

SINDROM USTEZANJA OD OPIJATA U NOVOROĐENAČKOJ DOBI – ISKUSTVA DJELATNOSTI ZA PEDIJATRIJU OPĆE BOLNICE PULA (2001-2010)

Mirna Milevoj-Ražem¹, Mladen Jašić¹, Lada Kalagac Fabris², Vlasta Kocijančić¹

¹Opća bolnica Pula, Djelatnost za pedijatriju, Zagrebačka 30, Pula, Hrvatska

²Opća bolnica Pula, Djelatnost za anesteziju i intenzivno liječenje, Zagrebačka 30, Pula, Hrvatska

Summary: Opiate abuse during pregnancy is a serious problem for both the mother and her newborn. The pregnancies of opiate abusing mothers are by definition high risk; the prenatal care is usually inadequate, abuse of alcohol, nicotine and other drugs is often present and there is a high incidence of hepatitis and HIV infections. Shortly after birth, neonates develop acute withdrawal symptoms.

In Istria, in the period of 1996 to 2009 there were 2073 registered drug abusers, 355 of them were females.

In our study, we present 29 newborns of opiate addicted mothers. The neonates were mostly born on term with spontaneous labor, were eutrophic and with normal Apgar scores. The withdrawal symptoms developed mainly (93%) in the first 48 hours; the most common symptoms were hyperphagia (100%), hyperirritability (79%), tremor (55%) and high-pitched cry (52%). All newborns were treated with Phenobarbital. The initial dose was 5-10 mg/kg/day in 3 to 4 divided doses and the maximal dose was 15 mg/kg/day. The duration of Phenobarbital therapy was 16,6±8,7 days and the hospital stay was 21,6±12,2 days respectively. The cost of the treatment was 13158,8±5563,3 kn. Two neonates were transported to the Pediatric Tertiary Care Center (Clinical Hospital Center Rijeka); one because of convulsions that couldn't be managed with diazepam and Phenobarbital, and one because of apnoea after birth necessitating mechanical ventilation in an Intensive Care Unit. One newborn was referred to the Orthopedics' ward because of major anomalies of extremities.

Key words: opiate addiction, newborns

Uvod

Bolesti ovisnosti su u današnje vrijeme velik socijalni, ekonomski i zdravstveni problem. Majke ovisnice se tijekom trudnoće ne kontroliraju redovito kod ginekologa, najčešće žive u lošim higijenskim, epidemiološkim i socioekonomskim uvjetima te se stoga svaka trudnoća kod majki ovisnica smatra rizičnom. Osim ovisnosti o drogama, često je prisutna i konzumacija alkohola, barbiturata, sedativa i nikotina (1). Marker na hepatitis i HIV su pozitivni u velikom broju slučajeva (2). Uporaba sredstava ovisnosti tijekom trudnoće ozbiljan je problem i za majku i za dijete te može imati dugoročne posljedice na razvoj djeteta. Povećana je incidencija intrauterinog zastoja rasta i preranog poroda, a veći je i perinatalni morbiditet i mortalitet (1, 2).

Majke koje uzimaju metadon obično imaju bolje kontrolirane trudnoće, a i djeca imaju nešto veću rodnu masu od djece majki ovisnica o heroinu. Incidencija kongenitalnih anomalija nije povećana u obje skupine. Umjesto heroina, određen broj majki uzima analgetik buprenorfin (1).

Novorođenče majke ovisnice je pasivni ovisnik; ovisnost je stečena tijekom trudnoće, a prekidom pupčane vrpce prestaje dotok droge. Sindrom ustezanja od opijata (SUO) se javlja u 50-80% novorođenčadi, obično u prva dva dana života (1, 3). Ponekad se simptomi javljaju i 4-6 tjedana nakon

rođenja (1). Davanje naloksona (antagonist opijata) po porodu je kontraindicirano jer može uzrokovati akutni nastanak sindroma ustezanja (4, 5).

Simptomi ustezanja od opijata mogu se registrirati i kod nerođenog djeteta; u trenutku kad majka osjeti potrebu za drogom može se zamijetiti povećana aktivnost fetusa (1).

Najčešći simptomi koji se razvijaju u novorođenčadi majki ovisnica jesu tremor (fini i grubi) i iritabilnost, a mogu se javiti i nesаница, hiperakuzija, nemir, neutješan plač visoke frekvencije, hipertonus, naglašen Moroov refleks i refleksi sisanja, neadekvatno sisanje, otežano hranjenje, pretjerana želja za hranom, povraćanje, proljev, otežano napredovanje na tjelesnoj masi, pad na tjelesnoj masi, kihanje, kašljanje, pretjerano znojenje, tahikardija, tahipneja, hipertenzija, opistotonus, konvulzije, perigenitalni intertrigo, subfebrilitet ... Ekstremiteti su često rigidni i s pojačanim refleksima te pružaju izrazit otpor na pokušaj pasivne ekstenzije. Hiperaktivnost i nemir djeteta mogu dovesti do erozija kože. Povećana je incidencija iznenadne novorođenačke/dojenačke smrti (1, 2, 6).

Dijagnoza se postavlja na temelju anamneze i kliničke slike. Opijati se mogu dokazati u mekoniju i urinu djeteta, a isto tako i u serumu i urinu majke (7). Prije negoli se postavi sumnja na SUO u novorođenčeta, potrebno je isključiti hipogli-

kemiju, hipokalcemiju, hipomagnezemiju, hipertireoidizam, krvarenje u središnji živčani sustav (SŽS) te hipoksiju (6). Svu novorođenačad kod koje se razvije SUO potrebno je zbrinuti u mirnoj okolini, bez pretjerane manipulacije i bez suvišnih dijagnostičkih/terapijskih postupaka. Terapija nije potrebna svoj novorođenačadi već se ona daje isključivo u slučaju konvulzija, proljeva, i izrazitog nemira, odnosno kod svih onih stanja koja ometaju normalno spavanje, hranjenje i samim time napredovanje na tjelesnoj masi. Cilj liječenja je supresija simptoma, adekvatna sedacija, adekvatna nutricija te normalan san (6, 7). Od lijekova, najčešće se primjenjuje fenobarbiton, 5-10 mg/kg/dan, podijeljeno u 3-4 doze. Doza se postupno ukida kroz nekoliko tjedana (1). Ostali lijekovi koji se mogu primjenjivati jesu: paregorik, tinktura opijuma, morfij, diazepam, klonidin, klorpromazin, metadon i buprenorfin (2, 6, 8, 9, 10). Kasniji razvoj djeteta je teško predvidjeti budući da je on rezultat intrauterine ovisnosti o opijatima, sindroma ustezanja u novorođenačkoj dobi te brojnih okolišnih čimbenika (najčešće neadekvatnih) koji će ga pratiti kroz djetinjstvo i adolescenciju, a i kasnije u životu (1, 2).

Cilj istraživanja

Cilj istraživanja je prikazati kliničko-patološke karakteristike majki ovisnica o opijatima i njihove novorođenačadi liječene u Djelatnosti za pedijatriju OB Pula u radobljju od 01. siječnja 2001. do 31. prosinca 2010.

Pacijenti i metode

Za potrebe ovog retrospektivnog istraživanja iz arhive Djelatnosti za pedijatriju analizirana je medicinska dokumentacija novorođenačadi majki ovisnica o opijatima liječene u radobljju od 01. siječnja 2001. do 31. prosinca 2010. Ukupno je liječeno 30-ero novorođenačadi. Zadane kriterije u našem istraživanju zadovoljilo je 29 novorođenačadi majki ovisnica; jedno novorođenače je majka uzela kući na vlastitu odgovornost, protivno savjetu liječnika te je navedeno novorođenače isključeno iz istraživanja. Isto tako, iz baze podataka Službe za prevenciju ovisnosti, Zavoda za javno zdravstvo Istarske županije, dobiveni su podaci o broju registriranih ovisnika u Istarskoj županiji.

Za obradu podatka koristio se kompjutorski program MedCalc, verzija 9.3.9.0. (MedCalc, Mariakerke, Belgija).

Rezultati

Služba za prevenciju ovisnosti, Zavoda za javno zdravstvo Istarske županije, je u razdoblju od početka 1996. pa do kraja 2009. radila sa 2073 registrirana korisnika droga (od navedenog broja je 68% heroinskih ovisnika), a od navedenog broja bilo je 355 osoba ženskog spola.

U Djelatnosti za Ginekologiju i porodništvo OB Pula godišnje se ostvari oko 1400 poroda. U tablici 1. prikazan je broj poroda u razdoblju od 01.01.2001. do 31.12.2010., dok trend kretanja broja poroda za svaku analiziranu godinu grafički prikazuje slika 1.

Prosječna dob analiziranih majki ovisnica bila je $28,3 \pm 4,5$ godina (medijan 27,5, raspon 20-36 godina), a prosječna

dob zdravih majki je u navedenom razdoblju bila $30,1 \pm 4,7$ godina (medijan 30,5, raspon 19-39 godina). Petnaest (51%) majki je tijekom trudnoće uzimalo metadon, pet majki (17%) heroin i metadon, tri majke (10%) su tijekom trudnoće uzimale heroin, dvije majke (7%) uzimale su buprenorfin, a za tri (15%) se ne zna koju su terapiju uzimale. Marker na hepatitise bili su pozitivni kod 23 majke (79%); 18 majki (62%) bilo je pozitivno na Hepatitis C, 5 majki (17%) bilo je pozitivno na Hepatitis B i C.

Dvadeset i dvoje djece (76%) rođeno je spontanom porodom, a sedmero djece (24%) carskim rezom. Rođeno je 16-ero (55%) muške i 13-ero (45%) ženske djece.

Devetero djece (31%) rođeno je iz prve trudnoće, osmero (28%) iz druge, šestero (20%) iz treće, četvero (14%) iz četvrte, jedno dijete (3%) iz šeste trudnoće i jedno dijete (3%) iz desete trudnoće. Iz anamnestičkih podataka vidi se da je prije ove trudnoće trinaest majki (45%) imalo jedan pobačaj, dvije (6%) su imale dva pobačaja, jedna (3%) je imala 3 pobačaja, jedna (3%) je imala 7 pobačaja, a samo devet majki (31%) nije prethodno imalo niti jedan pobačaj. Broj novorođenačadi koja je liječena u našoj djelatnosti zbog SUO u određenoj kalendarskoj godini prikazan je na slici 2. Najviše novorođenačadi sa SUO, njih sedmero, rođeno je 2008. godine za što nemamo neko posebno objašnjenje.

Kliničke karakteristike novorođenačadi prikazane su u tablici 2. Novorođenačad je većinom rođena u terminu, eutrofična i urednog Apgar skora.

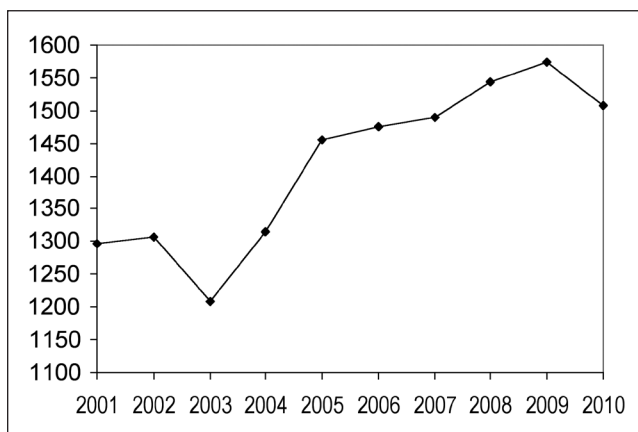
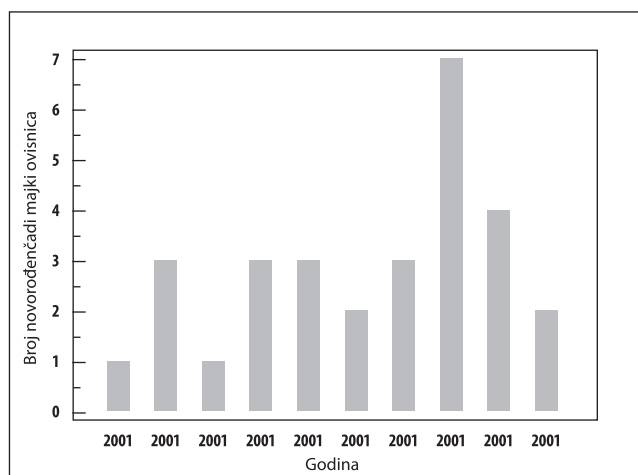
Učestalost pojedinih simptoma ustezanja novorođenačadi prikazana je u tablici 3. Najčešći simptomi su hiperfagija (100%), razdražljivost (79%), tremor (55%) i neutješan plač (52%).

Vrijeme nastupa simptoma kod novorođenačadi prikazano je u tablici 4. Najčešće se simptomi javljaju unutar prvih 24 do 36 sati života, a prvi simptomi obično budu razdražljivost, tremor ili neutješan plač, a potom se primjećuje pretjerana želja za hranom. Nismo mogli povezivati određene kliničke znakove u novorođenačeta sa terapijom koju je majka uzimala u trudnoći jer pojedine majke ovisnice prešućuju da osim heroina, metadona i buprenorfina često uzimaju sedative i hipnotike, a konzumiraju i alkohol.

Prosječna otpusna težina novorođenačadi sa SUO bila je $3347,9 \pm 587,0$ grama (medijan 3390, raspon 2350-4830). Kriteriji za otpust su prestanak znakova ustezanja od opijata i napredovanje na tjelesnoj masi. Liječenje novorođenačadi fenobarbitonom trajalo je u prosjeku $16,6 \pm 8,7$ dana (medijan 14,0, raspon 7,0-39,0), duljina hospitalizacije $21,6 \pm 12,2$ dana (medijan 20,0, raspon 8,0-60,0), a cijena hospitalizacije bila je $13158,8 \pm 5563,3$ kuna (medijan 13280,8, raspon 4943,7-31041,0). U našoj ustanovi, liječenje započinjemo sa fenobarbitonom u dozi od 7,5 mg/kg na dan p.o. podijeljeno u 3 doze. U slučaju da se navedenom dozom simptomi ne mogu kupirati, doza se povisuje do maksimalno 15 mg/kg/dan p.o. podijeljeno u 3 doze. Osim u jednom slučaju, kada su se javile konvulzije koje nismo mogli kupirati, navedena maksimalna doza od 15 mg/kg na dan pokazala se dovoljna u kupiranju svih simptoma.

Tablica 1. Broj poroda u OB Pula u radoblju od 01.01.2001. do 31.12.2010.

Kalendarska godina	Broj poroda
2001	1286
2002	1296
2003	1199
2004	1304
2005	1435
2006	1465
2007	1480
2008	1539
2009	1564
2010	1498

Slika 1. Broj poroda u OB Pula u razdoblju od 01.01.2001. do 31.12.2010.**Slika 2.** Broj novorođenačadi koja je liječena u našoj djelatnosti zbog sindroma ustezanja od opijata u određenoj kalendarskoj godini.**Tablica 2.** Kliničke karakteristike novorođenačadi liječene u našoj djelatnosti zbog sindroma ustezanja od opijata.

	N (%)	Prosjeck±SD	Medijan (Raspon)
GD	29 (100)	38,7±1,5	39,0 (35,0-41,0)
RM	29 (100)	3100,0±514,0	3080,0 (2230,0-4270,0)
RD	29 (100)	48,1±2,2	48,0 (42,5-52,0)
ROG	29 (100)	33,8±1,8	34,0 (29,5-37,0)
API_1	29 (100)	9,4±1,1	10,0 (6,0-10,0)
API_5	29 (100)	9,7±0,7	10,0 (8,0-10,0)

GD gestacijska dob, RM rodna masa, RD rodna duljina, ROG rodni opseg glave, API_1 Apgar-skor u prvoj minuti, API_5 Apgar-skor u petoj minuti

Tablica 3. Učestalost pojedinih simptoma ustezanja novorođenačadi liječene u našoj djelatnosti.

Simptom	N (%)
Hiperfagija	29 (100)
Razdražljivost	23 (79)
Tremor	16 (55)
Neutješšan plač	15 (52)
Hipertonus	7 (24)
Konvulzije	3 (10)
Povraćanje	3 (10)
Znojenje	3 (10)

Tablica 4. Vrijeme nastupa simptoma ustezanja od opijata kod novorođenačadi liječene u našoj djelatnosti.

Vrijeme nakon poroda (sati)	N (%)
0-12	4 (14)
12-24	3 (10)
24-36	15 (52)
36-48	5 (17)
> 48	2 (7)

Rasprava

U Istarskoj županiji je u 14-godišnjem razdoblju registrirano 2073 korisnika droga, od čega 355 žena. Većinom su to žene u germinativnoj dobi, čije trudnoće su rizične zbog uporabe droga te mogu završiti pobačajem, a prema podacima iz literature imaju i veću incidenciju perinatalnog morbiditeta, mortaliteta te nastanka SUO-a u novorođenačkoj dobi (1). Majke ovisnice čiju smo novorođenačad lječili na našem Odjelu ipak imaju zadovoljavajuću perinatalnu skrb, redovito se kontroliraju kod ginekologa i redovito uzimaju propisanu terapiju (metadon, buprenorfin). Konzumacija dodatnih psihoaktivnih supstanci se često prešućuje.

Iz naših rezultata vidljivo je da prosječna dob majki ovisnica čiju novorođenačad smo lječili u našoj Djelatnosti ne odudara od prosječne dobi zdravih majki. Većina majki, njih 15 (51%) bilo je na metadonskoj terapiji tijekom trudnoće, a samo dvije majke su uzimale buprenorfin. Tijekom trudnoće heroin je konzumiralo 8 majki (27%) što prema podacima iz literature povećava incidenciju intrauterinog zastoja rasta i preranog poroda (1). U našem istraživanju nismo primijetili da su djeca majki koje su uzimale heroin u trudnoći manje rodne mase ili nižeg Apgar skora u odnosu na djecu majki koje su na metadonskoj terapiji ili na terapiji buprenorfinom.

Velik broj majki, njih 21 (79%) ima pozitivne markere na hepatitis B ili C što zahtijeva povećan oprez zdravstvenih djelatnika u zbrinjavanju majke i novorođenačeta.

Incidencija novorođenačadi pasivno ovisne o opijatima je vrlo varijabilna (11); u nekim velikim gradovima SAD-a u kojima je prisutan veliki broj ovisnika, incidencija je oko 2-3% sve novorođenačadi (12). Iz naših rezultata vidljivo je da se godišnja incidencija kreće od 0,8 do 5 promila iz čega možemo zaključiti da je incidencija je u Istarskoj županiji mnogo niža kada se uspoređuje sa podacima iz literature.

Najviše novorođenačadi majki ovisnica bilo je 2008. godine, njih sedmero, (5 promila) za što nemamo objašnjenja. Novorođenačad majki ovisnica se u našoj ustanovi rađa većinom (76%) spontanom porodom, u terminu, te su za razliku od podataka iz literature (1) naša novorođenačad eutrofična i urednog Apgar skora.

Simptomi ustezanja u novorođenačadi se najčešće (93%) javljaju u prvih 48 sati života što je u skladu sa podacima iz literature, a najznačajniji simptomi ustezanja jesu hiperfagija, razdražljivost, tremor i neutješan plač (1, 6, 11). Prosječno trajanje terapije fenobarbitonom u naše novorođenačadi je 17 dana, a prosječno trajanje hospitalizacije oko 22 dana. Kod sve novorođenačadi hospitalizirane u našoj djelatnosti zbog SUO zamijećena je hiperfagija, odnosno pretjerana potreba za sisanjem/hranjenjem što je opisano u literaturi (12). Martinez i suradnici (14) objavili su 1999. godine članak u kojem navode da incidencija hiperfagije do osmog dana iznosi oko 26%, a do 16-og dana života i do 56%. U našem istraživanju ona je prisutna u 100% slučajeva. Hiperfagija nije povezana sa dozom metadona u majke i nije povezana sa bržim napredovanjem na tjelesnoj masi (8,13). Kod naše novorođenačadi je hiperfagija gotovo u potpunosti prestala unutar 7 dana od početka davanja fenobarbitona.

Ne postoji standardizirana terapija za liječenje sindroma ustezanja od opijata u novorođenačkoj dobi (2, 6, 8, 9, 10, 15). Osborne i suradnici su 2010. godine prikazali su rezultate iz 7 studija koje su ukupno uključivale 385 novorođenačadi (16). Zaključuju da kod novorođenačadi kod koje se razviju simptomi ustezanja od opijata liječenje treba započeti opijatom. Ako se ipak započinje sa sedativom, fenobarbiton ima prednost pred diazepamom. Novorođenačadi koja prima opijate može se dodati fenobarbiton ili klonidin kako bi se dodatno kupirali simptomi. Coyle i suradnici su 2002. godine dokazali da terapija kombinacijom fenobarbitona i razrijeđene tinkture opijuma (RTO) u usporedbi sa samom RTO ublažava simptome ustezanja, skraćuje trajanje hospitalizacije za gotovo 50% i smanjuje troškove liječenja (17). Tri godine kasnije objavili su članak u kojemu prije spomenuta dvojnja terapija u usporedbi sa samo RTO ima bolje rezultate, odnosno vidi se manje odstupanja u neurološkom statusu kod novorođenačadi u prva tri tjedna (15).

Na našem odjelu primjenjuje se fenobarbiton u početnoj dozi od 5-10 mg/kg/dan, podijeljeno u 3-4 doze. Doza se po potrebi povećava dok ne dođe do regresije simptoma ustezanja, uspostavljanja adekvatnog sisanja i adekvatnog spavanja. Maksimalna doza fenobarbitona koju smo primjenjivali bila je 15 mg/kg/dan podijeljeno u tri doze. Samo u jednom slučaju navedena doza nije bila dovoljna; naime, jedno novorođenače je razvilo konvulzije konvulzije koje se nisu mogle kupirati standardnom terapijom (fenobarbiton, diazepam) i stoga je premješteno u tercijarni pedijatrijski centar (KBC Rijeka, Klinika za pedijatriju).

Nakon kupiranja SUO novorođenačad vrlo brzo počinje napredovati na tjelesnoj masi. Terapija se postupno ukida kroz nekoliko dana ili tjedana, ovisno o kliničkoj slici.

U našem istraživanju nismo mogli uspoređivati dozu metadona koju koristi majka sa intenzitetom simptoma kod novorođenačadi jer su podaci o dozi metadona bili inkonzistentni, a jedan dio majki je uzimala osim metadona i heroin, buprenorfin i razne druge lijekove (sedative, hipnotike, itd). Iz recentne literature (Jansson i sur. 2009) (18) vidljivo je da se utjecaj metadonske terapije može pratiti i evaluirati i prije novorođenačke dobi, odnosno već u fetalno doba. Navedeni autori dokazali su da metadon kojeg uzima majka podijeljen u dvije doze ima manje utjecaja na ponašanje fetusa nego ako se uzima u jednoj dozi.

Nedavno je dokazano (19) da će najbolji ishod trudnoće majki ovisnica polučiti metadonska terapija koja traje tijekom cijele trudnoće; ako majka ovisnica o heroinu zatrudni i tijekom trudnoće prijeđe na metadonsku terapiju veća je vjerojatnost prijevremenog poroda i male rodne mase. Iz naših rezultata vidljivo je da oko 51% majki uzima metadon tijekom cijele trudnoće.

Pizzaro i sur. navode da visoka doza metadona u majke nije povezana sa povećanom incidencijom ili težinom SUO u novorođenačadi (20), a slične rezultate ima i Seligman sa suradnicima (21). Nedavno su Thajam i suradnici (22) objavili članak u kojemu je učinjen pregled literature; u 8 od 10 studija nije bilo korelacije između doze metadona ili buprenorfina kojima je fetus bio izložen sa težinom SUO-a no-

vorodenčeta. Međutim, mišljenja su i po tom pitanju podijeljena; Cleary i suradnici su u veljači 2011. godine objavili članak u kojem navode da ipak postoji povezanost između doze metadona u majke i simptoma ustezanja u novorođenčeta. Isto tako, navode da je prenatalno izlaganje metadonu povezano sa povećanim rizikom od preranog poroda (<32 tjedna), intrauterinog zastoja rasta (<10 percentile) i velikih kongenitalnih anomalija (23). Jedno novorođenče liječeno u našoj Djelatnosti je upućeno dječjem ortopedu zbog velikih anomalija ekstremiteta, a prema dosadašnjim saznanjima (osim prethodno spomenutog članka), heroin, metadon i buprenorfin ne povećavaju incidenciju kongenitalnih anomalija ploda (1).

Kao terapija SUO u novorođenačkoj dobi može se koristiti i buprenorfin sublingualno (9, 10). U odnosu na RTO skraćuje duljinu trajanja liječenja i boravka u bolnici (32 vs 22 dana i 38 vs 27 dana) tako da ga treba razmotriti kao jednu od novijih terapijskih opcija u zbrinjavanju SUO-a u novorođenačkoj dobi.

Troškovi zbrinjavanja novorođenčadi koja razvije SUO nisu zanemarivi, iz naših rezultata vidljivo je da je prosječna ci-

jena hospitalizacije oko 13200 kuna; u desetogodišnjem razdoblju utrošeno je gotovo 400000 kuna na zbrinjavanje novorođenčadi sa SUO. U literaturi nismo naišli na podatke o troškovima liječenja u drugim ustanovama.

Dvoje novorođenčadi upućeno je u Kliniku za pedijatriju KBC-a Rijeka; jedno zbog apnea koje su se javile odmah po porodu i iziskivale su strojnu potporu disanju, a jedno zbog konvulzija koje se nisu mogle kupirati diazepamom i fenobarbitonom.

Zaključci

U Istarskoj županiji je veliki broj registriranih ovisnika o drogama, od čega je oko 15% žena u germinativnoj dobi. Trudnoće majki ovisnica su rizične trudnoće. Iz našeg istraživanja vidljivo je da sva novorođenčad razvije SUO, liječenje se provodi fenobarbitonom koji se postupno ukida, a prosječno trajanje hospitalizacije je oko 22 dana. Prosječna cijena liječenja novorođenčadi sa SUO je oko 13200 kuna, odnosno oko 400000 kuna u desetogodišnjem razdoblju. Potrebna su daljnja istraživanja u kojima će se evaluirati mogući učinci heroina, metadonske terapije ili terapije buprenorfinom kod majke na neurorazvoj novorođenčeta.

Izvori/References

1. Barbara J. Stoll. Metabolic disturbances. U: Kliegman et al. Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed: Saunders; 2007.
2. Rivers RPA. Neonatal opiate withdrawal. Arch Dis Child 1986;61:1236-9.
3. Chiriboga CA. Fetal effects. Neurologic complications of drug and alcohol abuse. Neurol Clin 1993;11:707-29.
4. Gibbs J, Newson T, Williams J, Davidson DC. Naloxone hazard in infant of opioid abuser. Lancet 1989;2:159-160.
5. Bloom RS, Croplex C. Textbook of Neonatal Resuscitation. Elk Grove Village, IL: American Heart Association/American Academy of Pediatrics; 1990:6-28-6-29.
6. Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics 1998;101:1079-1088.
7. Ostrea EM, Kroll DW. Meconium – the ideal specimen drug screen in infants born to known or suspected drug abusers. Pediatr Res 1983;17:153.
8. Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics 1983;72:895-902.
9. Kraft WK, Gibson E, Dysart K i sur. Sublingual Buprenorphine for Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Trial. Pediatrics 2008;122:e601-e607.
10. Kraft WK, Dysart K, Greenspan JS, Gibson E, Kaltenbach K, Ehrlich ME. Revised dose schema of sublingual buprenorphine in the treatment of the neonatal opioid abstinence syndrome. Addiction 2011;106:574-80.
11. Barle M, Bucat M, Budimir M, Družić M. Novorođenče majke ovisnice. Paediatr Croat 2003;47:197-203.
12. Ostrea EM, Lucena JL, Silvestre MA. The infant of drug-dependent mother. U: Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. Neonatology, pathophysiology and management of the newborn. Philadelphia; JP Lippincott 1994.
13. Franck L, Vilardi J. Assessment and management of opioid withdrawal in neonates. Neonatal Network 1995;14:39-47.
14. Martinez A, Kastner B, Tausch HW. Hyperphagia in neonates withdrawing from methadone. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:178-82.
15. Coyle MG, Ferguson A, LaGasse L, Liu J, Lester B. Neurobehavioral effects of treatment for opiate withdrawal. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:73-4.
16. Osborn DA, Jeffery HE, Cole MJ. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. Cochrane Database Syst Rev. 2010;6.
17. Coyle MG, Ferguson A, Lagasse L i sur. Diluted tincture of opium (DTO) and phenobarbital vs. DTO alone for the treatment of neonatal opiate withdrawal in term infants. J Pediatr 2002;140:561-4.
18. Jansson LM, DiPietro JA, Velez M, Elko A, Knauer H, Kivlighan KT. Maternal methadone dosing schedule and fetal neurobehavior. J Matern Fetal Neonatal Med 2009;22:29-35.
19. Peles E, Schreiber S, Bloch M, Dollberg S, Adelson M. Duration of Methadone Maintenance Treatment During Pregnancy and Pregnancy Outcome Parameters in Women With Opiate Addiction. J Addict Med 2011; u tisku.
20. Pizarro D, Habli M, Grier M, Bombrys A, Sibai B, Livingston J. Higher maternal doses of methadone does not increase neonatal abstinence syndrome. J Subst Abuse Treat 2011;40:295-8.
21. Seligman NS, Almario CV, Hayes EJ, Dysart KC, Berghe-lla V, Baxter JK. Relationship between maternal methadone dose at delivery and neonatal abstinence syndrome. J Pediatr 2010;157:428-33.
22. Thajam D, Atkinson DE, Sibley CP, Lavender T. Is neonatal abstinence syndrome related to the amount of opiate used? J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2010;39:503-9.
23. Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD i sur. Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study. Am J Obstet Gynecol 2011;204:139-49.

Adresa za dopisivanje:

Mladen Jašić, dr. med.

Opća bolnica Pula, Djelatnost za pedijatriju,
00385/52/376-652, e-mail: mladen.jasic@gmail.com

Zahvala: Zahvaljujemo se djelatnicima Centra za prevenciju ovisnosti Zavoda za javno zdravstvo Istarske županije, prim. mr. sc. D. Zoričiću, dr.med. i I. Bilankovu, dr. med. na ugodnoj suradnji te na pomoći u prikupljanju relevantnih podataka bez kojih ovo istraživanje ne bi bilo moguće provesti