

عوارض نوزادی مصرف مواد مخدر در حاملگی

دکتر ابراهیم دستگردی،* دکتر محبوبه شیرازی**

چکیده :

زمینه و هدف: مصرف مواد مخدر در حاملگی علاوه بر عوارض جسمی و روحی روانی، مشکلات اقتصادی، بهداشتی و قانونی برای مادر، باعث دریافت مراقبت‌های ضعیف در حاملگی و عوارض فیزیکی و تکاملی در نوزادی می‌شود که در صورت تشخیص و درمان به موقع قابل پیشگیری می‌باشد و شامل اختلالاتی با علائم و نشانه‌های فیزیولوژیک و رفتاری مشابه با علل متفاوت می‌باشند که به دو گروه عمده تقسیم می‌شود. یکی به علت استفاده مادر از مواد مخدر در حاملگی و گروه دوم به علت مصرف فنتانیل و مورفین در نوزادان به عنوان مسکن است این عوارض به علت قطع مواد مخدر پس از مصرف طولانی است.

واژه های کلیدی: مواد مخدر، حاملگی، نوزادی.

زمینه و هدف

روی مغز جنین اثر می‌گذارند. اغلب محلول در چربی‌اند و وزن مولکولی پایینی دارند. این مواد سریعا از جفت عبور می‌کنند و تعادل سریع بین مادر و جنین ایجاد می‌شود ولی دارو در جنین تجمع می‌یابد چون عملکرد آنزیمی و کلیوی جنین نارس است. لذا قطع دارو پس از تولد باعث سندرم محرومیت می‌شود. که یک اختلال چندسیستمی است و اغلب مغز، گوارش و سیستم تنفسی و خودکار را تحت تأثیر قرار می‌دهد. علائم بسته به نوع دارو دوز مصرفی تعداد دفعات مصرف و متابولیسم و دفع دارد توسط نوزاد متفاوت است. علاوه بر آن علائم بسته به نوع دارو، آخرین دوز مصرفی مادر و متابولیسم و دفع مادری متفاوت است. هرچه نیمه عمر دارو طولانی تر باشد علائم محرومیت دیرتر ظاهر می‌شود و احتمال محرومیت در نوزادان کمتر است. مشتقات تریاک: بدترین اثرات را در مادر و نوزاد دارند و علاوه بر محرومیت باعث نارسایی، IUGR و وزن کم تولد می‌شوند. به علت نیمه عمر کم سندرم محرومیت هرویین در ۲۴ ساعت اول و حداکثر در ۷۲-۴۸ ساعت در ۸۰-۵۰٪ ظاهر می‌شود. گاهی تا شش روز به تأخیر می‌افتد.

بنزودیازپین و باربیتورات که نیمه عمر طولانی دارند ممکن است حتی تا دو هفته پس از ترخیص علائم ظاهر نشود. متادون که در درمان زنان حامله معتاد استفاده می‌شود، اگرچه باعث

گروهی از اختلالات با علائم و نشانه‌های فیزیولوژیک و رفتاری مشابه علی‌رغم علل متفاوت می‌باشند که به دو گروه عمده تقسیم می‌شود. یکی به علت استفاده مادر از مواد مخدر در حاملگی و گروه دوم به علت مصرف فنتانیل و مورفین در نوزادان به علت درد است این عوارض به علت قطع مواد مخدر پس از مصرف طولانی است فنتانیل که اپیوئیدسنتتیک سریع‌الاثرو و مسکن قوی و نسبتا بدون عوارض هموینامیک و پر مصرف‌ترین ضد درد در NICU است. مقاومت و وابستگی پس از پنج روز تزریق مداوم اتفاق می‌افتد. این اثرات با فنتانیل بیشتر از مورفین است. این سندرم یک علت قابل پیشگیری در مشکلات مغزی- فیزیکی و روانی کودکان است. موادی که مصرف مادری آن‌ها باعث مشکلات نوزادی می‌شود شامل: ۱- مشتقات تریاک شامل کدئین، فنتانیل، هروئین و متادون، مپریدین، اکسی‌کودن، مورفین.

بوتروفانل، پروکسی فن، کلردیازوکساید و بوپرنورفین ۲- سایر داروها شامل SSRI، آنتی‌هیستامین، اتانول، ماری جوانا، نیکوتین میپروبامات، بنزودیازپین، باربیتورات، کافئین، کوکائین.

پاتوفیزیولوژی: اعتیاد و مقاومت وابسته به فارماکوکینیک دارو و مقداری که از جفت رد می‌شود متغیر می‌باشد. موادی که

SSRI در سه ماهه آخر باعث تشدید علائم محرومیت می‌شود. یافته‌ها شامل بی‌قراری، آژیتاسیون و لرزش تاکی‌پنه استفراغ و اسهال که خودمحدود هستند و در طی دو هفته برطرف می‌شوند. علائم با فلوکسیتین و پاروکسیتین همراهی بیشتری دارند.

اپیدمیولوژی: شیوع واقعی مشخص نیست. در آمریکا ۴/۳٪ زنان حامله ۴۴-۱۵ سال و ۱۰/۴٪ زنان غیر حامله همین گروه سنی داروی غیرمجاز مصرف می‌کنند. در حالی که در گروه سنی ۲۵-۱۵ سال ۸٪ زنان حامله و ۱۶/۸٪ غیرحامله داروی غیرمجاز مصرف می‌کنند. به طور کلی ۵۰-۳۰٪ نوزادان در معرض مصرف دارو قرار گرفته‌اند که ۱۱-۱۰٪ داروی غیرمجاز بوده است. اگر جنین در رحم در معرض مشتقات تریاک قرار گیرد ۹۴-۵۵٪ علائم سندرم محرومیت را نشان خواهد داد. قبلاً هرویین پرمصرف‌ترین دارو بوده ولی امروزه کوکائین و متادون و چنددارویی شایع‌تر است.

مرگ و میر: به ندرت سندرم محرومیت به تنهایی باعث مرگ می‌شود ولی در همراه با نارس، عفونت و آسفیکسی اتفاق می‌افتد و خطر سندرم مرگ ناگهانی شیرخوار افزایش می‌یابد.

نژاد: زنان سفیدحامله اعتیاد کمتر (۴/۴-۳٪) در مقابل زنان سیاه ۸٪ اعتیاد دارند ولی مصرف سیگار در زنان سفیدپوست بیشتر است.

سن: شایع‌ترین سن مصرف داروی غیرمجاز نوجوانی (Teenager) است و با افزایش سن کمتر می‌شود.

شرح حال: بهترین روش قابل قبول تشخیص شرح حال مادری است. گزارش مادر در برابر امتحان مکنونیوم ارزش تشخیصی ۴۴٪ دارد. با توجه به اثبات رابطه مصرف کوکائین و دکولمان جفت، در موارد سابقه دکولمان مادر باید تماس با کوکائین مد نظر باشد.

نشانه‌ها: معاینه فیزیکی باید شامل بررسی دقیق وزن، قد، دور سر و استاندارد کردن سن حاملگی باشد و به نشانه‌های IUGR، میکروسفالی، نارس، عفونت مادرزادی و آنومالی توجه مخصوص شود. زمان شروع علائم یک معیار تماس جنین است و سریع‌ترین روش نمره‌بندی سیستم فینگان است که ۲۱ علامت هر چهار ساعت بررسی می‌شوند جدول ۱.

مطالعات آزمایشگاهی: هر نوزاد مشکوک به تماس دارویی باید بررسی کامل شود و تشخیص تماس دارویی باعث بهبود پیامد طولانی مدت نوزاد می‌شود. بررسی سم‌شناسی

بهبود مراقبت‌های حاملگی و جلوگیری از سندرم محرومیت حاد که عامل مرگ جنین است می‌شود ولی می‌تواند باعث سندرم محرومیت نوزاد شود و اثرات آن در جنین مثل هروئین است. که علائم آن در ۴۸ ساعت تا حداکثر ۱۴-۷ روز ظاهر می‌شود ولی علائم تأخیری تا چهار هفته پس از تولد و علائم تحت حاد تا شش ماه پس از تولد می‌تواند پیشرفت کند. همچنین متادون می‌تواند باعث دیسترس جنین، مرده‌زایی، نقص رشد جنین و افزایش خطر مرگ ناگهانی شیرخوار و ترومبوسیتوپنی در هفته دوم شود که تا چهار ماه طول بکشد. مصرف دوز بالاتر باعث افزایش خطر نارس و کم‌وزنی و افزایش مدت بستری و نیاز به درمان سندرم محرومیت می‌شود.

کوکائین و آمفتامین: باعث تحریک قوی انقباض عروقی می‌شوند که عامل تحریک ترشح و بلوک برداشت مجدد دوپامین و اپی‌نفرین و نوراپی‌نفرین و سروتونین است. کوکائین محرک قوی مغزی است که باعث تغییر اغلب نوروترانسمیترها و سرعت عبور آن‌ها از جفت می‌شود. نوزاد در مصرف کوکائین رفلکس موروی تشدید یافته و لرزش و مکیدن بیشتری دارد ولی مشخص نشده کوکائین عامل اختلال رشد مغز و تأخیر تکاملی باشد.

متیل‌گزانتین: در مادر شیرده که مرتب کافئین مصرف بکند در خون نوزادی متیل‌گزانتین تجمع می‌یابد. نیکوتین با غلظت ۱۵٪ بیشتر از خون مادر از جفت رد می‌شود لذا در خون نوزاد تجمع می‌یابد.

ماری‌جوانا: سندرم محرومیت در نوزاد در تماس با ماری‌جوانا دیده نشده ولی تماس با ماری‌جوانا همراه هیپوگلیسمی هیپوکلسمی 'sepsis' آسفیکسی، خونریزی مغزی و لرزش است که وابسته به دوز می‌باشد، دوز بالا باعث IUGR می‌شود. همچنین تماس با ماری‌جوانا باعث علائم مسمومیت نیکوتینی شامل تاکی‌کاردی، پرفیوژن ضعیف، بی‌قراری و ضعف تغذیه می‌شود و با مهار رشد باعث کمبود وزن قد و دور سر می‌شود ولی جهش رشدی در سال اول اتفاق می‌افتد و پی‌گیری طولانی مدت از اثری را در ۶-۵ سالگی نشان نداده است.

سیگار: در حاملگی باعث کمبود وزن جنین (به‌طور متوسط ۲۵۰gr-۱۵۰) می‌شود. همچنین علائم محرومیت از نیکوتین به صورت تحریک‌پذیری و هیپرتونی ممکن است دیده شود.

ضد افسردگی: مصرف ضدافسردگی‌ها مثل فلوکسیتین، پاروکسیتین، سرتالین، سیتالوپرام در حاملگی باعث افزایش خطر سندرم محرومیت در نوزاد می‌شود. مصرف

کلرپرومازین: در سندرم محرومیت نوزادی، بدون عارضه می تواند موثر باشد و دوره درمان در مقایسه با مورفین کوتاه تر است. ولی در ایکنتر ممنوع است.

بوپرنورفین: اولین دارویی بود که قبل از سال ۲۰۰۰ در آمریکا تأیید شد و اعتیاد نمی دهد.

فنوباربیتال: در اعتیاد چند دارویی بهترین انتخاب است.

تنتور تریاک: همراه فنوبارب موثرتر از تنتور به تنهایی است.

داروهای ضد تشنج: برای درمان سرپایی موثر و مناسبند چون نیمه عمر طولانی تری دارند. ولی ممکن است بر علائم گوارش و تشنج سندرم محرومیت موثر نباشد.

مشتقات تریاک: رکن اصلی درمان محرومیت از تریاک به تنهایی یا همراه سایر داروها هستند این ترکیبات در کنترل تشنج سندرم محرومیت هم موثرند و می تواند خوراکی استفاده می شوند. مورفین در نوزاد با غلظت ۰/۴mg/ml استفاده می شود.

متادون: ضد درد طولانی اثر است و با غلظت ۱-۲mg/ml استفاده می شود.

SSRI: عموماً در شیردهی بی خطر محسوب می شوند. سرتالین و پاروکسین حداقل انتقال بر شیر مادر را دارند و عوارض در نوزاد ندارند ولی فلوکسیتین غلظت بالایی در نوزاد ایجاد می کند. به خصوص اگر تماس در رحم ایجاد شده باشد. لذا نوزاد باید از نظر خوب نخوابیدن، بی قراری و خوب شیر نخوردن تحت نظر باشد.

ماری جوانا و الکل: شیر مادری که ماری جوانا و الکل مصرف می کند باعث کاهش تکامل حرکتی در یک سالگی می شود.

شرایط ترخیص: ۱- تغذیه دهانی موفق و وزن گیری قابل قبول داشته باشد. ۲- علائم حیاتی شامل فشارخون نوزاد ثابت باشد. ۳- نوزاد وضعیت عصبی رفتاری ثابت داشته باشد. ۴- همه بررسی ها کامل شده باشد.

ادرار و مدفوع نوزاد در موارد نداشتن مراقبت پری ناتال و IUGR و زایمان زودرس و دکولمان جفت و حوادث عروقی مادر یا نوزاد به خصوص در موارد با علت نامشخص توصیه می شود.

روش های تشخیصی: ۱- رادیوایمونواسی و آنزیم ایمونواسی هر دو حساسیت بالایی دارند ولی آنزیم ایمونواسی ارزان تر است و وقت کمتری می گیرد. ۲- آزمایشات خون: به علت سطح خونی پایین و متابولیسم سریع دارو محدودیت تشخیص دارد. ۳- ادرار: قبلاً روش انتخابی در نوزاد بود. اما با محدودیت هایی مثل نمونه گیری و زمان محدود تشخیص همراه است تشخیص مواد در ادرار بسته به عوامل مختلفی مثل متابولیسم دارو، هیدریشن نوزاد و روش و دفعات مصرف دارد. ولی ایمونواسی افتراقی بین کودئین و مورفین در مشتقات تریاک را نمی دهد. ۴- بررسی مکونیوم: در حال حاضر بهترین روش تعیین تماس دارویی در حاملگی است. مثبت کاذب در آلودگی با ادرار دیده می شود. لیدوکائین هم مثبت کاذب می دهد. اگر مدفوع در هوای اطاق قرار بگیرد روزانه ۲۵٪ سطح کوکائین و کانابینوئید آن کاهش می یابد. ۵- بررسی مو: مو در شش ماهگی شکل می گیرد. لذا نتایج مثبت نشانه تماس اواخر حاملگی است. مو می تواند تا سه ماه پس از تولد تماس را نشان دهد که شامل نارکوتیک، ماری جوانا، کوکائین و الکل است. اما روشی گران است و در دسترس نیست. ۶- سونوگرافی جمجمه: اگرچه به طور روتین توصیه نمی شود. اما در موارد دور سر کمتر از صدک ۱۰ و نوزاد با علائم عصبی غیرطبیعی و عملکرد غیرطبیعی عصبی - رفتاری و تشنج باید انجام شود. ۷- بندناف: تشخیص تماس با مواد از طریق بررسی بندناف به اندازه مکونیوم حساسیت و اختصاصیت دارد. تمام نوازدان در معرض تماس دارویی باید از نظر عفونت هم زمان HBV - HIV و STD بررسی شوند.

درمان: درمان غیردارویی شامل بررسی روزانه علائم محرومیت شامل خواب، تغذیه، وزن گیری، کاهش نور و سروصدای محیط و قنداق کردن و تغذیه مکرر با حجم کم و پر انرژی است.

درمان دارویی: وقتی شروع می شود که سه نوبت نمره دهی بیشتر از هشت در سیستم فینگان یا $4 \leq$ لپ سیتز داشته باشیم. مورفین و متادون به عنوان یک جانشین هستند و سایر داروها شامل فنوبارب، کلرپرومازین، دیازپام و کلونیدین باعث کاهش علائم می شوند. طول مدت درمان با مشتقات تریاک کمتر از کلونیدین و هر دو کمتر از دارونما هستند.

NEONATAL ABSTINENCE SCORE									
Date: _____					Weight: _____				
System	Signs & Symptoms	Score	Time				comment		
			AM	PM					
Central Nervous System Disturbances	Excessive High Pitched Cry	2							
	Continuous High Pitched Cry	3							
	Sleeps < 1 Hour After Feeding	3							
	Sleeps < 2 Hours After Feeding	2							
	Sleeps < 3 Hours After Feeding	1							
	Hyperactive Moro Reflex	2							
	Markedly Hyperactive Moro Reflex	3							
	Mild Tremors Disturbed	1							
	Moderate - Severe Tremors Disturbed	2							
	Mild Tremors Undisturbed	3							
	Moderate - Severe Tremors Undisturbed	4							
	Increased Muscle Tone	2							
	Excoriation (Specific Area)	1							
	Myoclonic Jerks	3							
Generalized Convulsions	5								
Metabolic / Vasomotor / Respiratory Disturbances	Sweating	1							
	Fever < 101° F (37.2° - 38.2° C)	1							
	Fever ≥ 101.1° F (≥38.4° C)	2							
	Frequent Yawning (> 3 - 4 Times/Interval)	1							
	Mottling	1							
	Nasal Stuffiness	1							
	Sneezing (> 3 - 4 Times/Interval)	1							
	Nasal Flaring	2							
	Respiratory Rate - 60/min	1							
	Respiratory Rate - 60/min with Retractions	2							
Gastrointestinal Disturbances	Excessive Sucking	1							
	Poor Feeding	2							
	Regurgitation	2							
	Projectile Vomiting	3							
	Loose Stools	2							
	Watery Stools	3							
TOTAL SCORE									
Initials of Scorer									

Table- 1: Neonatal abstinence score used for the assessment of infants undergoing neonatal abstinence. Evaluator should check sign er symptom observed at various time intervals. Add scores for total at each evaluation. (Adapted from Finnegan LP, Kaltenbach K: The assessment and management neonatal abstinence syndrome. In Hoekelman RA, Nelson NM [eds]: primary care, 3rd ed. St. Louis, Mosby, 1992, p 1367.)

Abstract:

Infants side effect of substance abusing mothers

Dastgerdy E. MD.,* Shirazi M. MD.**

Introduction & Objective: Neonatal withdrawal syndrome, generically termed neonatal abstinence syndrome (NAS), is a complex disorder. It is defined as a constellation of behavioral and physiological sings and symptoms that are remarkably similar despite marked differences in the properties of the causative agent. Two major types of neonatal abstinence syndrome are recognized: neonatal abstinence syndrome due to prenatal or maternal use of substances that result in withdrawal symptoms in the newborn and postnatal neonatal abstinence syndrome secondary to discontinuation of medication: such as fentanyl or morphine used for pain therapy in the newborn.

Key Words: Neonate, pregnancy, drug abus

*
Neonatalgist, Tehran University of Medical Sciences.

**
Obstetrician, Tehran University of Medical Sciences

References:

1. Arendt RE et al. children prenatally exposed to cocaine developmental outcomes and environmental risks at seven years of age. *J Dev Behav pediatr* 25:83,2004
2. Arands BB, et al. effects at heavy in utero cocaine exposure on adolescent caudate morphology, *pediatr neural* 37:275, 2007.
3. Bada HS, et al. Gestational cocaine exposure and intrauterine growth: maternal lifestyle study *obstet, Gynecol* 100:916,2002.
4. Bada HS, et al. low birth weight and preterm births: etiologic fraction attributable to prenatal drug exposure, *J Pediatr* 25:631,2005.
5. Bevard A, et al. first trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants. The importance at dosage. *Dev Reprod toxicol* 80:18,2007.
6. Button TM, et al. the relationship of maternal smoking to psychological problems in the offspring early *Hum Dev* 83:712,2007.