

## NOVOROĐENČE MAJKE OVISNICE

MIROSLAVA BARLE, MARIJA BUCAT, MAJDA BUDIMIR, MILA DRUŽIĆ\*

*Novorođenče majke ovisnice je pasivni ovisnik. Pasivna ovisnost novorođenčeta se odnosi na ovisnost stečenu preko majke koja je tijekom trudnoće koristila drogu. Pojavnost pasivne ovisnosti u novorođenčadi u svijetu a i kod nas je zadnjih godina u porastu a time je u porastu i negativan utjecaj droge na plod, ishod trudnoće, razvoj kliničke slike akutnog i/ili sub akutnog sindroma ustezanja u novorođenačkoj dobi i sindrom iznenadne dojenačke smrti. Udruženi faktori kao što su loša prenatalna skrb, majčina pothranjenost, intrauterine infekcije, toksične tvari na ulici pripremljene droge, postnatalna pothranjenost i drugi negativni čimbenici kućnog miljea utječu na dugotrajni intelektualni razvoj ove novorođenčadi. Postupci odvikavanja nisu polučili očekivane rezultate. Prema podacima iz literature i našim skorašnjim rezultatima, mišljenja smo da bi učestalost pojavnosti pasivne ovisnosti o drogama u novorođenčadi indicirao slijedeći pristup: strogi državni nadzor nad prometom droga, skrining u pubertetu, adolescenciji i u trudnoći i intenzivan nadzor novorođenčeta ovisnice.*

Deskriptori: DROGE; PASIVNA OVISNOST; SINDROM USTEZANJA; NOVOROĐENČE

Novorođenče majke ovisnice je pasivni ovisnik. Pasivna ovisnost novorođenčeta odnosi se na ovisnost stečenu preko majke koja je tijekom trudnoće koristila neuroaktivne droge, opioidne analgetike kao što su heroin i metadon; sedative-hipnotike kao što su barbiturati, alkohol i druge vrste medikamena. Aktom rođenja prekida se opskrba novorođenčeta drogom i u prvim danima života novorođenče razvija sindrom ustezanja. Za pojedine vrste droge ustanovljena je i mogućnost popratnih teratogenih efekata (1-3).

### KOKAIN

#### Incidencija

U SAD u sveučilišnim gradskim bolnicama zabilježena je incidencija od 10-45% tijekom trudnoće. Problem fetalne izloženosti kokainu nije ograničen na populaciju gradskih bolnica; 6% novorođenčadi rođene u privatnim bolni-

cama iz predgrađa imalo je metabolite kokaina u mekoniju (4).

#### Patogeneza

Izloženost kokainu tijekom rane faze neuronalne diferencijacije može dovesti do dubokog oštećenja i trajnih efekata na funkciju brojnih neuronalnih sustava. Ovo su teratogeni efekti zbog trajnog poremećaja neuronalnog razvoja. Najčešća teratogena manifestacija kokainske izloženosti je mikrocefalija koja je posljedica poremećaja proliferacije. Efekti na neuronalnu proliferaciju dovode se u vezu s poremećajem aktivnosti kritičnih gena, uključujući izravno rane gene. Mehanizmi efekata kokaina na neuronalnu diferencijaciju i na razvoj ključnih neuronalnih putova u središnjem živčanom sustavu (SŽS) dovode se u vezu i s temeljnim djelovanjem kokaina na neurotransmitere:

Kokain oštećuje reuptake norepinefrina i epinefrina a kao rezultat ovi se neurotransmiteri akumuliraju na sinapsama što rezultira upadljivom aktivacijom adrenergičkog sustava. Oštećuje reuptake dopamina preko transportnih sustava za dopamin. Dopamin se nakuplja u sinaptičkoj pukotini i aktivira dopaminergički sustav. Ova aktivacija izaziva osjećaj euforije koja slijedi nepos-

redno nakon uzimanja kokaina a uključuje mezolimbicki i mezikortikalni put ili oba.

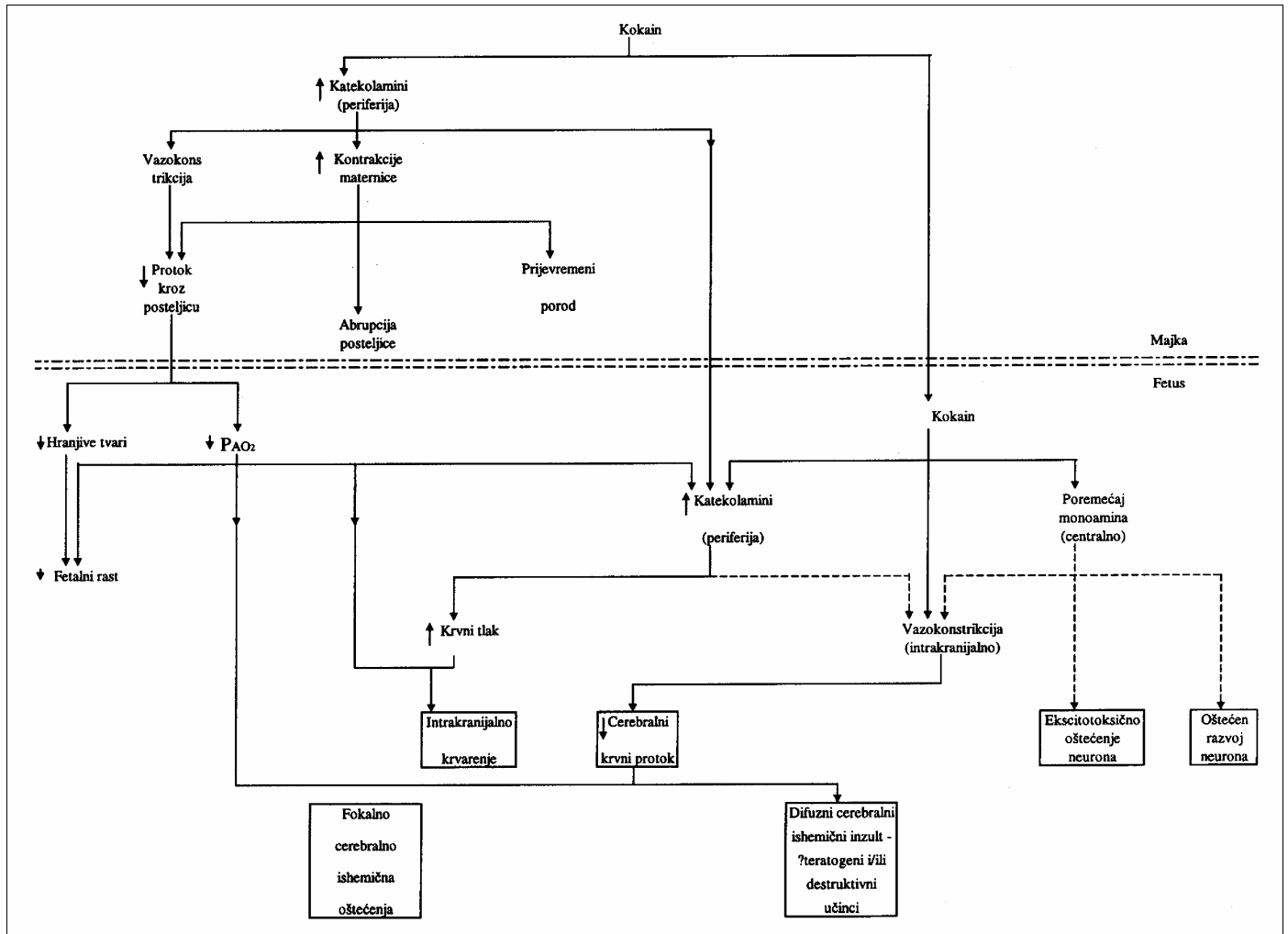
Kokain oštećuje homeostazu serotonina blokirajući uptake oba: triptofana kao njegova prekursora i samog serotonina. Rezultat može biti napadan: akutna aktivacija u ciklusu budnosti i spavanja, smanjenoj potrebi za snom i mogu porasti centralni ekscitatorni efekti dopamina. Djeluje na periferne živce sprječavajući porast propusnosti za ione Na potrebnih za započinjanje i propagaciju živčanih impulsa. Ovaj efekt ističe lokalni anestetički učinak kokaina. Ovi neurotransmiteri se pojavljuju vrlo rano u mozgu u razvoju i igraju značajnu regulatornu ulogu u razvoju neuralnog kruga. Mehanizmi nepovoljnih upravo spomenutih efekata svakako su multipli i u međusobnom odnosu (Slika 1. i Tablica 1.). Destruktivni efekti na SŽS su moždani infarkt i intrakranijalno krvarenje (Slika 2.) (5-7).

#### Klinička slika

Maternalno-fetalni efekti: u jednom istraživanju od 17466 trudnica na Sveučilištu Illinois Perinatal Network, nađen je visok stupanj intrauterinog zastoja rasta, prematuriteta i drugih efekata među trudnicama korisnicama kokaina.

\* Klinička bolnica Split  
Klinikas za ženske bolesti i porode

Adresa za dopisivanje:  
Prim. mr. sc. dr. Miroslava Barle  
Klinička bolnica Split  
Klinikas za ženske bolesti i porode  
21000 Split, Spinčićeva 1



Slika 1. Shema štetnih učinaka kokaina primijenjenih u trudnica na njihove fetuse. Učinci s majčine strane posteljice prikazani su u gornjem dijelu slike, a učinci na fetus u donjem dijelu. Učinci koji se vjerojatno događaju, temeljeno na sadašnjim spoznajama ali zahtijevaju dodatno razjašnjenje označeni su isprekidanom crtom.

Figure 1 Scheme for the deleterious effects of cocaine taken by pregnant women upon their fetuses. Effects on the maternal side of the placenta are shown in the upper portion of the figure and on the fetus in the lower portion. Effects that appear plausible on the basis of current information but that require more supporting information are indicated by interrupted lines.

Oko 50% korisnica kokaina uzelo je samo kokain, a ostatak je uzelo i druge droge osim kokaina (Tablica 2.).

### Neonatalna neurološka i neurofiziološka slika

Većina simptoma su neurobihevioralni i motorni. Neurobihevioralni sindrom sadrži uglavnom izmijenjen ciklus sna i budnosti, oštećen vizualni i slušni potencijal i povećana razdoblja uznemirenosti. Motorni sindrom sastoji se od hipertonusa ekstenzora, hiperrefleksije, grubog tremora i povećanja motorne aktivnosti. Niti jedan sindrom (generalno) ne zahtijeva terapiju i klinička slika

jenja obično za nekoliko tjedana do nekoliko mjeseci. Novorođenčad izložena in utero kokainu također ima abnormalnosti u EEG-u i evociranim slušnim potencijalima koji generalno iščezavaju nakon 1-6 mjeseci. Mnoga EEG ispitivanja su pokazala abnormalnosti i nakon 12 mjeseci (4, 7, 8).

### Dijagnoza

Dijagnoza se postavlja anamnezom o uzimanju droge a od laboratorijskih pretraga analizira se urin, želučani aspirat, mekonij i kosa na prisutnost sredstva ovisnosti.

### Postupak

U neonatalnom periodu nema specifičnog farmakološkog liječenja.

### Prognoza

Prvih tjedana i mjeseci života kokainu izložena novorođenčad imaju povećan rizik za događaj sindroma iznenadne dojenačke smrti (SIDS). Klinički i laboratorijski podaci ukazuju da je regulacija respiracije i razbuđivanja oštećena u kokain izložene novorođenčadi i upravo to oštećenje je moglo nagovijestiti događaj SIDS. Skorašnji prikazi koji se odnose na neurobihevioralne i motorne

Tablica 1.

Prikaz velikih razvojnih malformacija nakon intauterine izloženosti kokainu i razvojne faze na koje se odnosi štetno djelovanje

Table 1

Major developmental disturbances reported after intrauterine cocaine exposure and developmental event presumably affected.

Abnormalnosti objavljene nakon izloženosti kokainu	Razvojna faza na koju se odnosi štetno djelovanje
Mikrocefalija	Proliferacija neurona
Ageneza korpus kalozuma; ageneza septum peluciduma; septo-optička displazija	Prozencefalički razvoj
Shizencefalija; lizencefalija, pahigirija, neuronalna heterotofija	Migracija neurona
Abnormalna kortikalna neuronalna diferencijacija	Diferencijacija neurona
Mijelomeningokela, encefalokela	Formiranje neuralne cijevi

Prema Volpeu (2000)

sposobnosti, opisale su razliku deficita u starije dojenčadi i male djece izložene kokainu in utero, u odnosu na kontrolnu skupinu.

#### HEROIN

Pasivna ovisnost o heroinu je prototip pasivne ovisnosti o narkotičkim analgeticima.

#### Incidencija

Incidencija novorođenčadi pasivno ovisne o opioidnim analgeticima u totalnoj novorođenačkoj populaciji je vrlo varijabilna: u nekim velikim gradskim sredinama u SAD gdje je ovisnost nađena u velikom broju, incidencija je bila oko 2-3% svih živorođenih (9).

#### Patogeneza

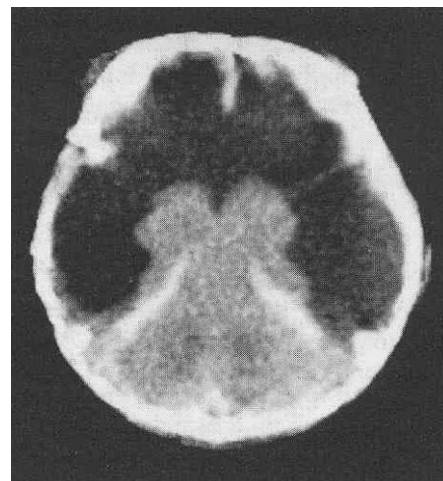
Postoje dvije bazične teorije sindroma ustezanja. Prva, teorija prestanka preosjetljivosti znak je da droga nedvo-

beno može deprimirati živčani sustav i vratiti njegove ciljne točke preosjetljivosti njihovim uobičajenim stimulusima. Kada se deprimirajuća droga ukloni, događa se ribaund fenomen preosjetljivosti zahvaćenih ciljnih točaka, što rezultira sindromom ustezanja. Fenomen preosjetljivosti može rezultirati i zbog povećane sinteze receptora.

Druga, teorija alternativnog puta znači da droga može deprimirati primarni neuralni put, a kao rezultat, alternativni put, uobičajeno manje aktivnosti, postaje istaknut u nastojanju kompenzacije. Kada se droga ukloni, oba su puta, primarni i alternativni, djelotvorni i u pridruženom obliku uzrokuju sindrom ustezanja (2, 10).

#### Klinička slika

Novorođenčad rođena od majki ovisnica o heroinu imaju dva velika obilježja: često su niske rodne težine, te obično imaju karakterističan sindrom ustezanja.



Slika 2.

Hydranencefalija u novorođenčeta izloženog djelovanju kokaina in utero. CT sken pokazuje tešku destrukciju moždanih hemisfera u području opskrbe srednje i prednje cerebralne arterije. Prema Volpeu (2000).

Figure 2

Hydranencephaly in an infant exposed to cocaine in utero. CT scan shows evidence for severe destruction of cerebral hemispheres in the distribution of the middle and anterior cerebral arteries. Quote Volpe (2000).

#### Niska rodna težina

Incidencija niske rodne težine, manje od 2500 grama u skupini novorođenčadi heroin ovisnih žena je približno oko 50%. U jednoj ekstenzivnoj studiji srednja gestacijska dob u novorođenčadi heroinskih ovisnica bio je 38 tjedana; srednja rodna težina je bila 2490 grama. U jednoj seriji od 40 novorođenčadi 40% izloženih imalo je opseg glave manji od 10 percentile za gestacijsku dob.

#### Sindrom ustezanja

Incidencija je oko 70% varirajući od 60-90%. Vjerojatnost simptoma ustezanja u novorođenčeta heroin ovisne majke ovisi primarno o 4 faktora: sadržaju majčine doze, dužine i vremena od zadnje doze do poroda, trajanju majčine ovisnosti o drogi i gestacijske dobi novorođenčeta. Simptomi ustezanja u pasivno ovisne novorođenčadi su najvjerojatniji ako je majčina doza bila visoka, ako je zadnja doza bila unutar 24 sata od vremena poroda, ako je majka dugotrajno ovisnik i ako je novorođenče rođeno u terminu. Vrijeme nastupa je vrlo rano (Tablica 3.)

Tablica 2.

Perinatalni ishod i relativni rizik korisnica kokaina u trudnoći prema kontrolnoj skupini.

Table 2

Selected perinatal outcomes and relative risks for cocaine users versus nonusers during pregnancy.

	Korisnice kokaina (%)	Kontrolna skupina (%)
Niska rodna težina (<2500 g)	27,6	6,3
Gestacijska dob (<37 tjedana)	29,4	8,6
Hipotrofični	28,8	8,2
Smanjen opseg glave	16,0	6,2
Abrupcija posteljice	3,7	0,8
Perinatalna smrt	3,7	1,1

Prema Volpeu (2000)

Tablica 3.  
Vrijeme nastupa sindroma ustezanja u novorođenčadi pasivnih ovisnika o heroinu

Table 3  
Time of onset of withdrawal syndrome in infants passively addicted to heroin.

Vrijeme nakon poroda (h)	Broj novorođenčadi	Postotak od ukupnog broja
0 do 12	76	29
12 do 24	88	34
24 do 48	56	21
48 do 96	39	15

Prema Zelson i sur. (1971)

Oko 65% novorođenčadi ispoljava unutar prva 24 sata života, daljnjih oko 20% u drugom danu života a preostalih, oko 15% u trećem na četvrti dan. Ovaj vremenski uzorak nastupa je koristan klinički pokazatelj u razlikovanju motoričkog nemira od ustezanja od droge, od onih koji su rezultat drugih mogućih uzroka. Na primjer, hipokalcemija udružena s motoričkim nemirom se obično manifestira kasnije, potkraj prvog ili u drugom tjednu života.

Inicijalni i dominantni znaci sindroma ustezanja odnose se primarno na poremećaj SŽS (Tablica 4.). Pokreti motoričkog nemira karakterizirani primarno kao tremor, su nježni, fini, javljaju se na podražaj, ritmični, obično jednakih brzina i amplituda i mogu biti inducirani nježnom pasivnom fleksijom ekstremiteta.

Pokreti tremora u novorođenčadi pasivnih ovisnika o heroinu obično su brzi, dramatični i imaju grubu-hrapavu, lepršajuću kvalitetu. Novorođenčad su vrlo podražljiva i često su ekstremno aktivna i hipertonična. Za razliku od

konvulzija, motorički nemir nije udružen ni sa jednim od abnormalnosti kao što je zurenje ili ekstraokularni pokreti, niti s kloničkim trzajima ekstremiteta. Periodi spavanja su značajno skraćeni. Plač je često visokog tonaliteta. Sisanje je pretjerano-neumjereno. Ova česta klinička slika (75-100% simptomatskih slučajeva) je od koristi u uspostavljanju kliničke razlike motoričkog nemira od ustezanja od droge, od onih koji su rezultat drugih mogućih uzroka, npr. hipoglikemije i hipoksije. Hipoglikemija može uzrokovati motorički nemir u prva 24 do 48 sati života ali s hipoglikemijom je novorođenče gotovo uvijek stuporozno, potpuno različito od hiperbudnosti i hiperaktivnosti novorođenčeta sa sindromom ustezanja.

Slično, hipoksoishemična encefalopatija karakteristično uzrokuje motorički nemir u prvih 24-48 sati života. Ova novorođenčad su gotovo uvijek imala karakterističnu anamnezu perinatalnog hipoksoishemičnog inzulta, značajno su stuporozni, i često ispoljavaju konvulzije. Klinička slika može biti komplicirana

istovremeno s pasivnom ovisnošću i hipoksičnoishemičnom encefalopatijom; gotovo 20-40% pasivnih ovisnika ispoljava znake fetalnog distresa.

Slijedeći po učestalosti je poremećaj hranjenja, više odraz neurološkog nego gastrointestinalnog poremećaja. Unatoč u početku pohlepnom sisanju novorođenčad smanjuju svoje sisanje rapidno s duljinom hranjenja. Regurgitacija hrane je također relativno čest znak. Dijareja se događa od 30-50% novorođenčadi i može uzrokovati dehidraciju i elektrolitski poremećaj. Ovi gastrointestinalni problemi se događaju kasnije, kao i temperatura i znojenje.

Konvulzije su rijetka manifestacija neonatalnog sindroma ustezanja od heroina. Incidencija je oko 1-2%. Teško je dokazati "krivnju" iz publiciranih podataka da je ijedan slučaj konvulzija udružen sa sindromom ustezanja od heroina, a nije povezan s faktorima komplikacija kao što je hipoksoishemija ili metabolički poremećaj (Tablica 4.). Ovaj zaključak je u skladu s činjenicom da konvulzije u odraslih osoba nisu slika ustezanja od heroina.

#### Postupak

Postupak s novorođenčadi pasivnim ovisnicima o heroinu ima tri aspekta: prepoznavanje, potporna terapija i terapija lijekovima.

#### Prepoznavanje

Neonatolog mora proučiti majčinu povijest bolesti, pitati ciljano pitanja o upotrebi lijekova direktno majku i kada je moguće osobno ju pregledati i vidjeti ima li otisaka uboda igle na koži. Nadalje, uzeti anamnezu o hepatitisu, tromboflebitisu i drugim komplikacijama korištenja zabranjenih droga. Pregled urina-skrining, osobito mekonija.

#### Potporna terapija

Potporna terapija je nužna kod mogućih komplikacija: aspiracijska pneumonija, bolest hijalinih membrana, infekcija, dehidracija i razni metabolički poremećaji koji često kompliciraju klinički tijek

Tablica 4.  
Znaci sindroma ustezanja od heroina.

Table 4  
Signs of withdrawal from heroin.

Relativna učestalost (postotak od ukupne)			
75% do 100%	25% do 75%	<25%	Rijetko
Motorički nemir	Poremećaj hranjenja	Vrućica	Konvulzije
Podražljivost	Povraćanje		
Hiperaktivnost - hipertonus	Proljev		
Skraćeni periodi spavanja	Kihanje		
Plač visokog tonaliteta	Tahipnea		
Ekscesivno sisanje	Znojenje		

Prema Volpeu (2000)

## Terapija lijekovima

Četiri velika lijeka korištena u prošlosti i sada su u primjeni u raznim medicinskim centrima: narkotički pripravci, fenobarbital, klorpromazin i diazepam.

## Narkotička sredstva

Narkotička sredstva koja se primjenjuju uključuju paregorik, tinkturu opijuma i metadon. Danas se preporuča tinktura opijuma kao prvi lijek izbora. Fenobabriton može biti dodan ako su značajni simptomi sa strane SŽS osobito ako nije postignuta kontrola samim narkotikom.

## Prognoza

Prognoza pasivne ovisnosti o heroinu može biti promatrana kao akutni apstinencijski sindrom, razvoj tzv. sub akutnog apstinencijskog sindroma, događaj SIDS i dugotrajni izgled za budućnost.

## Akutni sindrom ustezanja

Zahtijeva intenzivan nadzor novorođenčeta. Uz modernu neonatalnu intenzivnu skrb razumno je očekivati da niti jedno dijete ne umre od sindroma ustezanja.

## Sub akutni sindrom ustezanja

Uobičajeno je da djeca budu otpuštena iz dječje sobe nakon gotovo znatnog poboljšanja ili čak prividnog ozdravljenja od neonatalnog sindroma ustezanja. Kratko nakon otpuštanja događa se povratak simptoma. Pacijent izgleda uznemiren, agitiran, tremorozan; tremor je vrlo osjetljiv na vanjske podražaje, osobito zvuk. Sindrom persistira 3-6 mjeseci i ima tendenciju nestajanja bez terapije.

## SIDS

Prenatalna izloženost opijatima je izgleda povezana s povišenim rizikom za SIDS. U jednoj velikoj studiji od 1760 slučajeva SIDS-a u New York City, stopa sindroma u grupi non-drag je bila 1,39 na 1000, u odnosu na novorođenčad izloženu heroinu u kojoj je bila 5,83 na 1000. Uzrok ovog višestrukog porasta je nepoznat, ali je možda važno napomenuti da je rizik bio veći u one

novorođenčadi koja su ispoljila težu kliničku sliku apstinencijskog sindroma.

## Dugotrajni intelektualni razvoj

Zabilježene abnormalnosti SŽS u mnogim prospektivnim studijama nisu povezane s heroinom. Udruženi faktori kao loša prenatalna skrb, majčina pothranjenost, intrauterina infekcija, toksične tvari na ulici pripremljene droge, postnatalna pothranjenost i drugi negativni čimbenici kućnog miljea utječu na dugotrajni intelektualni razvoj (9, 11).

## METADON

Najčešće trenutačno korišteni narkotički analgetik u terapiji ovisnosti o heroinu u trudnih žena je peroralno uzeti metadon.

## Patogeneza

Patogeneza pasivne ovisnosti i sindroma ustezanja o metadonu slična je onoj opisanoj o heroinu.

## Klinička slika

Niska rodna težina i apstinencijski sindrom su najčešće karakteristike metadon pasivno ovisne novorođenčadi.

## Niska rodna težina

Incidencija varira između 10 i 35%. Između 10 i 40% ovih niske rodne težine su SGA.

## Sindrom ustezanja

Incidencija je slična onoj o heroinskoj ovisnosti i iznosi između 60 i 95%. Vjerojatnost događanja sindroma je povezan s dozom metadona i stopom eli-

minacije metadona novorođenčeta. Ova dva faktora su povezana jer povećanje majčine doze rezultira povećanom koncentracijom metadona u plazmi novorođenčeta. Štoviše, težina simptoma ovisi o stopi eliminacije. Ovi nalazi su potpuno istovjetni s onim u odraslih pacijenata: rapidno sniženje droge-nivoa u krvi uzrokuje česte i teške simptome. Nastup simptoma ustezanja o metadonu je kasnije od heroinskog. Većina ih ima nastup u drugom danu života (Tablica 5.) i 10% do 15% novorođenčadi rođene od metadon ovisnih ima nastup neuroloških simptoma nakon trećeg dana.

Odgodeni nastup korelira s primjenom zadnje doze metadona prije vremena poroda. Uistinu, sindrom ustezanja u novorođenčadi pasivnih ovisnika o metadonu može se dogoditi u početku ili može rekurirati kroz 2-4 tjedna ili više nakon poroda. Trajanje apstinencijskog sindroma s metadonom je općenito dulje nego s heroinom. Razlog za odgođeni nastup i produženo trajanje može se povezati s farmakokinetičkim svojstvima eliminacije metadona u novorođenčadi. Važno je istaknuti da kliničar mora biti pripravan za ovu mogućnost odgođenog nastupa u novorođenčeta od 1 tjedan ili više koji razvije motorički nemir, proljev ili druge znakove ustezanja. Osnovna slika metadon ovisnog apstinencijskog sindroma je slična onoj iz heroinske ovisnosti. Vjerojatnost i težina sindroma razlikuju se i povezane su s gestacijskom dobi. Težina kao funkcija gestacijske dobi prikazana je na Slici 3.

Manje teške manifestacije u prijevremeno rođenih mogu se povezati s nižim ukupnim izloženostima metadonu ili minimalnom neuralnom kapacitetu za kliničku ekspresiju oba faktora. Inciden-

Tablica 5

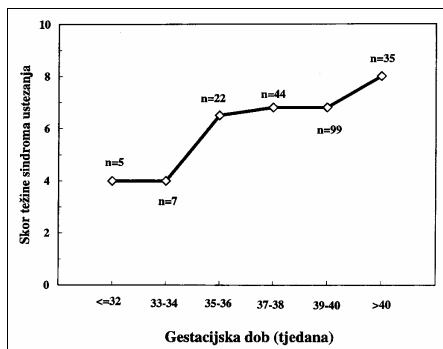
*Vrijeme nastupa sindroma ustezanja u novorođenčadi pasivnih ovisnika o metadonu.*

Table 5

*Time of onset of withdrawal syndrome in infants passively addicted to metadon.*

Vrijeme nakon poroda (h)	Broj novorođenčadi	Postotak od ukupnog broja
0 do 12	0	
12 do 24	8	27
24 do 48	16	53
48 do 72	3	10
> 72	3	10

Prema Volpeu (2000)



Slika 3. Učestalost i težina sindroma ustezanja u odnosu na gestacijsku dob.

Figure 3. Frequency and severity withdrawal syndrome in consideration gestational age.

cija konvulzija s pasivnom ovisnošću o metadonu je veća nego o heroinu. Konvulzije su bile kasna manifestacija sindroma ustezanja, sa srednjom dobi nastupa od 10 dana. Paroksizmalna izbijanja u EEG-u su prethodila nastupu konvulzija, kao i u tijeku istih. Incidencija konvulzija je 7,3% u terminske novorođenčadi a 2,9% u prijevremeno rođene. Novorođenčad pasivni ovisnici o metadonu imala su teži poremećaj hranjenja sisanjem. Ovaj poremećaj ima za posljedicu teži gubitak tjelesne mase novorođenčeta.

### Postupak

Ako je neophodno, preporuča se tinktura opijuma kao lijek izbora. U jednoj komparativnoj studiji s paregorikom, fenobarbitalom i diazepamom kao pojedinačnim lijekovima, paregorik je bio efikasan u 91% novorođenčadi, fenobarbiton u 47%, a diazepam nije bio efikasan.

### Prognoza

Sindrom ustezanja - prognoza je slična onoj u heroinskoj ovisnosti.

### SIDS

Novorođenčad izložena metadonu imaju visok rizik od SIDS u prvim tjednima i mjesecima života. U studiji od 1760 slučajeva SIDS stopa smrti nakon ekspozicije metadonu je bila 9,6 na 1000, 5,83 na 1000 u heroin eksponiranih, prema 1,39 na 1000 u kontrolnoj skupini novorođenčadi (12).

## Dugotrajni intelektualni razvoj

Čini se vjerojatnim da je intelektualno oštećenje manje ovisno o intrauterinoj ekspoziciji metadonu nego o faktorima udruženim s majčinom ovisnošću. Stoga, postupak s trudnicama ovisnicama mora biti usmjeren na rješavanje zdravstvenih i socijalnih problema (1, 2).

### BARBITURATI

Kratko-djelujući-klinički aspekti: sindrom ustezanja novorođenčadi ovisne o sekobarbitalu karakteriziran je značajno sa strane SŽS u prvim satima života: sastoji se u motoričkom nemiru, hiperaktivnosti i hiperrefleksiji a prisutni su i loše sisanje i povraćanje. U drugom postnatalnom danu događaju se i generalizirane kloničke konvulzije. U prikazanim slučajevima majki koje su uzimale tablete 3x dnevno u zadnja 2 mjeseca trudnoće zbog tenzijskih glavobolja a te tablete sadrže butabarital. U oba slučaja konvulzije su ovisile o primjeni fenobarbitala.

### Dugodjelujući barbiturati

Incidencija nepoznata. U relativno velikoj seriji novorođenčadi čije su majke uzimale fenobarbiton rijetko je viđen sindrom ustezanja. Ako ispolje, većinom sa 7 dana života.

### Klinički aspekti

Za razliku od narkotičkih analgetika, novorođenčad pasivni ovisnici o dugodjelujućim barbituratima nisu pothranjena. Kako je prije navedeno, sindrom ustezanja nastupa oko 7. dana života. Ovaj udaljeni nastup je posljedica spore eliminacije fenobarbitala u neonatalnom periodu (poluvrijeme života nekoliko dana). Klinička slika uglavnom je

sa strane SŽS: motorički nemir, hiperaktivnost, poremećaj sna, pretjeran plač, hiperrefleksija i poremećaj sisanja. Rijetki su simptomi sa strane probavnog sustava. Simptomi se mogu pogoršati preko nekoliko tjedana i trajati više mjeseci. Terapija se sastoji u smanjenju senzorne stimulacije, i ako je neophodno, primijeniti fenobarbiton 3-4 mg/kg dnevno.

### ALKOHOL

Sindrom ustezanja od alkohola je dobro poznat u odraslih. U novorođenčadi je prvi put opisao 1962. godine Schaffer. Oko 50% novorođenčadi izloženih alkoholu in utero ispolji fetalni alkoholni sindrom. U mnogih je prisutan tremor i iritabilnost i manifestira se unutar 24 sata, obično u prvih 6-12 sati nakon poroda. Početni novorođenački simptomi su motorički nemir, iritabilnost, hiperrefleksija, hipertonus, preosjetljivost na podražaj, osobito zvučni. Događa se i poremećaj sna. Generalizirani napadi su relativno česti i događaju se kratko nakon nastupa tremora. Terapija se sastoji u izbjegavanju senzorne hiperstimulacije i propisivanja fenobarbitona u generaliziranim konvulzijama (1).

### DIAZEPAM

Diazepam je jedan od najčešće propisivanih lijekova u svijetu. Ekscesivno propisivan u trudnoći udružen je s novorođenačkom hipotermijom, hiperbilirubinemijom i depresijom SŽS. Nastup sindroma ustezanja je obično unutar 2-6 sati života. Ispoljava se u obliku motoričkog nemira, iritabilnosti, hiperaktivnosti i hipertonusa. Simptomi imaju uglavnom dobar odgovor na fenobarbiton koji se primjenjuje 2-4 tjedna. Događaj neonatalnog sindroma ustezanja na diazepam je shvaćen u svijetlu činjenice da

Tablica 6. Vrste droge koju su konzumirale trudnice ovisnice.

Table 6. Drugs abused in pregnancy.

Ovisnost trudnica o:	Broj novorođenčadi	Srednja gestacijska dob	Srednja rodna težina
Heroinu	28	38	2490
Heroinu i metadonu	6	39	2600
Marihuani	1	39	2700
Ukupan broj skupine	35		

je droga mala molekula, visoko topiva u mastima koja dobro prolazi posteljicu i akumulira se u tkivu fetusa, osobito u masnom tkivu. Ograničena sposobnost novorođenčeta da mobilizira, metabolizira i izluči diazepam rezultira u nalazu metabolita u urinu nekoliko tjedana i vjerojatno prolongirano postojanje simptoma. Dizmorfične karakteristike nalikuju onima iz fetalnog alkoholnog sindroma, s hipotonijom, epizodama opistotonusa i abnormalnim izbijanjima u EEG (13).

#### NAŠA ISKUSTVA

U desetogodišnjem razdoblju od 1990. do 1999. godine u Kliničkom odjelu za neonatologiju i intenzivno liječenje Klinike za ženske bolesti i porode Kliničke bolnice Split nadzirano je i liječeno 33 novorođenčadi pasivnih ovisnika. U tom periodu je bilo 50282 poroda (0,066%)

Od 2000. do 2002. godine nadzirano je 35 novorođenčadi pasivnih ovisnika (na 12628 poroda 0,28%), što je 4,2 puta više nego u desetogodišnjem razdoblju prije. U Tablici 6. prikazan je utjecaj vrste droge na duljinu gestacijske dobi i srednju rodnu težinu.

#### ZAKLJUČAK

Prema podacima iz literature i našim skorašnjim rezultatima, mišljenja smo da bi učestalost pojavnosti pasivne ovisnosti o drogama u novorođenčadi indicirao slijedeći pristup: strogi državni nadzor nad prometom droga, skrining u pubertetu, adolescenciji i u trudnoći i intenzivan nadzor novorođenčeta ovisnice.

#### LITERATURA

1. Volpe JJ. Drugs causing passive addiction. U: Volpe JJ. Neurology of the Newborn. Philadelphia: WB Saunders Company 2001; 879-80.
2. Martinez A, Pratrige JC, Bean X, Tausch HW: Perinatal substance abuse. U: Avery's diseases of the newborn. Philadelphia: WB Saunders 1998; 428-30.
3. Ostrea EM, Lucena JL, Silvestre MA. The infant of the drug-dependent mother. U: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology, pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia: JB Lippincott; 1994; 530-3.
4. Zuckerman B, Frank DA, Hingson R et al. Effects of maternal marijuana and cocaine use on fetal growth, N Engl J Med 1989; 320: 762-8.

5. Farrar HC, Kearns GL. Cocaine: clinical pharmacology and toxicology, J Pediatr 1989; 115: 665-75.
6. Kandall SR, Damus K, Gaines JJ, Habel L. Maternal substance use and sudden infant death syndrome (SIDS) in offspring, Pediatr Res 1001; 29: 92.
7. Kaiser KM, Mooney KM, Anday EK. Effects of in utero cocaine exposure on early infant development, Pediatr Res 1992; 31: 251.
8. Azuma SD, Chasnoff IJ. Outcome of children prenatally exposed to cocaine and other drugs: a path analysis of three-year data, Pediatrics 1993; 92: 296-402.
9. Ostrea EM, Lucena JL, Silvestre MA. The infant of the drug-dependent mother. U: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology, pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia: JP Lippincott 1994.
10. Nestler EJ: Molecular mechanisms of drug addiction, J Neurosci 1992; 12: 2439-50.
11. Sweet AY: Narcotic withdrawal syndrome in the newborn, Pediatr 1982; 3: 285.
12. Kandall SR, Gaines J, Hbel L et al. Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring, J Pediatr 1993; 123: 120-6.
13. Rementeria JL, Bhatt K. Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam, J Pediatr 1977; 90: 123.

#### Summary

#### NEWBORN OF DRUG DEPENDANT MOTHER

M. Barle, M. Bucat, M. Budimir, M. Družić

*Newborns whose mothers are drug dependant are passive addicts. Passive addiction is passed into the newborn if the mother uses drugs during her pregnancy. The frequency of passive dependence in newborns has increased during the last decade both here and around the world. Due to this there is an increase in the negative influence of drugs on the fetus, pregnancy outcome, and clinical manifestations of acute or sub acute withdrawal syndrome and sudden death syndrome in infants. A combination of factors such as poor pre-natal care mother's malnutrition, intrauterine infection, toxicity of drugs prepared on the street, post-natal hypotrophy and negative family factors have an influence on the intellectual development at the newborn. Treatments for breaking of habit has not obtained expected results. In accordance with statistics from literature as well as with our own experiences we think that the increased frequency of passive addiction in newborns require the following procedures: rigorous state control on drug traffic, screening in puberty and adolescence, during pregnancy and intensive monitoring of the child of a drug dependant mother.*

Descriptors: DRUGS; PASSIVE ADDICTION; WITHDRAWAL SYNDROME; INFANTS