

НЕОНАТАЛЬНИЙ АБСТИНЕНТНИЙ СИНДРОМ

Численні наукові дослідження демонструють негативний внутрішньоутробний вплив на новонароджених ряду медикаментозних та наркотичних засобів. Неонатальний абстинентний синдром (НАС) являє собою стан, який розвивається внаслідок відміни наркотичних препаратів, впливу яких плід піддавався під час внутрішньоутробного розвитку, і характеризується наявністю поведінкових та фізіологічних ознак і симптомів (тремору, збудження і проблем вигодовування)

Тетяна Мавропуло

Наркотичні засоби, які викликають неонатальний абстинентний синдром, різноманітні: опіати (героїн, кодеїн, меперидин, метадон, морфін, пентазоцин, пропоксифен), барбітурати (фенобарбітал, секобарбітал, буталбітал), алкоголь, амфетамін, гідроксизин, глутетімід, діазепам, димедрол, іміпрамін, кломіпрамін, кокаїн, мепробамат, селективні інгібітори зворотнього захвату серотоніну (особливо пароксетин), фенциклідін, флуфеназін, хлордіазепоксид, етхлорвінол [2]. Ці препарати могли бути і «законними», тобто призначатись на законній підставі (наприклад, знеболюючі засоби).

Розповсюдженість

В 2013 році Управління ООН з наркотиків та злочинності повідомило, що приблизно 3,6–6,9% населення світу у віці від 15 до 64 років вживали незаконні наркотичні засоби принаймні один раз в попередньому році (UNODC, 2013 рік).

Наростаюча поширеність споживання опіоїдів під час вагітності призвела до п'ятикратного збільшення синдрому абстиненції новонароджених за останні десять років – від 1,2 до 5,8 на 1000 народжених [3, 4]. Передбачається, що 5–10% жінок вживали наркотики протягом вагітності [2]

Більше 75% немовлят, які піддавались впливу наркотичних речовин, мають серйозні медичні проблеми (в порівнянні з 27% без впливу), а 17% немовлят з пренатальним

впливом наркотиків народжуються передчасно (проти 6%) [1].

Клінічні прояви

Клінічні прояви НАС включають «гіперзбудливість», зміни нейроповедінкової організації і аномальну симпатикотонічну активацію: посилення сухожильних і безумовних рефлексів, гіпертонус, гіперакузію, тремор, пронизливий крик, судоми, безсоння, посилення пошуково-рефлексу, некоординоване чи неефективне смоктання і ковтання, зригування і блювоту, діарея, тахіпное, апное, зівання, гикавку, чхання, закладеність носа, мармуровість шкіри, підвищення температури, відсутність набору ваги, слизотечу.

Не всі новонароджені, які мали антенатальний вплив опіоїдів, будуть мати однакові ознаки НАС. Має значення тип препарату, поєднання препаратів, кількість і частота використання, триместр, в якому використовується препарат, час відміни. Фактори навколишнього середовища, безумовно, можуть збільшити захворюваність і тяжкість синдрому абстиненції новонароджених.

Фактори, які впливають на тяжкість проявів НАС [7, 8, 9]:

- недоношеність, мала вага при народженні;
- умови догляду за новонародженою дитиною;
- нікотин в сигаретному димі;
- вплив бензодіазепинів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну;
- генетичні особливості (згідно з даними досліджень ступінь тяж-

кості неонатального абстинентного синдрому залежить від варіації генів опіоїдних рецепторів).

Описані звичні симптоми абстиненції при споживанні матір'ю різних речовин [1, 2] (табл. 1).

У новонароджених, які зазнавали впливу метадону, ознаки синдрому абстиненції зазвичай з'являються протягом 3–5 днів після народження, але можуть з'явитися і через тиждень і тривати від декількох днів до декількох тижнів і рідко – місяцями життя. У тих, які зазнавали впливу бупренорфіну, ознаки синдрому неонатальної абстиненції зазвичай розвиваються в 48 годин життя, досягаючи піку в 72–96 годин [10].

Диференційний діагноз

Важко диференціювати НАС з іншими неонатальними станами: інфекцією, метаболічними розладами (гіпоглікемією, гіпокальціємією), судомами. Навіть у випадку використання відомої речовини необхідне повне клінічне обстеження: перевірка факторів ризику сепсису новонароджених, виключення порушення обміну речовин, лікування виявлених захворювань.

Тестування

Не всі матері готові представити правдиву інформацію щодо вживання наркотиків. Однак правильний збір анамнезу залишається найбільш простим і доступним способом діагностики. Лабораторні дослідження сечі, меконію, волосся (більш дороговартісний) не рекомендуються для рутинного тестування. Аналіз сечі та меконію може проводитися у випадках значної діагностичної невизначеності з умови отримання материнської згоди.

Оцінка вираженості абстинентного синдрому

Для оцінки вираженості абстинентного синдрому були розроблені різні бальні системи (шкали): *Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System*



(NASS), Lipsitz Neonatal Drug Withdrawal Scoring System (NDWSS), Neonatal Withdrawal Inventory (NWI), Neonatal Narcotic Withdrawal Index (NNWI).

Для оцінки стану новонароджених дітей, які мали внутрішньоутробний вплив опіатів, використовується шкала Фіннеган (табл. 2) [1, 5, 6].

Практична значущість використання інших шкал не встановлена, оскільки існуючі інструменти носять суб'єктивний характер і призначені для новонароджених, які народилися саме в період дії опіоїдів. Шкали не дуже добре зарекомендували себе у недоношених новонароджених, старших дітей або при вживанні матір'ю невідомих полісубстратів. Різні речовини (наприклад, психотропні препарати, інші заборонені наркотики) можуть посилити синдром абстиненції, викликаний опіоїдами. Оцінка стану новонароджених також повинна включати оцінку стану ма-

тері і навколишнього середовища [1, 2, 8].

У всіх новонароджених у жінок, що вживають опіоїди під час вагітності, повинна контролюватись наявність симптомів синдрому абстиненції новонароджених протягом щонайменше 5 днів, щоб визначити, чи мають вони ознаки, досить значимі для лікування [10]. Оптимальний час – перші 24–96 годин, але він залежить від особливостей метаболізму опіоїдів, потенційного поліфармакологічного впливу. Можлива пізня маніфестація клінічних симптомів. Бальна оцінка за шкалою Фіннегана використовується для вибору відповідних дій (табл. 3).

Ведення пацієнта

Мета комплексного лікування новонародженого з НАС:

1) підтримувати життєво важливі функції і розвиток новонароджених

(харчування, сон, соціальна взаємодія);

2) ініціювати сімейну взаємодію (комплексний догляд, грудне вигодовування, якщо це можливо);

3) попереджувати ускладнення (дегідратація, втрата ваги, пошкодження шкіри, недостатній сон, гіперактивність, судоми);

4) виховання сім'ї і залучення адекватних медичних і соціальних ресурсів після виписки дитини.

Доведено, що після початку лікування дотримання всіми постачальниками медичних послуг стандартизованого протоколу ведення дитини покращує результати лікування (тривалість перебування в лікарні, тривалість фармакологічного лікування, кумулятивна доза і кількість лікарських препаратів) навіть більше, ніж вибір лікарського засобу або конкретного протоколу лікування [8, 25].

Табл. 1. Симптоми абстиненції у новонародженого при споживанні матір'ю різних речовин [1, 2]

Речовина	Симптоми
Опіати	Затримка внутрішньоутробного розвитку. Підвищена подразливість, тремор, пронизливий плач, підвищений м'язовий тонус, судоми, закладеність носа, гіпертермія, тахіпное. Дисфункції шлунково-кишкового тракту: надмірне смоктання, поганий набір маси, регургітація, діарея. Симптоми спостерігаються у 60–90% дітей, з'являються як через кілька хвилин після народження, так у віці 1–2 тижні (при метадоновій залежності матері – частіше у віці 2 тижнів). Перебіг тривалий (до 3–6 міс.) з періодичними загостреннями
Кокаїн	Конкретних проявів абстинентного синдрому не описано. Виявляють підвищену подразливість, тремор, гіпертонус, гіперрефлексію, проблеми з годуванням, чхання, тахіпное, порушення сну. Описані (хоча й без статистично доведеного зв'язку) тератогенний ефект кокаїну (доведено для вад сечостатевого тракту), ризик розвитку НЕК, транзиторна артеріальна гіпертензія, внутрішньочерепні крововиливи та інфаркти мозку, гіпоксія. Вищеописані ефекти пов'язують з судинно-звужувальною дією кокаїну
Бензодіазепіни	Симптоми не відрізняються від основних ознак НАС
Барбітурати	Симптоми не відрізняються від основних ознак НАС, однак з'являються пізніше, через 1–2 тижні, тривають 2–6 тижнів
Коноплі/марихуана	Знижена маса при народженні, коротша тривалість вагітності. Тремор, неповноцінний сон
Амфетамін	Низька ОША. Надмірна сонливість, погане харчування. Ведення препарату перед пологами може спричинити гіперзбудливість у дитини. Високі дози призводять до нейротоксичних ефектів (летаргія)
Алкоголь	Фетальний алкогольний синдром (35–40%). Ризик вроджених аномалій, порушень інтелекту, ВЧК, пошкоджень білої речовини. Дисфункція центральної нервової системи (ознаки з'являються протягом 24 год.): гіперактивність, дратівливість, гіперрефлексія, гіпертонус, погане смоктання, тремор, судоми, порушення сну, гіперфагія, гіпервентиляція
Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну	Подразливість, судоми, міоклонус, гіперрефлексія, гіпертонус, респіраторний дистрес, порушення сну, труднощі годування

Підтримуюча терапія

Оскільки в більшості випадків ознаки НАС зменшуються протягом кількох днів, медикаментозна терапія може не знадобитись. Але необхідними будуть: постійний моніторинг стану пацієнта (адекватне використання бальної системи для визначення того, чи потребує новонароджений фармакотерапію), підтримуюча терапія, оцінка адекватності лікування і ведення дитини [8]

Відповідні нейробіологічні або нефармакологічні втручання можуть знизити тяжкість синдрому абстиненції новонароджених, зменшити стрес і сприяти саморегуляції і розвитку [8, 11]. Ці втручання повинні бути розпочаті до початку медикаментозного лікування і можуть бути успішними для запобігання необхідності фармакологічної терапії. Вони включають (табл. 3–5): сумісне перебування з матір'ю (по можливості) мінімізацію стимуляції (затемнена тиха палата, мінімум інших подразників), сповивання з позиюванням в згинальній позі без сильного обмеження рухів, запобігання плачу (соска, погладжування, годування на вимогу). Інноваційні заходи – музична терапія, масаж, вестибулярна стимуляція (водяні матраси, качалки) [1].

Новонародженому з синдромом неонатальної абстиненції найкраще знаходиться в спокійній обстановці (не обов'язково в відділенні інтенсивної терапії новонароджених) під наглядом спеціально навченого персоналу, який може забезпечити те, що необхідно новонародженому для оптимального лікування синдрому абстиненції новонароджених, тобто зменшення сенсорного перевантаження, пом'якшення дратівливості, мінімізації неконтрольованих рухів тіла і вирішення конкретних проблем зі сном, харчуванням і взаємодією з матір'ю [8].

Новонароджені з НАС, які мають ризик пошкодження шкіри, рекомендуються бар'єрні мазі на області подразнення, перев'язки районів екскорифікації [1].

Грудне вигодовування

Грудне вигодовування особливо важливе для матерів, які вживали опіоїди та їх новонароджених, оскільки воно пов'язане зі зникненням тяжкості синдрому абстиненції новонароджених, підвищенням материнської впевненості, зниженням стресу і посиленням зв'язку між матір'ю і дитиною. Ці немовлята з меншою ймовірністю потребують фармакологічного лікування синдрому абстиненції або

вимагають більш низьких доз морфіну. Американська академія педіатрії рекомендує грудне вигодовування для жінок, які приймають метадон або бупренорфін, незалежно від материнської дози, оскільки в грудному молоці дуже мало цих препаратів. Прихильним до підтримуючої терапії метадоном або бупренорфіном слід рекомендувати грудне вигодовування, якщо немає особливих причин не робити цього (наприклад, зараження вірусом імунодефіциту людини, вживання інших заборонених наркотиків) [8, 12–19].

Різде припинення грудного вигодовування може призвести до виникнення НАС [20].

Ризики грудного вигодовування можуть бути обумовленими тим, що:

- в післяпологовому періоді жінки часто вживають алкоголь, тютюн;
- жінки з післяпологовою депресією мають підвищений ризик використання наркотичних речовин або повернення до їхнього використання;
- материнська психопатологія призводить до підвищеного ризику фізичних ушкоджень при годуванні груддю (потенційний небезпечний вплив мають материнська сонливість, відсутність адекватного циклу сну-пробудження, ризик

Табл. 1. Шкала Фіннеган для оцінки ступеня тяжкості стану [6]

Ознаки і симптоми		Бальна оцінка
Плач	Високого тембру	2
	Тривалий	3
Часи сну після годування	1 год.	3
	2 год.	2
	3 год.	1
Рефлекс Моро	Гіперактивний	2
	Значно посилений	3
Тремор при неспокої	Середньої виразності	2
	Значно посилений	3
Тремор в спокої	Середньої вираженості	3
	Значно посилений	4
Підвищений тонус м'язів	Середнього ступеня виразності	3
	Значно посилений	6
Судоми		8
Годування	Нав'язливе смоктання	1
	Поганий апетит	1
	Зригування	1
	Значна блювота	1
Випорожнення	Часті	2
	Водянисті	3
Потовиділення		1
Підвищення температури тіла	37,8-38,3 °C	1
	38,3 °C і вище	2
Частота дихання	Більше 60/хв.	1
	Більше 60/хв. і ретракції	2
Екскоріації (подряпини)	Ніс	1
	Коліна	1
	Пальці	1
Часте зівання		1
Чханя		1
Закладеність носа		1
Пітливість		1

травми дитини, включаючи випадкове задушення);

- амфетаміни переносяться в грудне молоко і при регулярному щоденному споживанні 20 мг концентрація амфетаміну в грудному молоці в 2,8–7,5 рази перевищує концентрацію препарату в материнській плазмі [8, 22].

Згідно рекомендацій *Queensland Clinical Guideline*, грудне вигодовування протипоказане для ВІЛ-позитивної матері і не рекомендується для матерів, які постійно вживають героїн або стимулятори, такі як амфетаміни, кокаїн та алкоголь [5].

Слід уникати годування груддю протягом 24 годин після індивідуальної дози незаконного наркотику (крім запропонованої замісної тера-

пії опіатів, такої як призначення метадону або бупренорфіну). Рекомендується не годувати грудьми протягом 24 годин після використання амфетамінів, зціджувати молоко після вживання наркотиків, мати додатковий план годування (використання тимчасових альтернатив (наприклад, заморожене виражене грудне молоко або суміш) [21]. Для збільшення маси тіла можна рекомендувати добавки висококалорійних сумішей [1].

Медикаментозне лікування

В деяких дослідженнях до 80% новонароджених, які мали внутрішньоутробний вплив опіоїдів, вимагали фармакологічних втручань [21, 23].

Опіоїдні препарати рекомендуються, коли вираженість синдрому неонатального абстиненції досягає того рівня, коли стан новонародженої дитини не можна стабілізувати тільки за допомогою підтримувальних заходів [8, 24].

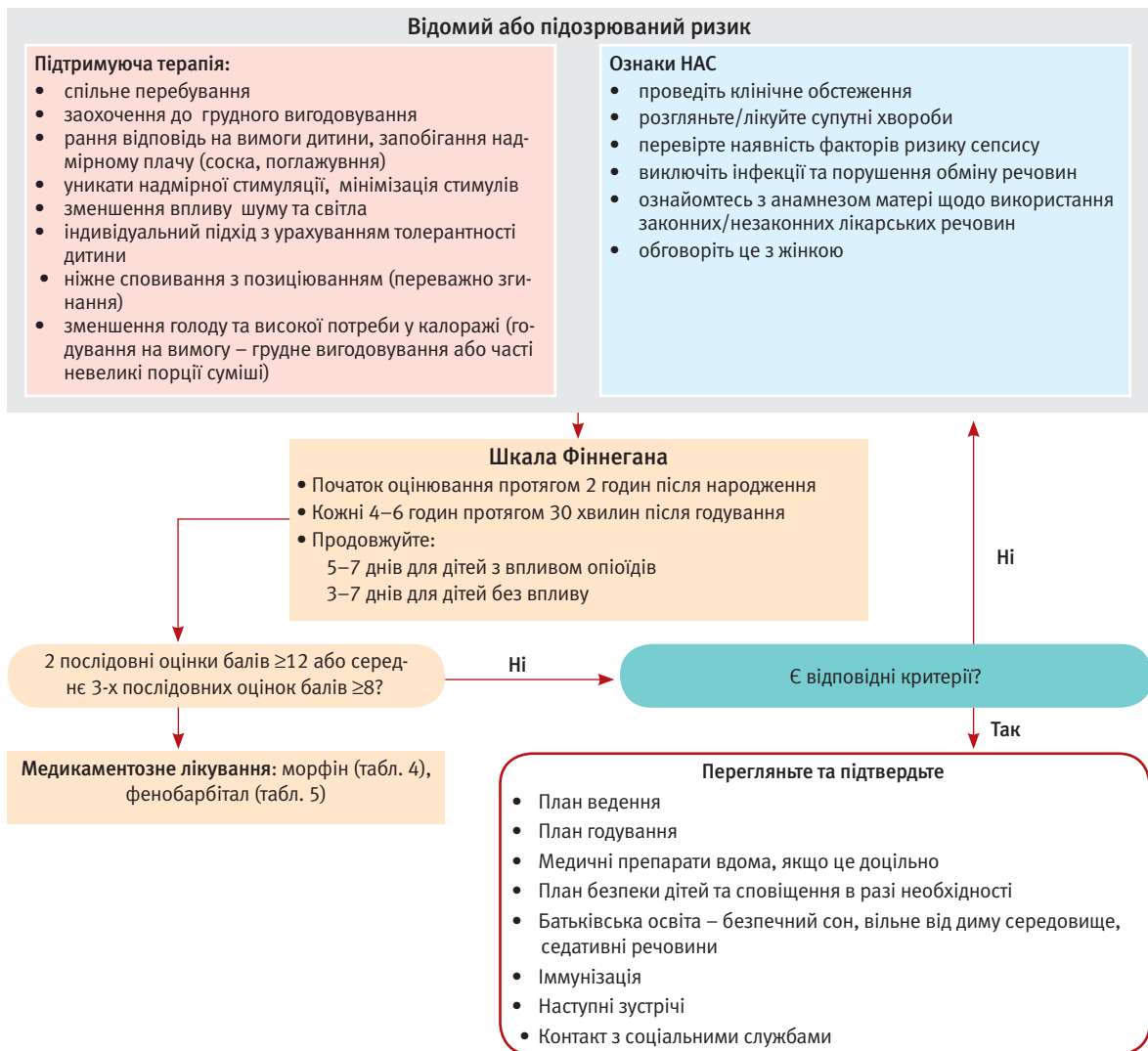
Американська академія педіатрії рекомендує почати фармакологічне лікування пероральним морфіном або метадоном. Коли новонароджений досягає максимальної дози препарату першої лінії, зазвичай додають ліки другої лінії (наприклад, фенобарбітал або клонідин). Однак оптимальний препарат вибору залишається невідомим і в даний час вивчається [8, 24].

В табл. 4, 5 представлені рекомендації *Queensland Clinical Guideline: Perinatal substance use: neonatal* [5].

Табл. 3. Ведення неонатального абстинентного синдрому

(Queensland Clinical Guideline: Perinatal substance use: neonatal F16.38-2-V2-R21 зі змінами)

Не вводити налоксон при відомому або підозрюваному споживанні опіоїдів жінками під час реанімації або в період новонародженості їх дітей



Оцінка адекватності лікування

Лікування є адекватним, якщо у новонародженого встановився ритмічний режим годувань, цикли сну і оптимальне збільшення ваги [8].

Довгострокові наслідки впливу пренатальних опіоїдів

Відсутні послідовні дані про довгострокові наслідки впливу пренатальних опіоїдів. Більш ранні дослідження не виявили суттєвих відмінностей у когнітивному розвитку між ді-

тьми, які зазнали впливу метадону у внутрішньоутробному періоді, після спостереження до 5 років у порівнянні з контрольною групою з відповідними віком, расою та соціально-економічним статусом.

Однак в обох групах показники часто були нижче в порівнянні з даними загальної популяції. В інших дослідженнях було виявлено ряд когнітивних, моторних і поведінкових дефіцитів, таких як нижчі показники IQ і погані соціальні навички. Розміри вибірки були невеликими і, отже, не могли враховувати множинні змішані чинники, такі як ви-

користання полінаркотиків, вплив на навколишнього середовища.

Були проведені п'ять досліджень, в яких повідомлялося про кількісний вплив пренатальних опіоїдів на нейроповедінковий результат [8, 26].

Превентивні втручання, спрямовані на збагачення раннього досвіду таких дітей і поліпшення якості домашнього середовища, ймовірно, будуть корисні. Контроль розвитку пропонується щонайменше від 12 до 24 міс. [8].

Повний перелік літератури знаходиться у редакції.



Табл. 4. Призначення морфіну (внутрішньоутробний вплив опіоїдів)

(Queensland Clinical Guideline: Perinatal substance use: neonatal F16.38-2-V2-R21 зі змінами)



Табл. 5. Призначення фенobarбітону (внутрішньоутробно вплив неопіоїдних наркотичних речовин або стан дитини не контролюється призначенням морфіну)

(Queensland Clinical Guideline: Perinatal substance use: neonatal F16.38-2-V2-R21 зі змінами)

