsou odebírány různé biologické vzorky. Neexistují však žádné standardizované testy pro monitorování užívání drog pomocí těchto vzorků a ženy navíc s odebráním nemusí souhlasit. Další nevýhoda je způsobena rychlou eliminací většiny drog, díky čemuž může být náročné odhalit, zda žena užívala nějakou z návykových látek v delším časovém horizontu. Detekční okno je v případě moče, krve, stěrů z úst a potu úzké, což způsobuje, že tyto vzorky nejsou užitečné při identifikaci sporadického užívání. Testování biologických vzorků se širším detekčním oknem by proto poskytlo lepší příležitost k identifikaci expozice drogám. Ideální situací by bylo identifikovat všechny drogy užívané během těhotenství pomocí jediného vzorku, který lze snadno odebrat. To je však v současné době nemožné.

Nejčastěji odebíraným biologickým vzorkem pro účely testování drog u těhotných žen je moč. Důvodem je dostupnost standardizovaných testů a také se jedná o vyšetření neinvazivní. Pomocí moče je možno identifikovat nedávné užití drog během několika dní od odběru vzorku (Singh & Davis, 2021). Dle doporučeného postupu České neonatologické společnosti se k vyšetření moče používá screeningový panel immunoassay, který dokáže detekovat amfetaminy, opiáty, kanabinoidy, benzodiazepiny a barbituráty. Látky jako metadon a subutex nemusí být v tomto panelu detekovány (Dokoupilová & Zach, 2021).

Vlasy matky jsou nejcitlivějším biologickým vzorkem, pokud jde o detekci některých drog v těhotenství. Z vlasů lze identifikovat vystavení organismu látkám, jako jsou alkohol, nikotin, kokain, opioidy, kanabinoidy, barbituráty, benzodiazepiny a amfetaminy, stejně jako terapeutickým drogám a běžným chemickým sloučeninám. Dospělým osobám rostou vlasy rychlostí přibližně 1 cm za měsíc, proto je třeba tuto skutečnost při analýze údajů zohlednit. Vlasy matky odebrané během porodu nemusí ukazovat na užívání drog ve dnech nebo týdnech před porodem. Proto by bylo vhodné odložit odběr tohoto vzorku alespoň na 1 měsíc po porodu. Dalším možným odebíraným vzorkem je krev, která byla jako jedna z prvních zkoumána pro účely detekce drog v lidském těle. Pro kvantitativní údaje a akutní otravy je krev v současnosti nejlepší možností. Úzké detekční okno a invazivní povaha odběru vzorku však omezují účinnost krevních testů pro dlouhodobé užívání návykových látek. K detekci těchto látek v těhotenství je možno použít i vzorky nehtů, mateřského mléka, potu či stěrů z úst (Singh & Davis, 2021).

2.3.2 VYŠETŘENÍ NOVOROZENCE

Pokud je klinické podezření na NAS v postnatálním období, je možné provést další testování u novorozence, kdy bývá odebírána moč, případně smolka, pupečnicková krev a vlasy za účelem zjištění možné expozice návykovým látkám plodu v děloze. U všech těchto typů testů jsou možné jak falešně pozitivní, tak falešně negativní výsledky, a proto by měly být tyto výsledky interpretovány v kontextu s klinickým vyšetřením.

Nejčastěji se vyšetřuje moč, a to kvůli snadnému odběru a přístupu k včasným výsledkům. Tento odběr by se měl provést co nejdříve po narození dítěte, nejlépe při prvním vyprázdnění s ohledem na proměnlivý metabolismus a clearance látek od matky. Obecně platí, že vyšetření moče novorozenců odráží užívání návykové látky matkou v předchozích dnech až týdnu před porodem a může zůstat pozitivní po dobu 2-4 dnů v závislosti na látce a době posledního užití. Další možností toxikologického testování je vyšetření smolky, které může odrážet expozici návykovým již od 20. týdne těhotenství. Ačkoli je citlivost testování smolky vyšší než u testování moče, neprovádí se tak často, jelikož je obtížnější se vzorkem manipulovat a výsledky bývají později, než je tomu u moče. Při odběru mekonia je třeba dbát na to, aby nedošlo ke kontaminaci s močí, a k odběru by mělo dojít, pokud možno před zahájením krmení, aby byly výsledky přesnější. Testování vlasů dítěte je další možností, jak zjistit dřívější expozici návykové látce (od třetího trimestru), a jeho výhodou je, že jej lze provádět až několik měsíců po narození. Vyšetření pupečnickové krve odráží nedávnou expozici, a to v hodinách až dnech, ale obecně se považuje za méně citlivé, než je tomu u ostatních vzorků (Grossman & Berkwitz, 2019).

Jak již bylo zmíněno výše, všechny uvedené testy mají falešně pozitivní a falešně negativní výsledky a vyžadují opatrnou interpretaci. Falešně pozitivní výsledky se mohou objevit například při užívání Dopegytu, kodeinu či Spasmopan čípků matkou v prenatalním období. K falešně negativním výsledkům může dojít například po expozici marihuaně, při nesprávném skladování mekonia nebo v případě, že matka užila návykovou látku více než 5 dnů před porodem (Anbalagan & Mendez, 2023).

2.3.3 HODNOCENÍ NOVOROZENECKÉHO ABSTINENČNÍHO SYNDROMU

Vedle laboratorních a toxikologických vyšetření se k diagnostice, léčbě, monitoringu a hodnocení intenzity symptomů u novorozenců používají standardní skórovací nástroje,

z nichž nejpoužívanější je skóre Finneganové (FNAST), které bylo vyvinuto jako výzkumný nástroj v 70. letech 20. století doktorkou Loretou Finnegan a bylo vytvořeno pro projevy NAS při zneužívání opioidů (Mangat et al., 2019). V době, kdy Finneganové skóre vzniklo, bylo výzkumným nástrojem, který poskytoval určitou jednotnost při hodnocení závažnosti novorozeneckého abstinenčního syndromu (Singh & Davis, 2021).

Tento skórovací systém hodnotí 21 specifických příznaků a symptomů, které se sledují po dobu 7 dnů. Zdravotníci obvykle začínají s bodováním 24 hodin po porodu a sledují příznaky každé 3 až 4 hodiny (Hilliard, 2024). Každý klinický příznak je ohodnocen na stupnici od 0 do 5. Dvě po sobě jdoucí skóre 12 a více bodů nebo tři po sobě jdoucí skóre 8 a více bodů znamenají potřebu farmakologické léčby. Úprava léčby a indikace k propuštění závisí na tom, jak se jednotlivá skóre v průběhu času mění (Oji-Mmuo et al., 2021).

Přestože bylo v dalších letech zavedeno několik dalších hodnotících nástrojů, které měly zvýšit spolehlivost mezi posuzovateli závažnosti NAS, stále se ukazuje, že je hodnocení velmi subjektivní a Finneganové skóre zůstává těžkopádné a nespecifické. Nedostatečná specifikace se ukazuje například u zvýšeného skóre po expozici neopioidním návykovým látkám, jako je nikotin či benzodiazepiny, které užívá 30-40 % žen se závislostí v průběhu těhotenství.

V nedávném přehledu Schiff a jeho kolegové popsali mnoho pokusů o modifikaci skóre Finneganové i vývoj dalších nových, jednodušších a potenciálně přesnějších technik pro hodnocení NAS, avšak navzdory tomu, se FNAST stalo nejuniverzálnějším přijatým nástrojem pro sledování a léčbu novorozenců vystavených opioidům. Stále je snaha o větší objektivnost při hodnocení a také o zkrácení, zjednodušení a validaci některých modifikovaných verzí tohoto skóre na větších souborech (Singh & Davis, 2021). Devlin a spol. ve své studii zahrnuli 424 novorozenců mezi třemi kohortami, kteří byli hodnoceni podle skóre Finneganové. Tufts hodnotila 203 novorozenců, Louisville 127 a Univerzita v Kentucky 94 novorozenců. Gestační věk těchto novorozenců byl alespoň 36 týdnů a byli sledováni od narození do propuštění z nemocnice. U 238 léčených novorozenců, byla léčba zahájena 2-4 dny od narození. Ve studii se uvádí, že mnoho položek, které byly hodnoceny, mělo napříč kohortami statisticky významné rozdíly. Například spánek méně než 3 hodiny se v Louisville objevoval u 55,1 % novorozenců, v Tufts u 53,2 % a v Kentucky u 85,1 %. Tělesná teplota $\geq 37,2$ °C se u novorozenců v Louisville objevila v 23,6 % případů, v Tufts u 39,9 % a v Kentucky u 19,1 %. Největší rozdíly byly zaznamenány v případě vysoko laděného křiku, kdy v Louisville se objevil u 77,2 % novorozenců, v Tufts u 20,7 % a v Kentucky u 79,8 % novorozenců, což je rozdíl vyšší než 50 procentních bodů, to se ukázalo i při hodnocení Moro reflexu. Díky vysokým rozdílům, byly tyto 2 položky, stejně jako generalizované křeče, z následného modelu

vyřazeny. Na konci studie Devlin a spol. poukázali na to, že 8 z 21 položek FNAST (spánek méně než 3 hodiny po krmení, třes, zvýšený svalový tonus, horečka $\geq 37,2$ °C, dechová frekvence vyšší než 60 za minutu, nadměrné sání, špatné krmení a regurgitace), bylo nezávisle spojeno s nutností farmakologické léčby. Těchto 8 abstinenčních příznaků se zdá být dostatečných pro posouzení, zda novorozenec splňuje kritéria pro farmakologickou léčbu. Za zmínku stojí, že 7 z 8 položek škály Devlin a spol. bylo zaznamenáno také ve studii sFNAS (Devlin et al., 2020).

Dalším hodnotícím nástrojem je Simplified Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System (sFNAS). FNAST je zdlouhavý nástroj a vzhledem k neustálému nárůstu počtu dětí s diagnózou NAS se Gomez Pomar a spol. snažili vytvořit zkrácenou a zjednodušenou verzi skóre Finneganové, která bude s původním nástrojem vysoce korelovat a umožní efektivní klinické hodnocení (Gomez Pomar et al., 2017). Pomocí systému sFNAS je hodnoceno 10 příznaků, kterými jsou pláč, třes, zvýšený svalový tonus, poruchy spánku, ucpaný nos, frekvence dýchání, usilovné sání ručiček, špatné krmení, nesnášenlivost krmení a hodnocení stolice. Skóre se pohybuje v rozmezí 0-23, přičemž vyšší skóre znamená závažnější odvykací stav. Autoři sFNAS doporučují léčbu novorozenců, pokud je skóre třikrát po sobě vyšší než 6 nebo dvakrát po sobě vyšší než 10. Skórovací nástroj prokázal vysokou korelaci ($r = .914$) s FNAST (Cline, 2018). Ačkoli je sFNAS zkrácen na 10 položek, zachovává více než jednu položku v rámci každé kategorie příznaků NAS. Toto hodnocení bylo vyvinuto na základě přísného statistického přístupu a křížové validace a je nejen zkrácené, ale také snadno proveditelné s minimální manipulací nebo interakcí s novorozencem. Díky vysoké korelaci s původním FNAST a se škálou MOTHER NAS je sFNAS atraktivní, účinnou a jednoduchou alternativou k používání těchto zdlouhavých nástrojů. Před zahájením používání tohoto skórovacího systému v praxi, je třeba provést další studie, aby se zjistila klinická užitečnost, platnost a spolehlivost (Gomez Pomar et al., 2017).

Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research Study Score (MOTHER) je stupnice, která vychází z původní metody Finneganové s některými úpravami. Tento hodnotící nástroj obsahuje 28 položek, které odrážejí důležité klinické příznaky spojené s NAS; 19 z těchto položek se používá pro bodování a určení následné léčby. Každý příznak je hodnocen na stupnici od 0 do 8 podle jeho závažnosti. Skóre 9 a více bodů (z maximálního možného skóre 42) naznačuje, že je indikována farmakologická léčba. Tento nástroj se také zaměřuje na dobu krmení, přičemž hodnocení se provádí pravidelně před krmením dítěte a 1 hodinu po krmení (Oji-Mmuo et al., 2021).

Dalším skórovacím nástrojem je Lipsitz tool, který byl vyvinut ve stejné době jako FNAST (1975). Obsahuje 11 položek s bodovým hodnocením od 0 do 3 a navrhuje hodnotit novorozence dvakrát denně, 90 minut před krmením. Byla zjištěna 77% senzitivita při použití skóre ≥ 4 jako ukazatele abstinčních příznaků (Gomez-Pomar & Finnegan, 2018). Některé příznaky, jako je třes nebo podrážděnost, jsou považovány za důležitější pro rozvoj NAS a je jim přikládána větší váha než méně kritickým příznakům, jako je například zvracení. Zatímco maximální možné skóre je 20, skóre 4 nebo vyšší naznačuje, že novorozenec může procházet odvykacím stavem. Ve srovnání s FNAST je použití Lipsitz nástroje méně náročné. Tento skórovací systém není široce používán a jediná dostupná validace byla zveřejněna před 45 lety jako součást původní studie (Oji-Mmuo et al., 2021).

Jedním z nejnovějších skórovacích nástrojů je Eat, sleep, console (ESC), který jako reakci na některá klinická omezení nástroje FNAST vyvinul Dr. Grossman a jeho kolegové v roce 2014 v dětské nemocnici Yale-New Haven. Zaměřil se na schopnost novorozence: 1) Jíst; 2) Spát; a 3) Být utěšován. Konkrétně bylo hodnoceno, jestli je novorozenec schopen sníst alespoň necelých 30 ml během jednoho krmení, schopnost spát nepřerušovaně alespoň 1 hodinu a schopnost být utěšen do 10 minut. Pokud některá z těchto tří podmínek nebyla splněna, sešel se multidisciplinární tým, aby optimalizoval možnosti léčby, přičemž se nejprve zaměřil na stupňování nefarmakologických léčebných intervencí, jako je přítomnost rodičů, přebalování, krmení a mazlení. Pokud tyto nefarmakologické intervence nebyly úspěšné, byla zahájena farmakologická léčba. Jednou z výhod hodnocení ESC je možnost provádět častá klinická hodnocení podle potřeby na základě projevů dítěte. Ve srovnání s FNAST, prováděným každé dvě až čtyři hodiny, umožňuje ESC rychlé zahájení intervencí. Například u novorozence, u něhož bylo zjištěno, že je neutěšitelný, je možno zahájit intervence již za 10 minut, místo toho, aby se čekalo na plánovaný čas skórování (Schiff & Grossman, 2019). Ve vydání časopisu *The New England Journal of Medicine*, Young a spol. uvedli výsledky studie „Eat. Sleep, console versus obvyklá péče při odvykání novorozenců od opioidů“. Jednalo se o studii prováděnou ve 26 amerických nemocnicích, zahrnující novorozence narozené v 36. týdnu těhotenství nebo později, u nichž byl prokázán NAS. Na všech zapojených pracovištích bylo období, kdy pokračovaly v dosavadním hodnocení a léčbě NAS. Poté, během tříměsíčního přechodného období, byli zaměstnanci před zavedením v jejich zařízeních vyškoleni k používání systému ESC. Primárně se zaměřili na dobu uplynulou od narození do propuštění novorozence. Sekundární výsledky zahrnovaly délku pobytu a potřebu farmakologické léčby. Do výzkumu bylo zařazeno 1305 novorozenců, 702 v období obvyklé péče a 603 v období ESC. Přístup ESC vedl ke statisticky významnému rozdílu v primárním výsledku neboli doby

od narození do propuštění, kdy novorozenci ve skupině ESC byli propuštěni průměrně 8,2 dnů od narození, zatímco novorozenci ve skupině s obvyklou péčí byli propuštěni 14,9 dnů po narození, což činí rozdíl 6,7 dne. Dále byl podíl novorozenců, u nichž byla nutnost léčby 52,0 % ve skupině s obvyklou péčí a 19,5 % ve skupině ESC (absolutní rozdíl 32,5 %) (Rodriguez et al., 2023). Ačkoli ESC vedla k významnému zlepšení krátkodobých výsledků, tento přístup nebyl nezávisle ověřen a neexistují dostatečné údaje o dlouhodobé bezpečnosti. Podobné zlepšení výsledků bylo prokázáno po zavedení nefarmakologických postupů léčby při použití FNAST, což naznačuje, že nefarmakologická péče by měla být jednotně přijata jako standard (Schiff & Grossman, 2019).

Byly vyvinuty i další skórovací nástroje, jedním z nich je Neonatal Drug Withdrawal Scoring System, který má celkem 11 položek, z toho 7 položek (exkoriace, dýchání, třes, podrážděnost, reflexy, svalový tonus a stolice) je hodnoceno na stupnici 0-3. Zbývající 4 položky (zvracení, kýchání, časté zívání a horečka) se hodnotí známkou 1, pokud jsou přítomny, a 0 pokud chybí. Skóre 10 a více podle autorů znamená nutnost farmakologické léčby novorozence. Dalším z nástrojů je Neonatal Narcotic Withdrawal Index, při němž se položkám přiřazuje bodová hodnota 0-2, vyšší skóre znamená větší závažnost abstinenčních příznaků. Farmakologická léčba je indikována při skóre 5 nebo vyšším při alespoň 2 hodnoceních během 24 hodin. V roce 1998 byl vyvinut další skórovací systém, tzv. Neonatal Withdrawal Inventory (NWI), což je 7 položkový nástroj rychlého klinického hodnocení určený k posouzení CNS, gastrointestinálních, autonomních a behaviorálních příznaků odvykání u novorozenců vystavených drogám. Položky NWI jsou hodnoceny body od 1 do 4, přičemž vyšší hodnoty jsou přiřazeny položkám s větším klinickým významem. Rozsah možného skóre pro NWI je od 0 do 19 bodů, kdy skóre 8 nebo vyšší se považuje za patologický stav vyžadující léčbu (Cline, 2018).

Jak již bylo výše uvedeno, pro hodnocení abstinenčních příznaků u novorozence existuje více skórovacích systémů zaměřených na různé projevy a chování novorozence s NAS, ovšem důležité je nejen jejich správné použití a vyhodnocení, ale také včasná aplikace nefarmakologické či farmakologické terapie a opětovné sledování jejich účinnosti.

2.4 TERAPIE NAS

U všech novorozenců, s prokázanou expozicí návykovým látkám v děloze nebo s vysokou pravděpodobností expozice, by mělo být provedeno sledování pomocí skórovacích nástrojů hodnotících závažnost NAS. Dle bodového ohodnocení novorozence se dále určuje, zda je zapotřebí farmakologická léčba, u FNAST se zahajují farmakologické intervence při skóre vyšším než 8. V posledních letech se čím dál více využívá i nefarmakologických metod léčby, a to buď jako doplňková léčba k farmakologické nebo jako léčba samostatná u novorozenců s méně závažným NAS (Mangat et al., 2019). V ideálním případě by péče měla být multidisciplinární, založená na spolupráci a vycházející ze zjištěných potřeb matky a dítěte, které od sebe neizolujeme. Důležité je vytvořit bezpečné prostředí, jelikož mnoho matek se může cítit stigmatizováno a vinno v souvislosti s užíváním návykových látek a vzniku NAS, což může vést ke zhoršené komunikaci s poskytovateli zdravotní péče. Účast matky při péči o novorozence trpícím NAS má potenciál přispět k lehčímu průběhu syndromu a zlepšení vazby s dítětem. Přestože mnoho matek je schopno poskytnout novorozenci důslednou péči, je třeba provést komplexní psychosociální posouzení rodiny, aby byla zjištěna odpovídající míra podpory a bezpečí pro novorozence (Longo et al., 2016). Obecné zásady léčby zahrnují sledování novorozenců s ohledem na příznaky NAS, optimalizaci nefarmakologické péče, léčbu medikamenty, pokud je to nutné, a systematické snižování dávky léků při odeznění příznaků. Specifika léčebných protokolů se mohou u různých lékařů, zdravotnických zařízení, regionů a zemí lišit a neexistuje definitivní shoda, která by určovala optimální hranici pro medikaci, farmakologický režim nebo protokoly snižování dávky. Zdá se, že snahy o zlepšení kvality se standardizací způsobů péče zkracují délku léčby (Boardman et al., 2021).

Dle doporučeného postupu České neonatologické společnosti se farmakologická léčba zahajuje při opakovaném skórování novorozence (FNAST) s počtem bodů >8. Následná léčba závisí na návykové látce, která NAS způsobila. Opiátový NAS by měl být léčen opiáty, nejčastěji morfinem a poté buprenofinem či metadonem. Nejčastěji užívané preparáty k léčbě neopiátového NAS jsou phenaemaltem a luminal. Dále jsou v doporučeném postupu zmíněny možnosti konzervativní terapie, kterými jsou režimová opatření, kojení, kardiopulmonární stabilita a frekventní krmení hyperkalorickou stravou. (Dokoupilová & Zach, 2021)

2.4.1 NEFARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

Po zjištění expozice návykovým látkám v děloze, je třeba nejprve optimalizovat nefarmakologickou péči, aby se snížily případné nově se objevující příznaky NAS. Neexistují však žádné široce uznávané standardizované postupy k účinné nefarmakologické péči. Novorozenci vystavení opioidům, kteří jsou úspěšně léčeni pomocí nefarmakologických opatření, by měli být v nemocnici sledováni po dobu 5 až 7 dnů před propuštěním (Boardman et al., 2021). Ačkoli se konkrétní intervence liší podle lokality, asi v 95 % se na jednotkách intenzivní péče nabízí jako výchozí model nějaká forma nefarmakologické péče. Mnoho symptomů NAS je u novorozence způsobeno nadměrnou stimulací, pomocí nefarmakologických metod jsou zdravotníci schopni maximalizovat pohodlí dítěte. Mírné případy NAS (skóre Finneganové <8) jsou zvládnuty výhradně pomocí nefarmakologických přístupů. Mezi metody nefarmakologické péče například patří kojení, rooming-in, akupunktura, zavinování a polohování. Často se také poukazuje na důležitost péče o novorozence v tichém prostředí při tlumeném osvětlení (Mangat et al., 2019).

Kojení

Kojení je jednou z nejčastěji používaných nefarmakologických intervencí u dětí s NAS. Academy of Breastfeeding Medicine zveřejnila konsenzuální pokyny pro kojení, podle kterých by se kojení mělo podporovat, pokud matka neměla relaps užívání návykových látek v posledních 90 dnech, a to hlavně u látek jakou jsou heroin, kokain, amfetamin, pervitin, LSD a těkavé látky. V pokynech je také uvedeno, že pokud je žena nakažena virem HIV (z anglického human immunodeficiency virus), je kojení kontraindikováno stejně jako u žen trpících hepatitidou C (Patrick et al., 2020). Často panují nejasnosti ohledně bezpečnosti kojení při substituční léčbě opioidy, protože předchozí klinické pokyny poukazyvaly na potenciální škodlivé účinky a možnosti pokračujícího souběžného užívání nelegálních drog. Drogy jsou sice přítomny v mateřském mléce matek na substituční léčbě, ale jejich koncentrace jsou nízké s nízkou perorální biologickou dostupností a nejsou zdokumentovány žádné škodlivé účinky na novorozence. Několik studií analyzovalo mateřské mléko matek užívajících metadon při substituční léčbě a uvádělo nízké koncentrace metadonu v mateřském mléce nepřesahující 0,1 mg/kg/den, což činí pouze 2 % dávky matky. Substituční léčba opioidy není kontraindikací kojení a většina matek s touto léčbou by měla být v kojení podporována. Wachman a spol. ve

své studii uvádějí, že v jejich nemocnici v USA pouze 24 % z 276 matek exponovaných opioidům, mělo během pobytu v nemocnici mateřské mléko, přičemž 60 % z nich přestalo kojit v průměru po 6 dnech od porodu. Vzhledem k zjištěnému přínosu kojení novorozenců trpících NAS, by se mělo usilovat o minimalizaci potenciálních překážek a zvýšení míry kojení (Mangat et al., 2019). Favara a spol. ve své studii zahrnuli 1738 novorozenců trpících NAS v USA. Jedna skupina novorozenců byla krmena mateřským mlékem (MM) a druhá skupina mlékem umělým (UM). Zjistili, že medián délky farmakologické léčby u první skupiny byl 14 dní, mezitím co u skupiny druhé 17 dní. Ve studii se také zaměřili na celkovou délku hospitalizace, kdy medián délky hospitalizace byl kratší ve skupině novorozenců krmených MM, 19 dní, oproti skupině s UM, kdy medián byl 20 dní (Favara et al., 2019). V jiné studii byla zkoumána délka hospitalizace novorozenců trpících NAS vystavených metadonu. První skupina novorozenců byla kojena, druhá krmena umělým mlékem. U skupiny kojených novorozenců byla délka hospitalizace 28,6 dní, mezitím co u skupiny krmené UM 46,7 dní. Avšak u dětí vystavených buprenofinu nebyly pozorovány žádné změny v délce hospitalizace (Mangat et al., 2019).

Rooming-in

Kromě klidného prostředí s malým množstvím podnětů umožňuje rooming-in matkám soukromí pro kontakt kůže na kůži a kojení. Navzdory mnoha výhodám rooming-in pro novorozence vystavené návykovým látkám v děloze, mnoho nemocnic tento model péče nenabízí nebo jej není schopno nabídnout. Průzkum provedený v roce 2015 v 76 amerických nemocnicích ukázal, že rooming-in v počátečním období pozorování závažnosti NAS, nabízí 56 % nemocnic a pouhých 11 % tak činí během farmakologické léčby. Je důležité poznamenat, že nedostatečný kontakt novorozence s matkou, může vést ke zvýšení fyziologického stresu novorozence a dysregulovanému chování. Toto chování pak může být zaměněno za odvykání od návykových látek nebo může vést ke zhoršení příznaků NAS (dezorganizované krmení, potíže se spánkem, zvýšený pláč) a může potenciálně vést k delší farmakologické léčbě a hospitalizaci (Whalen et al., 2019). Několik studií zkoumalo účinky přítomnosti rodičů na novorozence s NAS. Howard a spol. pozorovali 86 novorozenců a uvedli, že maximální přítomnost rodičů (100 %) byla spojena s kratší délkou hospitalizace o 9 dní, zkrácením délky farmakologické léčby o 8 dní a snížením průměrného skóre dle Finneganové alespoň o 1 bod. Podobně Abrahams a spol. a Hodgson a spol. zkoumali účinky rooming-in u novorozenců vystavených opioidům v děloze. Novorozenci v kohortě rooming-in byli mnohem častěji kojeni (63 % oproti 10 % v nemocnicích bez rooming-in), snížila se u nich nutnost léčby morfiem (20-40 % oproti 77 % v nemocnicích bez rooming-in), délka hospitalizace a počet přijetí na jednotku

intenzivní péče. Hlavním přínosem rooming-in byla vysoká míra kojících matek, což mohlo také přispět k některým pozorovaným výhodám (Mangat et al., 2019).

Akupunktura

Akupunktura byla již úspěšně použita jako typ nefarmakologické léčby u dospělých závislých na opioidech a vedla ke zkrácení doby trvání abstinčních příznaků v kombinaci s farmakologickou léčbou. Patofyziologicky lze předpokládat, že akupunktura ovlivňuje různé neurotransmiterové systémy, které jsou ovlivňovány i látkami obsahující opioidy, což vysvětluje alespoň část pozitivního účinku této metody. Pomocí akupunktury lze obnovit uvolňování dopaminu, který je během abstinčních příznaků uvolňován ve velmi nízké míře. K léčbě NAS se využívají neinvazivní akupunkturní postupy, včetně laserové akupunktury, která se již úspěšně používá pro léčbu bolesti. Výhodou laserové akupunktury, oproti klasické, je absence bolesti při zavádění a minimální riziko vzniku infekce. Při laserové akupunktuře, která je také méně časově náročná než ta klasická, se stimuluje určený akupunkturní bod nízkou intenzitou záření. Používají se různé vlnové délky a profily paprsků, zejména červené a infračervené záření, kvůli dobré hloubce průniku do kůže. V jedné studii prováděné v USA bylo pozorováno 54 novorozenců trpících NAS. Tito novorozenci byli v průběhu hospitalizace mimo jiné ošetřeni pomocí laserové akupunktury s různou frekvencí záření, maximálně však jednou týdně. Tato metoda měla pozitivní účinek, jelikož se sledovaným novorozencům zlepšil spánek a krmení (Buschmann-Prayon et al., 2016). Raith a spol. ve své studii prováděné v USA zahrnuli 28 novorozenců trpících NAS, kteří byli léčeni standardní léčbou opioidy v kombinaci s laserovou akupunkturou. Oproti druhé skupině novorozenců, která byla léčena pouze pomocí farmakologických metod, se u první skupiny významně zkrátila délka hospitalizace z v průměru 50 dní na 35 dní. Medián délky léčby byl rovněž významně kratší, a to 28 dní u skupiny podstupující akupunkturu ve srovnání s 39 dny u skupiny druhé (Raith et al., 2015).

Polohování

K polohování se mohou používat pomůcky, jako jsou příkrývky nebo těsné zavinování, které vytváří hranice okolo novorozence a navozují mu pocit jako kdyby byl v děloze. Bylo prokázáno, že těsné balení novorozenců prodlužuje spánek, zlepšuje neuromuskulární vývoj, snižuje fyziologický stres, zlepšuje motorickou organizaci a schopnost seberegulace (Mangat et al., 2019). Při polohování novorozence lze využít uklidňující strategie, jako je používání dudlíku, polohování rukou na ústa nebo kontakt kůže na kůži. Ačkoliv polohy na zádech a na boku v raných fázích hospitalizace mohou například snížit podrážděnost kojence, podle

doporučení Americké pediatrické akademie pro spánek by měla být podporována poloha na břiše (McCarty et al., 2019). Mezi pozitivní důsledky polohy na břiše pro spánek patří delší doba klidného spánku, více spánku s vyššími prahy vzrušení, lepší kontrola dýchání a snížená variabilita srdeční frekvence. V jedné studii, která porovnávala vliv polohy při spánku u novorozenců s NAS bylo zjištěno, že průměrná bodová hodnota závažnosti NAS byla významně vyšší v poloze na zádech ve srovnání s polohou na břiše $7,6 \pm 0,7$ vs $5,1 \pm 0,6$. Také novorozenci polohováni na břicho lépe prospívali ve srovnání s novorozenci ležícími na zádech. Poloha na břiše může snižovat příznaky NAS potenciálně díky kardiorespiračním a somatosenzorickým účinkům (Mangat et al., 2019).

Masáž

Na fyziologické úrovni jsou přínosy masážní terapie pravděpodobně způsobeny zvýšením vagové aktivity a snížením hladiny kortizolu. Novorozenci trpící novorozeneckým abstinčním syndromem z vysazení opioidů vykazují vyšší hladiny kortizolu z důvodu dysfunkční regulace centrálního a autonomního nervového systému s příznaky jako je nadměrný pláč, zvýšený svalový tonus nebo třes. Tyto děti mají také abnormální strukturu spánku se sníženým množstvím klidného spánku. Vzhledem k tomu, že masážní terapie potenciálně zvyšuje vagovou aktivitu a motilitu žaludku, což souvisí s aktivitou parasympatického nervového systému a útlumem stresové reakce, jsou novorozenci s NOWN jednoznačně kohortou, která by z ní měla prospěch. Rana a spol. využívali měření krevního tlaku, srdeční frekvence a dechové frekvence při sledování novorozenců s NAS před a po masáži. U všech dětí zaznamenali výrazné snížení srdeční a dechové frekvence, a to hlavně u novorozenců, kteří podstupovali zároveň farmakologickou léčbu, což svědčí o výrazném uvolnění a míře jejich pohodlí (Rana et al., 2022).

2.4.2 FARMAKOLOGICKÁ LÉČBA

U novorozenců s těžkým NAS je nutné kromě nefarmakologických opatření použít lék ke zlepšení klinických příznaků odvykání a k minimalizaci komplikací z odvykání. Například zvracení a řídká stolice jsou spojeny s dehydratací a špatným přírůstkem hmotnosti a jsou relativní indikací k léčbě. V ideálním případě farmakoterapie minimalizuje klinické příznaky odvykání a poté dochází k postupnému vysazení medikace pomocí standardizovaného protokolu, aby se snížila celková expozice léčivům (Patrick et al., 2020). Volba konkrétního léčiva je důležitá, ale není jediným prediktorem úspěchu léčby. Klíčovým faktorem je léčebný

režim, v jehož rámci se lék nachází. Jaký prostředek, dávku, titrační schéma, stejně jako to, kdy začít využívat doplňková léčiva, které léčivo použít a jak jej vysadit, to vše jsou oblasti, které jsou v současné době předmětem zkoumání. V praxi panuje shoda, že farmakoterapie první volby u NOWS spočívá v substituci opioidů, přičemž 53 % novorozenců v USA dle Pediatrického zdravotnického informačního systému dostává léčbu morfinem, 36 % fenobarbitalem a zbytek kombinací léčiv, metadonem nebo jinou látkou (Disher et al., 2019).

Morfin je přírodní opioid s dobrými farmakokinetickými vlastnostmi a krátkým poločasem rozpadu, díky čemuž je snadné upravit dávku v průběhu léčby (Longo et al., 2016). Prvotní dávka morfinu, který se podává per os v roztoku, je 0,03 – 0,1mg/kg každé 3 hodiny. Pokud nedojde k poklesu skóre Finneganové pod 8 bodů, dávka se navyšuje o 0,02 – 0,04mg/kg. Když skóre klesne pod 8 bodů, stávající dávka je ponechána další 2-3 dny a následně se snižuje. Při minimální dávce se snižuje i interval podávání morfinu (Dokoupilová & Zach, 2021). Dalším farmakem je metadon. Jedná se o syntetický opioid s delším poločasem rozpadu (25 až 32 hodin), což může zajistit konzistentní koncentraci v krvi v průběhu času a vést k méně častému dávkování (Longo et al., 2016). Současné důkazy naznačují, že metadon má na základě randomizovaných kontrolovaných studií mírnou výhodu oproti morfinu. Sutter a spol. do své studie zařadil 61 novorozenců trpících NOWS, 30 z nich bylo léčeno metadonem a 31 morfinem. Délka hospitalizace u skupiny léčené metadonem byla 14,7 dnů, mezitím co u skupiny druhé byla 17,9 dnů. Ve své studii se zaměřili také na délku léčby, která byla u první skupiny 12,8 dne a u novorozenců z druhé skupiny 16,1 dne. Tři léčení novorozenci ve skupině s metadonem vyžadovali převoz na novorozeneckou jednotku intenzivní péče ve srovnání s žádným kojencem ve skupině s morfinem (Sutter et al., 2022). Dalším medikamentem pro léčbu opioidního NAS je buprenorfin, má dlouhý poločas rozpadu, který umožňuje dávkování jednou denně. Tento medikament se podává sublingválně v objemu 0,5 ml nebo méně, poté se do úst vloží dudlík a látka se absorbuje asi do dvou minut. Buprenorfin byl zkoumán jako primární opioid pro farmakologickou léčbu NAS. Studie fáze 1 zkoumaly převážně bezpečnost a dávku. Po těchto šetřeních následovala zaslepená, randomizovaná kontrolovaná studie srovnávající sublinguální buprenorfin s perorálním morfinem u 63 kojenců. Buprenorfin měl kratší medián délky léčby (15 vs. 28 dní) i délky hospitalizace (21 vs. 33 dní). Bezpečnost a potřeba přídatné léčby byla v obou skupinách podobná (Mangat et al., 2019). Podobně bylo v další kohortové studii zjištěno, že sublingvální buprenorfin je pro léčbu NAS vhodnější než metadon. Novorozenci léčení buprenorfinem měli ve srovnání s novorozenci, kteří dostávali metadon, významně kratší dobu léčby a také dobu hospitalizace. Problémem buprenorfinu je fakt, že obsahuje značné množství etanolu, a tak není úplně jasná bezpečnost této látky.

Problémy s bezpečností, nedostatečnou účinností a vedlejšími účinky vedly k doporučením neléčit novorozence s novorozeneckým abstinčním syndromem opiovou tinkturou nebo diazepamem (Longo et al., 2016). Dvě nedávné systematické metaanalýzy porovnávaly různé farmakoterapie pro léčbu NAS. V obou metaanalýzách byla délka léčby opioidními agonisty nejkratší u buprenorfinu, následovaná metadonem a morfinem. Buprenorfin byl však spojen se zvýšenou potřebou přídatné léčby a metadon byl spojen s nejnižší potřebou přídatných léků. Autoři obou publikací uznali významná omezení a navrhli další kontrolované studie. Plánuje se nová klinická studie na více pracovištích s použitím sublingválního buprenorfinu ve formě bezalkoholového přípravku, která by měla tato první zjištění potvrdit (Boardman et al., 2021).

K léčbě NAS je často potřeba využít i adjuvantní terapii, pokud se klinické příznaky i přes farmakoterapii opioidy nadále stupňují. Nejčastějšími léky používanými jako adjuvantní terapie jsou klonidin a phenobarbital, kdy častěji užívaným je druhý zmíněný. V posledních letech se však ve Spojených státech rozšířil i klonidin, jako doplňová terapie při NAS. Klonidin je agonista α -2-adrenergických receptorů, který byl použit v kombinaci s opioidem nebo jiným lékem u starších dětí a dospělých ke zmírnění abstinčních příznaků. Neexistují dostatečné důkazy, které by naznačovaly větší účinnost klonidinu oproti phenobarbitalu; ve studiích na zvířatech však byla prokázána neurotoxicita phenobarbitalu a jeho užívání bylo spojeno s nepříznivými vývojovými následky (Patrick et al., 2020). Rozšířené používání phenobarbitalu na jednotkách intenzivní péče, obeznamenost klinických lékařů s jeho používáním a nedostatek jasných důkazů o toxicitě vedly k tomu, že se phenobarbital nadále používá jako pomocný prostředek při NAS. Zatímco klonidin má mechanismus účinku specifitější pro odvykání od opioidů, phenobarbital má globálnější sedativní účinek, který může zajistit vyšší účinnost v případě expozice více látkám (Mangat et al., 2019). Kliničtí lékaři by ale měli zvážit použití klonidinu jako léku druhé volby oproti phenobarbitalu a je třeba provést další studie, které by ověřily účinky obou látek na dlouhodobý vývoj dětí (Patrick et al., 2020). V jedné studii v USA bylo pozorováno 68 novorozenců s NAS, kteří byli léčeni morfinem. Jedna skupina novorozenců dostávala jako adjuvantní terapii klonidin a druhá phenobarbital. Délka léčby opioidy u skupiny první byla 13,6 dní, mezitím co u druhé 18,2 dní. Klonidin byl vysazen před propuštěním a novorozenci užívající fenobarbital, jako doplňkovou léčbu, užívali toto léčivo i po propuštění, a to až několik měsíců. Dávky obou adjuvantů byly rovněž vysoké (Mangat et al., 2019).

Po ukončení farmakologické léčby by měli být novorozenci sledováni alespoň 24 až 48 hodin. V ideálním případě by měl dítě vystavené působení návykových látek do 48 hodin po propuštění z nemocnice navštívit jeho pediatr, aby sledoval, zda dostatečně přibývá na váze, a

aby monitoroval případné přetrvávající příznaky odvykání. Následovat by měla kontrola po 1 týdnu (Patrick et al., 2020).

Prognóza u dětí s novorozeneckým abstinenčním syndromem

Prognóza u dětí s novorozeneckým abstinenčním syndromem je závislá na mnoha faktorech, včetně typu návykové látky užívané matkou během těhotenství, závažnosti NAS, dostupnosti lékařské péče a prostředí, ve kterém dítě vyrůstá (Ciciolla et al., 2021). U dětí, které byly vystaveny návykovým látkám v děloze, byly zaznamenány nežádoucí dlouhodobé účinky. U kojenců, kteří byli vystaveni opioidům, se často vyskytují zrakově-motorické problémy, jako je strabismus a nystagmus, a poruchy zrakové ostrosti způsobené refrakčními vadami. U dětí starších tří let byly zjištěny významné kognitivní deficity, jako je nižší souhrnné skóre IQ, potíže s řečí, zhoršená krátkodobá paměť a výkonné funkce. Nedostatky ve školních výsledcích se u dětí s NAS projeví nízkými průměrnými studijními výsledky v testech ve všech ročnících a oblastech, přičemž nejvýznamnější rozdíl byl zaznamenán v sedmé třídě. Byla snaha o pochopení mechanismus, který stojí za špatnými neurovývojovými a kognitivními výsledky u této populace. Předběžné údaje ukázaly na regionální zmenšení objemu mozku, změny ve zrání spojovacích nervových drah a relativní mikrocefalii. Důležité je si uvědomit, že existuje mnoho faktorů, které mohou ovlivnit vývoj dítěte, jako je expozice více látkám, nízký gestační věk, intrauterinní růstová restrikce a další faktory. Navíc po narození mohou být děti vystaveny různým socioekonomickým a environmentálním podmínkám. Tyto proměnné faktory mohou ztěžovat identifikaci přesné příčiny nepříznivých změn ve vývoji dítěte a znesnadňují přímé spojení s prenatální expozicí návykovým látkám (Anbalagan & Mendez, 2023). Většina studií ukazuje, že u dětí vystavených návykovým látkám v děloze nedochází k neurovývojovým změnám do 12 měsíců věku, avšak několik hodnotících nástrojů, jako je například McCarthyho motorická škála a Vinelandova škála sociální zralosti, tyto rozdíly konzistentně identifikovalo, ale třeba u Bayleyho škály kojeneckého vývoje jsou výsledky rozporuplné (Larson et al., 2019). Expozice opioidům v děloze může také potenciálně ovlivnit gastrointestinální trakt a střevní biom, což může následně zhoršit imunitu dítěte a ochranu proti patogenům, a tím dlouhodobě ovlivnit zdraví. Prenatální expozice marihuaně byla spojena se zvýšenou mírou deprese v dětství. Jiná studie ukázala, že s prenatálním užíváním marihuany je spojena hyperaktivita, impulzivita, příznaky nepozornosti a delikvence. Smrt je zřídka spojena pouze s odnětím návykové látky, ale častěji nastává jako důsledek nedonošenosti, infekce a těžké perinatální asfyxie. Úmrtnost v kojeneckém věku je pravděpodobně velmi nízká, i když riziko syndromu

náhlého úmrtí kojence (SIDS) je u kojenců vystavených opiátům výrazně vyšší. Kojenci vystavení metadonu mají 3,7krát vyšší riziko SIDS ve srovnání s kontrolními skupinami. U kojenců vystavených kokainu je riziko SIDS 2,3krát vyšší než u kojenců, kteří kokainu vystaveni nebyli (Ashraf, 2023).

2.5 VÝZNAM A LIMITACE DOHLEDANÝCH POZNATKŮ

Přehledová bakalářská práce nabízí souhrn informací o problematice novorozeneckého abstinčního syndromu. Práce se přesněji věnuje nejčastěji užívaným návykovým látkám, které způsobují NAS, jejich vlivu na plod a těhotenství, dále klinickým příznakům NAS, diagnostice a v neposlední řadě farmakologické a nefarmakologické terapii. Z výsledků studií vyplývá, že žen, které v těhotenství užívají návykové látky, stále přibývá, což má negativní dopad nejen na matku, ale i na plod a později novorozence, u nějž se může rozvinout novorozenecký abstinční syndrom. Ukazuje se, že zvýšený výskyt případů NAS je spojen s častějším zneužíváním opioidů těhotnými ženami, ale i častějším užíváním těchto látek na předpis, kdy podle Corsi a Murphyho dostane až třetina žen v reprodukčním věku žijících v USA ročně alespoň jeden předpis na opioidní lék. Studie se shodují, že screening užívání návykových látek by se měl provádět při první prenatalní návštěvě ženy u svého gynekologa pomocí validovaných screeningových nástrojů, jako jsou dotazníky, bohužel však zatím nebyly plošně zavedeny. Ženy se navíc často bojí přiznat, že návykovou látku užívají, proto je důležité vytvořit intimní prostředí, kde se žena cítí v bezpečí a nebojí se svěřit. Hodnocení klinických příznaků NAS je nejčastěji prováděno pomocí skóre Finneganové (FNAST), to však bylo zavedeno jako hodnotící nástroj již v roce 1975. Autoři mnoha studií se snaží tento nástroj zjednodušit nebo vyvinout nový, snadnější k hodnocení závažnosti příznaků, zatím ale nebylo provedeno dostatek studií, aby se zjednodušené hodnotící nástroje mohly používat v praxi. Většina dohledaných studií poukazuje na zmírnění klinických příznaků při využívání nefarmakologických metod léčby, ať už jako léčbu samostatnou u mírnějších případů nebo podpůrnou u závažnějších případů. Mnoho nemocnic nabízí jako výchozí model nějakou formu nefarmakologické péče, kterými mohou být například kojení či rooming-in, avšak pouze 11 % nemocnic v USA využívá metodu rooming-in během farmakologické léčby.

Dohledané poznatky v bakalářské práci mohou sloužit studentům zdravotnických oborů k rozšíření znalostí v oblasti novorozeneckého abstinčního syndromu, se kterým se mohou v rámci klinické praxe setkat.

Limitací této bakalářské práce je fakt, že většina uvedených studií pochází ze zahraničí, je tedy otázkou, zda uvedené informace lze implementovat i v ČR. Další limitací je, že v současné době existuje poměrně velké množství studií, kdy všechny není možno pojmout v bakalářské práci.

ZÁVĚR

Hlavním cílem bakalářské práce je sumarizovat a předložit aktuální publikovaná data týkající se novorozeneckého abstinčního syndromu. V posledních letech se výskyt NAS, způsobený intrauterinní expozicí plodu drogám výrazně zvýšil, a to z 1,2 případů na 1000 porodů v roce 2000 na 7,3 v roce 2017. Nárůst počtu případů koresponduje s hlášeným nárůstem užívání opiátů během těhotenství.

Prvním cílem bakalářské práce je předložit aktuální dohledané poznatky o nejčastějších návykových látkách způsobujících novorozenecký abstinční syndrom a jejich vlivu na těhotenství a plod. Z analýzy dostupných informací vyplývá, že opioidy, benzodiazepiny, alkohol, kanabioidy a stimulační drogy patří mezi hlavní látky, které jsou spojovány s výskytem NAS. Každá z těchto látek má specifické účinky na těhotenství a plod. Podle odhadů užívá v USA jednu nebo více návykových látek přibližně 5 % těhotných žen. Návykové látky prostupují přes placentární bariéru v různé míře, dle farmakokinetických vlastností dané látky. Většina případů NAS je způsobena užíváním opioidů během těhotenství, které mohou u matky zvýšit riziko toxémie, krvácení ve třetím trimestru a mateřské úmrtnosti. U plodu se vyskytují komplikace jako nízká porodní hmotnost, menší obvod hlavy a nízký gestační věk.

Druhý cíl práce byl předložit aktuální dohledané poznatky o klinických příznacích novorozeneckého abstinčního syndromu. Příznaky NAS závisí na typu návykové látky, kterou žena užívala během těhotenství, jak dlouho tuto látku užívala a kdy ji užila naposledy. Abstinční příznaky při užívání heroinu se u novorozenců objevují obvykle brzy, nejčastěji během prvních 24 hodin po porodu. Naproti tomu u novorozenců vystavených působení metadonu nebo buprenorfinu dochází k opožděným projevům NAS, a to za 48 až 72 hodin po porodu. Mezi nejčastější příznaky NAS patří třes, potíže s kojením, nespavost, řídká stolice a zvracení.

Třetí cíl práce je předložit aktuální dohledané poznatky o diagnostice a hodnocení novorozeneckého abstinčního syndromu. Včasná a správná diagnóza NAS jsou klíčové pro zahájení adekvátní léčby a minimalizaci komplikací u novorozenců. Většinu případů NAS pomáhá identifikovat ohleduplně odebraná anamnéza matky týkající se užívání nebo zneužívání drog, která je odebrána po navázání důvěry nehodnotícím a neodsuzujícím způsobem. Tato anamnéza však nemusí být snadno dostupná, a proto může být nezbytné testování matky nebo dítěte. Nejčastěji odebíraným biologickým vzorkem pro účely testování drog u těhotných žen je moč. U novorozenců dochází nejčastěji k odběru moče, dále mekonium,

pupečnickové krve či vlasů. Vedle laboratorních a toxikologických vyšetření se k diagnostice, léčbě, monitoringu a hodnocení intenzity symptomů u novorozenců používají standardní skórovací nástroje, z nichž nejpoužívanější je skóre Finneganové, které se však zdá být zdlouhavé. Z toho důvodu je v posledních letech snaha o vyvinutí zjednodušeného hodnotícího nástroje, jako zjednodušené skóre Finneganové, které je snadno proveditelné s minimální manipulací nebo interakcí s novorozencem, zde je však nutno provést další studie, aby mohlo být používáno v praxi. Jedním z nejnovějších skórovacích nástrojů je Eat, sleep, console, který hodnotí schopnost novorozence jíst, spát a být utěšován, dle toho se určuje optimalizace léčby.

Čtvrtým cílem je předložit aktuální dohledané poznatky o farmakologické a nefarmakologické terapii novorozeneckého abstinčního syndromu. Neléčený odvykací stav může vést k problémům s krmením, zvýšené kalorické potřebě a ztrátě tekutin v důsledku průjmu a zvracení. Tyto problémy mohou vést k dehydrataci, suboptimálnímu růstu a vývoji a zhoršení vazby mezi matkou a dítětem. Dle bodového ohodnocení novorozence se určuje, zda je zapotřebí farmakologická léčba, u FNAST se zahajují farmakologické intervence při skóre vyšším než 8. V praxi panuje shoda, že farmakoterapie první volby u abstinčních příznaků z odnětí opioidů spočívá právě v substituci opioidů, přičemž nejčastěji je k léčbě užíván morfin, dále metadon a fenobarbital. Mírné případy NAS jsou léčeny pomocí nefarmakologických metod, kdy mezi nejčastěji využívané patří kojení či rooming-in.

REFERENČNÍ SEZNAM

- Anbalagan, S., & Mendez, M. D. (2023). Neonatal Abstinence Syndrome. *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551498/>
- Ashraf, H. H. (2023). Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine, 2023*. <https://emedicine.medscape.com/article/978763-overview?form=fpf>
- Avalos, L. A., Adams, S. R., Alexeeff, S. E., Oberman, N. R., Does, M. B., Ansley, D., Goler, N., Padon, A. A., Silver, L. D., & Young-Wolff, K. C. (2023). Neonatal outcomes associated with in utero cannabis exposure: a population-based retrospective cohort study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.11.1232>
- Barry, J. M., Birnbaum, A. K., Jasin, L. R., & Sherwin, C. M. (2021). Maternal Exposure and Neonatal Effects of Drugs of Abuse. *Journal of Clinical Pharmacology, vol.61(S2), S142*. <https://doi.org/10.1002/jcph.1928>
- Boardman, J., Groves, A., & Ramasethu, J. (2021). *Avery & MacDonald's Neonatology : Pathophysiology and Management of the Newborn* (8th edition.). Wolters Kluwer Health. <https://eds.p.ebscohost.com/eds/detail/detail?vid=1&sid=49bee885-d786-43c4-9975-7640ae849336%40redis&bdata=JkF1dGhUeXB1PWlwLHNoaWImbGFuZz1jcyZzaXRIPWVkey1saXZlJnNjb3BIPXNpdGU%3d#AN=3527266&db=e000xww>
- Buschmann-Prayon, K., Raith, W., Schmölder, G. M., Resch, B., Reiterer, F., Avian, A., Koestenberger, M., & Urlesberger, B. (2016). Laser acupuncture for neonatal abstinence syndrome: a randomized controlled trial. *Deutsche Zeitschrift für Akupunktur, 59(2), 29-31*. [https://doi.org/10.1016/S0415-6412\(16\)30047-9](https://doi.org/10.1016/S0415-6412(16)30047-9)
- Ciciolla, L., Erato, G., Addante, S., Armans, M., & Quigley, A. (2021). Family-Centered Care Approaches for Neonatal Abstinence Syndrome: Caring for Mothers and Infants. *Emerging Issues in Family and Individual Resilience, 65-89*. https://doi.org/10.1007/978-3-030-56958-7_4
- Cline, G. J. (2018). *Assessing Abstinence in Infants Greater Than 28 Days Old* [dissertation, University of South Florida]. <https://digitalcommons.usf.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=8683&context=etd>
- Corsi, D. J., & Murphy, M. S. Q. (2021). The Effects of opioids on female fertility, pregnancy and the breastfeeding mother-infant dyad: A Review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology, 128(5), 635-641*. <https://doi.org/10.1111/bcpt.13577>
- Devlin, L. A., Breeze, J. L., Terrin, N., Gomez Pomar, E., Bada, H., Finnegan, L. P., O'Grady, K. E., Jones, H. E., Lester, B., & Davis, J. M. (2020). Association of a Simplified Finnegan Neonatal Abstinence Scoring Tool With the Need for Pharmacologic Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *JAMA Network Open, 3(4)*. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2275>

Disher, T., Gullickson, C., Singh, B., Cameron, C., Boulos, L., Beaubien, L., & Campbell-Yeo, M. (2019). Pharmacological Treatments for Neonatal Abstinence Syndrome. *JAMA Pediatrics*, 173(3). <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2018.5044>

Dokoupilová, M., & Zach, J. (2021). Novorozenecký abstinenční syndrom. *Doporučený postup české neonatologické společnosti*, 5. https://cneos.cz/wp-content/uploads/2022/08/NAS_2021.pdf

Dumbhare, O., & Taksande, A. (2023). Neonatal Abstinence Syndrome: An Insight Over Impact of Maternal Substance Use. *Cureus*, (e47980), 15(10). <https://doi.org/10.7759/cureus.47980>

Favara, M. T., Carola, D., Jensen, E., Cook, A., Genen, L., Dysart, K., Greenspan, J. S., & Aghai, Z. H. (2019). Maternal breast milk feeding and length of treatment in infants with neonatal abstinence syndrome. *Journal of Perinatology*, 39(6), 876-882. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0374-1>

Freeman, M. P., Góez-Mogollón, L., McInerney, K. A., Davies, A. C., Church, T. R., Sosinsky, A. Z., Noe, O. B., Viguera, A. C., & Cohen, L. S. (2018). Obstetrical and neonatal outcomes after benzodiazepine exposure during pregnancy: Results from a prospective registry of women with psychiatric disorders. *General Hospital Psychiatry*, 53, 73-79. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2018.05.010>

Gomez Pomar, E., Finnegan, L. P., Devlin, L., Bada, H., Concina, V. A., Ibonia, K. T., & Westgate, P. M. (2017). Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open*, 7(9). <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016176>

Grossman, M., & Berkwitt, A. (2019). Neonatal abstinence syndrome. *Seminars in Perinatology*, 43(3), 173-186. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.01.007>

Hamplová, L., Sedláčková, S., & Veselý, Z. (2015). Problematika užívání návykových látek v těhotenství. *Hygiena*, 60(3), 112-115.

Hilliard, J. (2024). Addiction And Neonatal Abstinence Syndrome. *Addiction center*. <https://www.addictioncenter.com/addiction/neonatal-abstinence-syndrome/>

Chomynová, P. C., Grohmannová, K., Dvořáková, Z. D., Orliková, B., Rous, Z., & Černíková, T. (2023). *Souhrnná zpráva o závislostech v České republice 2022*. Úřad vlády České republiky.

Kim, S. (2024). Exploring the Patterns of Substance Use Behaviors in a Nationally Representative Sample of Pregnant Women: a Latent Class Approach. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 22(1), 513-527. <https://doi.org/10.1007/s11469-022-00886-y>

Larson, J. J., Graham, D. L., Singer, L. T., Beckwith, A. M., Terplan, M., Davis, J. M., Martinez, J., & Bada, H. S. (2019). Cognitive and Behavioral Impact on Children Exposed to Opioids During Pregnancy. *Pediatrics*, 144(2). <https://doi.org/10.1542/peds.2019-0514>

- Lo, J. O., Hedges, J. C., & Girardi, G. (2022). Impact of cannabinoids on pregnancy, reproductive health, and offspring outcomes. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 227(4), 571-581. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.05.056>
- Longo, D. L., McQueen, K., & Murphy-Oikonen, J. (2016). Neonatal Abstinence Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 375(25), 2468-2479. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1600879>
- Mangat, A. K., Schmölzer, G. M., & Kraft, W. K. (2019). Pharmacological and non-pharmacological treatments for the Neonatal Abstinence Syndrome (NAS). *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 24(2), 133-141. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.01.009>
- McCarty, D. B., Peat, J. R., O'Donnell, S., Graham, E., & Malcolm, W. F. (2019). "Choose Physical Therapy" for Neonatal Abstinence Syndrome: Clinical Management for Infants Affected by the Opioid Crisis. *Physical Therapy*, 99(6), 771-785. <https://doi.org/10.1093/ptj/pzz039>
- Moreno-Ramos, M., Sánchez-Barba, M., Sánchez, R. G., Mirón-Canelo, J. A., & González-Núñez, V. (2022). Incidence of Neonatal Abstinence Syndrome (NAS) in Castilla y Leon (Spain). *Children*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/children9010025>
- NIDA. (2020). *Substance Use While Pregnant and Breastfeeding*. National Institute on Drug Abuse. Retrieved March 26, 2024, from <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/substance-use-in-women/substance-use-while-pregnant-breastfeeding>
- Noh, Y., Lee, H., Choi, A., Kwon, J. S., Choe, S. -A., Chae, J., Kim, D. -S., Shin, J. -Y., & Stock, S. J. (2022). First-trimester exposure to benzodiazepines and risk of congenital malformations in offspring: A population-based cohort study in South Korea. *PLOS Medicine*, 19(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003945>
- Oji-Mmuo, C. N., Jones, A. N., Wu, E. Y., Speer, R. R., & Palmer, T. (2021). Clinical care of neonates undergoing opioid withdrawal in the immediate postpartum period. *Neurotoxicology and Teratology*, 86. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2021.106978>
- Oni, H. T., Bultjens, M., Mohamed, A. -L., & Islam, M. M. (2022). Neonatal Outcomes of Infants Born to Pregnant Women With Substance Use Disorders: A Multilevel Analysis of Linked Data. *Informa Healthcare*, 57(1), 1-10. <https://doi.org/10.1080/10826084.2021.1958851>
- Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy. (2017). *American College of Obstetricians and Gynecologists*, (711). <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/committee-opinion/articles/2017/08/opioid-use-and-opioid-use-disorder-in-pregnancy>
- OSN. (2019). Non-medical use of tranquilizers (benzodiazepines). In *World Drug Report 2019*, Sales No. E.19.XI.8 (2019 ed., p. 11). United Nations publication. www.unodc.org/wdr2019

- Patrick, S. W., Barfield, W. D., Poindexter, B. B., Cummings, J., Hand, I., Adams-Chapman, I., Aucott, S. W., Puopolo, K. M., Goldsmith, J. P., Kaufman, D., Martin, C., Mowitz, M., Gonzalez, L., Camenga, D. R., Quigley, J., Ryan, S. A., & Walker-Harding, L. (2020). Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Pediatrics*, *146*(5). <https://doi.org/10.1542/peds.2020-029074>
- Raith, W., Schmölder, G. M., Resch, B., Reiterer, F., Avian, A., Koestenberger, M., & Urlsberger, B. (2015). Laser Acupuncture for Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Pediatrics*, *136*(5), 876-884. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-0676>
- Rana, D., Garde, K., Elabiad, M. T., & Pourcyrus, M. (2022). Whole body massage for newborns: A report on non-invasive methodology for neonatal opioid withdrawal syndrome. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, *15*(3), 559-565. <https://doi.org/10.3233/NPM-220989>
- Rodriguez, R. J., Schwartz, A. D. C., & Ruiz, M. M. E. (2023). Is Eat, Sleep, Console the New Standard of Care? *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, *28*(6), 573-575. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-28.6.573>
- Schiff, D. M., & Grossman, M. R. (2019). Beyond the Finnegan scoring system: Novel Assessment and Diagnostic Techniques for the Opioid-Exposed Infant: Novel assessment and diagnostic techniques for the opioid-exposed infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *24*(2), 115-120. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.01.003>
- Singh, R., & Davis, J. M. (2021). Escaping the Finnegan – Is it time? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *26*(3). <https://doi.org/10.1016/j.siny.2021.101218>
- Sinkin, R. A., & Chisholm, C. A. (2022). *PCEP Book 3: Neonatal Care* (4th edition). American Academy of Pediatrics.
- Smid, M. C., Metz, T. D., & Gordon, A. J. (2019). Stimulant Use in Pregnancy – an under-recognized epidemic among pregnant women: An Under-recognized Epidemic Among Pregnant Women. *Clin Obstet Gynecol*, *62*(1), 168-184. <https://doi.org/10.1097/GRF.0000000000000418>
- Stover, M. W., & Davis, J. M. (2015). Opioids in pregnancy and neonatal abstinence syndrome. *Seminars in Perinatology*, *39*(7), 561-565. <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2015.08.013>
- Sutter, M. B., Watson, H., Yonke, N., Weitzen, S., & Leeman, L. (2022). Morphine versus methadone for neonatal opioid withdrawal syndrome: a randomized controlled pilot study. *BMC Pediatrics*, *22*(1). <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03401-3>
- Tobin, D. G., Lockwood, M. B., Kimmel, P. L., Dember, L. M., Eneanya, N. D., Jhamb, M., Nolin, T. D., Becker, W. C., & Fischer, M. J. (2022). Opioids for chronic pain management in patients with dialysis-dependent kidney failure. *Nature Reviews Nephrology*, *18*(2), 113-128. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00484-6>

Tobon, A. L., Habecker, E., & Forray, A. (2019). Opioid Use in Pregnancy. *Current Psychiatry Reports*, 21(12). <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1110-4>

Wang, S. (2019). Historical Review: Opiate Addiction and Opioid Receptors: Opiate Addiction and Opioid Receptors. *Cell Transplantation*, 28(3), 233-238. <https://doi.org/10.1177/0963689718811060>

Weller, A. E., Crist, R. C., Reiner, B. C., Doyle, G. A., & Berrettini, W. H. (2021). Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome (NOWS): A Transgenerational Echo of the Opioid Crisis. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 11(3). <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a039669>

Wells, C., & Loshak, H. (2019). Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome due to Crystal Methamphetamine: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines. *Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546254/>

Whalen, B. L., Holmes, A. V., & Blythe, S. (2019). Models of care for neonatal abstinence syndrome: What works? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 24(2), 121-132. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.01.004>

SEZNAM ZKRATEK

ADHD – attention deficit hyperactivity disorder

CNS – centrální nervová soustava

CRAFT – car, relax, alone, forget, friends, trouble

ESC – Eat, sleep, console

FNAST – Finnegan Neonatal Abstinence Scoring Tool

HIV – human immunodeficiency virus

IUGR – nitroděložní růstová restrikce

LSD – lysergic acid diethylamide

MDMA – methylendioxyamfetamin

MM – mateřské mléko

MOTHER – Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research Study Score

NAS – novorozenecký abstinční syndrom

NIDA – National Institute on Drug Abuse

NOWS – neonatal opioid withdrawal syndrome

NWI – Neonatal Withdrawal Inventory

sFNAS – Simplified Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System

SIDS – Sudden Infant Death Syndrome

THC – tetrahydrokanabinol

UM – umělé mléko

USA – United States of America