

Univerzita Karlova

1. lékařská fakulta

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví

Studijní obor: Adiktologie



UNIVERZITA KARLOVA
1. lékařská fakulta

Ing. Blanka Nechanská

**Ženy užívající návykové látky během těhotenství: vliv užívání návykových látek na prenatální
a postnatální vývoj dítěte**

**Women using addictive substances during pregnancy: the effects of substance abuse on the
prenatal and postnatal development of child**

Disertační práce

Školitel: doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem disertační práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité zdroje a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 1. 6. 2020

Blanka Nechanská

Identifikační záznam:

NECHANSKÁ, Blanka. *Ženy užívající návykové látky během těhotenství: vliv užívání návykových látek na prenatální a postnatální vývoj dítěte. [Women using addictive substances during pregnancy: the effects of substance abuse on the prenatal and postnatal development of child]*. Praha, 2020. 103 stran, 1 příloha. Disertační práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie. Školitel doc. MUDr. Viktor Mravčík, Ph.D.

Poděkování

Mé poděkování patří mému školiteli doc. MUDr. Viktoru Mravčíkovi, Ph.D. za vedení, pomoc a ochotu při zpracování disertační práce.

Mé zvláštní a převeliké díky patří prof. Svetlaně Skurtveit, Ph.D., která je mou učitelkou v oblasti zpracování dat a statistických metod, za cenné rady při analýze dat a zpracování této práce.

Mé veliké poděkování patří také doc. Mgr. Romanu Gabrhelíkovi, Ph.D. a MUDr. Marte Handal, Ph.D., kteří spolupracovali na projektu, ze kterého tato práce vychází.

Abstrakt

Kontext: Závislost na návykových látkách u těhotných žen je celosvětový problém veřejného zdravotnictví spojený s vysokými náklady pro společnost a na osobní úrovni i pro tyto ženy a jejich děti.

Cíle: Cílem studie bylo zjistit základní socioekonomické charakteristiky žen s diagnostikovanou poruchou způsobenou užíváním návykových látek během těhotenství a vybrané charakteristiky stavu jejich novorozenců. Dalším cílem bylo studovat morbiditu dětí prenatálně vystavených návykovým látkám do tří let jejich života.

Materiál a metodika: Byla provedena série analýz v rámci database-linkage studie kombinující údaje o těhotenství, stavu novorozenců a hospitalizaci v ČR v letech 2000–2014. Výzkumný soubor sestával z těhotných žen léčených pro poruchu spojenou s užíváním návykových látek během těhotenství a žen z obecné populace a jejich dětí. Sledovanými charakteristikami stavu novorozenců byly především gestační věk, porodní hmotnost a délka, obvod hlavičky, předčasný porod a růstová restrikce plodu (Small for gestational age, SGA). U sledování morbidity dětí ve věku 3 let byly zahrnuty informace o počtu hospitalizací, ošetrovací době a diagnostických skupinách podle MKN-10. Kromě popisné statistiky byla provedena regresní analýza upravená podle věku, rodinného stavu, vzdělání, současného užívání návykových látek a prenatální péče matek.

Výsledky: Všechny analýzy konzistentně ukázaly, že těhotné ženy s diagnostikovanou závislostní poruchou jsou v horší socioekonomické situaci, mají horší předporodní péči a nepříznivější faktory životního stylu (chaotický životní styl, kouření) než matky-neuživatelky. Uživatelky nelegálních drog měly horší charakteristiky než uživatelky alkoholu nebo sedativ a hypnotik. Ukazatele fetálního růstu a další zdravotní ukazatele dětí uživatelék návykových látek při porodu i v pozdějším věku byly výrazně horší než u dětí neuvítatelek drog, tyto rozdíly

se ale významně snížily po adjustaci na charakteristiky matek a jejich životní styl. Mezi dětmi matek z různých skupin návykových látek nebyly nalezeny významné rozdíly.

Závěr: Podařilo se úspěšně použít data z Národních zdravotních registrů k analýze vlivu užívání návykových látek v těhotenství na zdraví dětí při porodu i v pozdějším věku v kontextu socioekonomických a zdravotních charakteristik matek a jejich životního stylu. Je zřejmé, že na zdravotní stav dětí nepůsobí pouze expozice návykovým látkám, ale rovněž další faktory vyplývající ze socioekonomické situace a životního stylu matky v době těhotenství a vnějšího prostředí v období raného dětství.

Klíčová slova: těhotenství, užívání návykových látek, stav novorozenců, nemocnost, zdravotní registry

Abstract

Background: Substance abuse among pregnant women represents a public health issue internationally, associated with high costs to the society and at the personal level for the women and children involved.

Aims: The aim of the study was to determine the basic socioeconomic characteristics of women with substance use disorder during pregnancy and selected characteristics neonatal outcomes their children. Another goal was to study the morbidity in children prenatally exposed to addictive substances by studying hospitalizations up to three years of age.

Material and methods: Series of analysis within database-linkage study combining data on pregnancy and neonatal outcomes with data from in-patient treatment in CR in 2000–2014 was performed. The sample consisted of pregnant women diagnosed with substance use disorder during pregnancy and women from general population, and their children. Neonatal outcomes were gestational age, birth weight and length, preterm birth, and intrauterine growth restriction (Small-for-Gestational-Age, SGA). Information on the number of hospitalizations, treatment time and diagnostic groups according to ICD-10 were outcomes of children's morbidity in 3 years of age. Beside descriptive statistics, regression analysis was performed adjusted on age, marital status, education, current substance use and prenatal care.

Results: All analyses have consistently shown that pregnant women diagnosed with substance use disorder were in a worse socioeconomic situation, had worse pre-natal care and more unfavourable lifestyle factors (chaotic lifestyle, smoking) than non-using mothers. Illicit drug users had worse characteristics than alcohol or sedative and hypnotic users. Foetal growth indicators and other neonatal outcomes of new-borns of substance users as well as health status at early childhood were worse than those in the group of non-users. No

significant differences were found between children of mothers from different groups of addictive substances.

Conclusion: We managed to successfully use data from national health registries in the analysis of the impact of substance abuse during pregnancy on the health of children during childbirth and later in the context of socioeconomic and health characteristics of mothers and their lifestyle. It is clear, that the health status of children is not only affected by exposure to addictive substances, but also by other factors resulting from the socioeconomic situation and lifestyle of the mother during pregnancy and the external environment in early childhood.

Key words: pregnancy, substance use, neonatal outcomes, morbidity, health registries

Obsah

1	Úvod.....	10
2	Užívání návykových látek v těhotenství	10
2.1	Dopady užívání návykových látek v těhotenství.....	10
2.1.1	Dopady na průběh porodu a zdraví plodu	11
2.1.2	Dlouhodobé dopady na dítě.....	17
2.1.3	Těhotenství a substituční léčba závislosti na opioidech.....	20
2.1.4	Užívání návykových látek v širším kontextu situace rodičky.....	23
2.2	Vzorce a míra užívání návykových látek v těhotenství.....	23
2.2.1	Výskyt užívání návykových látek v těhotenství.....	23
2.2.2	Vliv těhotenství na užívání návykových látek	26
3	Praktická část.....	28
3.1	Cíle práce.....	28
3.2	Metodika a zdroje dat	28
3.2.1	Design.....	28
3.2.2	Zdroje dat	29
3.2.3	Expozice návykovým látkám v těhotenství.....	33
3.2.4	Hodnocené ukazatele.....	33
3.2.5	Jednotlivé části analýzy / substudie	35
3.2.6	Výzkumný soubor a studované populace.....	36
3.2.7	Zpracování a analýza dat.....	42
3.3	Výsledky.....	44
3.3.1	Socioekonomické charakteristiky těhotných žen	44
3.3.2	Růstové a zdravotní ukazatele novorozenců	54
3.3.3	Zdravotní stav v raném dětství	72
4	Diskuse.....	80
4.1	Shrnutí hlavních výsledků	80
4.2	Diskuse socioekonomických charakteristik těhotných žen	80
4.3	Diskuse porodních parametrů novorozenců	82
4.4	Diskuse zdravotního stavu dětí v raném dětství	85
4.5	Metodologické aspekty a omezení	86
5	Závěr.....	89
6	Seznam tabulek	91
7	Seznam obrázků	91
8	Použitá literatura	92
9	Příloha	103

1 Úvod

Na průběh těhotenství, zdravotní problémy rodičky, zdravotní péči po porodu a zdravotní stav novorozence má kromě kvality poskytované pre-, peri- a postnatální péče vliv také řada biologických a socioekonomických faktorů na straně těhotné ženy a rodičky.

Užívání psychoaktivních látek během těhotenství se stalo závažným problémem veřejného zdravotnictví a může mít negativní vliv na plod, stav novorozence i na následnou nemocnost dítěte. Užívání opioidů a stimulancií během těhotenství představuje na celém světě dlouhodobý a rostoucí problém spojený s vysokými náklady pro společnost a na osobní úrovni také pro zúčastněné ženy a jejich děti (Unger et al., 2012).

Tato práce se blíže zaměřuje na vliv užívání návykových látek, legálních i nelegálních drog, na zdravotní stav rodiček a jejich dětí na základě analýzy dat z Národního zdravotnického informačního systému.

2 Užívání návykových látek v těhotenství

2.1 Dopady užívání návykových látek v těhotenství

Odhaduje se, že celosvětově 20–30 % žen v těhotenství kouří, 15 % pije alkohol a 3–10 % užívá kanabinoidy; ostatní nelegální drogy se užívají v mnohem nižší míře (Hotham et al., 2008; Lamy & Thibaut, 2010). V Evropě tvoří přibližně pětinu až čtvrtinu problémových uživatelů drog ženy a většina je ve fertilním věku (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019). Ročně odhadem porodí nebo otěhotní 6,5–11,0 % problémových uživatelů drog (Morrison & Siney, 1995; Weber et al., 2003).

Užívání **opiodů** způsobuje u těhotných žen euforii, dobrou náladu, nevolnost, zácpu, ospalost a pocit uvolnění. Užívání heroinu může mít ale i fatální nežádoucí účinky na rodičku, a to respirační selhání, smrt v důsledku předávkování nebo intravenózního podání (Hetea et al., 2019). **Antidepresiva a alkohol** mohou u těhotných žen vyvolat euforii, dobrou náladu,

únavu, zmatek, potíže s pamětí, podrážděnost, ztrátu rozumnosti a poruchy koordinace (Fitton et al., 2020; Hetea et al., 2019). Dlouhodobé pití může způsobit vysoký krevní tlak, kóma, mrtvici, poškození mozku, onemocnění jater. Užívání alkoholu může způsobit rakovinu, pády a další nehody. Alkohol přispívá k domácímu násilí. **Stimulancia** mají u těhotných žen velké množství účinků, např. euforii, sníženou chuť k jídlu spojenou s následnou ztrátou váhy a podvýživu, zvýšenou hodnotu pulsu a krevního tlaku, delirium, paniku, agresi, ztrátu svalové koordinace, zvýšenou sexuální touhu, nespavost, bolesti hlavy, křeče, srdeční zástavu. Mezi komplikace u žen užívajících **kokain** patří zejména kardiovaskulární problémy (hypertenze, infarkt myokardu, arytmie, ruptura sestupné aorty, náhlá smrt), neurologické komplikace (postpartum intracerebrální krvácení, křeče apod.), infekce (pohlavně přenosné nemoci – kapavka, chlamydiové infekce, syfilis, HPV), porodnické komplikace (předčasný porod, úmrtí plodu, Abruptio placenta) (Hetea et al., 2019). Účinky **halucinogenů** zahrnují aktivaci vnímání, lhostejnost / nezáměr / apatie, třes, změněné rozpoznání / vědomí, zvýšení krevního tlaku a paniku (Scott et al., 2010). **Kanabinoidy** působí na těhotné ženy různě a způsobují především euforii, uvolnění, zvýšení sexuální touhy, zvýšenou chuť k jídlu, změněné rozpoznání / vědomí, dezorientaci, paranoii (Smid, 2019).

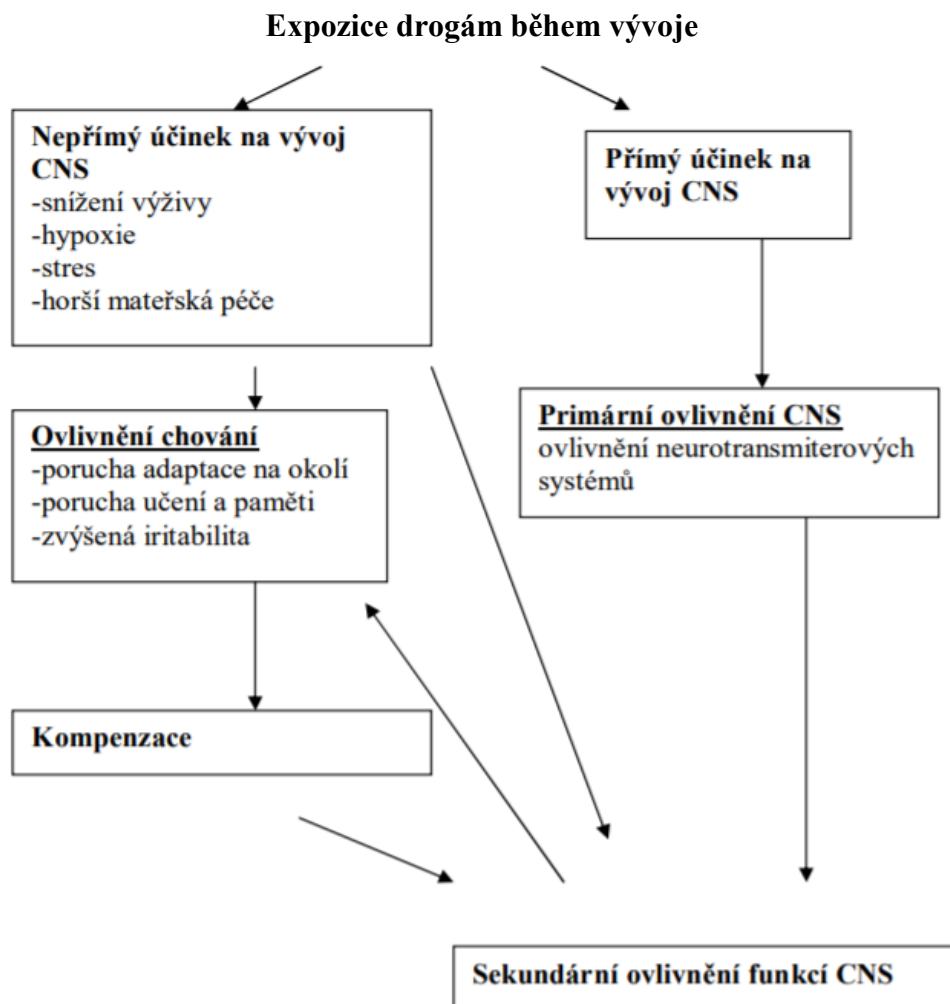
2.1.1 Dopady na průběh porodu a zdraví plodu

Většina zneužívaných psychoaktivních látek může přímo působit na plod. Tyto látky mohou snadno procházet placentou a mít toxický účinek na rostoucí tkáň a ovlivňovat jejich strukturu a funkce. Proto mohou ovlivnit vývoj mozku a vést k dlouhodobému poškození kognitivních a motorických funkcí dítěte. Návykové látky mohou také působit přímo na dělohu a/nebo placentu, což ovlivňuje například uteroplacentální průtok krve. Psychoaktivní látky mohou také ovlivnit fyziologii matky, která může následně ovlivnit plod (Ross et al., 2015; Shankaran et al., 2007).

Alkohol, opioidy a tabák jsou psychoaktivní látky, u kterých jsou nejlépe prokázány následky jejich prenatální expozice. Analogické mechanismy účinku lze předpokládat i u jiných látek. Navíc je u uživatelů psychoaktivních látek, včetně těhotných uživatelů, běžné užívání více drog (Davie-Gray et al., 2013; Delano et al., 2013).

Psychoaktivní látka se přes placentu dostává do krve plodu v koncentraci, která je stejná jako koncentrace v těle matky. Může ovšem nabývat i vyšších hodnot. Plod se tak díky své matce stává pasivním narkomanem. Drogy se ukládají v plodové vodě a v tkáních plodu (Šlamberová, 2003).

Obrázek 1: Expozice drogám během vývoje



Zdroj: Šlamberová (2003)

Konzumace **alkoholu** během těhotenství zvyšuje riziko vrozených vad, včetně poruch fetálního alkoholového spektra (Fetal Alcohol Spectrum Disorders; FASD) a jeho nejzávažnější formy, a to fetálního alkoholového syndromu (FAS) (Oei, 2020). Příčinou fetálního alkoholového syndromu je etylalkohol. Většina případů fetálního alkoholového syndromu vzniká u matek, které pijí častěji větší množství alkoholických nápojů. Teratogenně ovšem působí i jednorázový příjem většího množství etylalkoholu (večírek, oslava), ten však nezpůsobuje FAS. FAS se rozvíjí až při dlouhodobé konzumaci tvrdého alkoholu – kolem 0,5 l denně (Staňková, 2009; Vorgias & Bernstein, 2020).

FASD zahrnuje jednak FAS (Fetální alkoholový syndrom), ale i další onemocnění, která mají jen některé z příznaků FAS, protože konzumace alkoholických nápojů v těhotenství může vyvolat i izolované poškození CNS nebo srdce, bez klasických dysmorfických projevů. Tyto případy se pod diagnózu fetálního alkoholového syndromu nezahrnují, ale patří pod: pFAS (partial fetal alcohol syndrome), ARND (alcohol-related neurodevelopmental disorder), ARBD (alcohol-related birth defects) nebo FAE (fetal alcohol effect). V České republice se odhaduje prevalence FASD 0,5–3 případy na 1 000 živě narozených dětí, kdy výskyt je zejména u obyvatel s nižším socioekonomickým statusem na okraji společnosti (Staňková, 2009).

Nejzávažnější formou FASD je FAS, který je charakterizován celou řadou projevů. K nejvýznamnějším z nich patří nižší porodní váha a růstová retardace plodu, typická kraniofaciální dysmorfie (zúžené oční štěrbin, vyhlazené nebo mělké filtrum, ztenčený horní ret, mikrocefalie – plochá střední část obličeje), poškození centrálního nervového systému (mentální retardace, kognitivní poruchy a poruchy chování, poruchy sluchu, vyšší riziko epileptických záchvatů, poruchy čtení a soustředění, impulsivní chování, porucha paměti a abstraktního myšlení, špatné odhadování příčiny a důsledků) a další přidružené abnormality (vrozené vady komorového a síňového septa apod.) (Staňková, 2009). Dopad FASD a FAS je trvalý bez možnosti léčby (Oei, 2020).

Negativní vliv **kouření** na zdraví je všeobecně známý. Kouření tabáku během těhotenství je spojeno se zvýšeným rizikem předčasného porodu, omezením intrauterinního růstu, nízkou porodní hmotností, mrtvě narozeným dítětem a perinatální smrtí (Feng, 1993; Louw, 2018). Je také dobře znám negativní vliv kouření na psychoneurologický vývoj dítěte, a to zvýšenou dráždivost, poruchy pozornosti, poruchy spánku, vyšší riziko abusu návykových látek, poruchy chování (Kukla et al., 2008). Vliv nikotinu užívaného v těhotenství na nikotinové receptory dítěte je studován zejména s ohledem na riziko syndromu náhlého úmrtí dítěte (Duncan et al., 2008).

Charakteristický komplex příznaků vyskytujících se u novorozence matky užívající nelegální drogy, především **opioidy**, se označuje jako novorozenecký abstinční syndrom (NAS). Vyskytuje se u 50–90 % dětí narozených problémovým uživatelkám opioidů či uživatelkám substitučních látek (Stara et al., 2010). K nástupu příznaků NAS dochází nejdříve v případě expozice opioidům, a to do 24 hodin po porodu, s maximem manifestace mezi 48–72 hodinami u zneužívání opiátů. U metadonu se díky postupnému uvolňování depotů v organismu objeví příznaky až po 2-4 týdnech po narození. Příznaky NAS mohou výjimečně přetrvávat až 4 měsíce po porodu (Vavřínková & Binder, 2006). Při diagnostice NAS se používá zhodnocení klinických příznaků u novorozence za použití skórovacího systému podle Finneganové (Devlin et al., 2020; Stara et al., 2010). Při posouzení NAS se hodnotí příznaky ze strany centrálního nervového systému (CNS), gastrointestinální a metabolické. Příznaky z oblasti CNS jsou svalový hypertonus, iritabilita, třes, křeče, poruchy spánku, vysoko laděný křik, z oblasti metabolické to jsou např. pocení, febrilie nebo hypotermie, hypertenze a z gastrointestinální oblasti jsou především problémy s pitím, sání prstů, průjmy, zvracením a hyperbilirubinemií. Často je patrná intrauterinní růstová retardace. Závažnost závisí na délce a intenzitě užívání drogy matkou, na intervalu poslední dávky drogy před porodem – čím kratší, tím závažnější (Stara et al., 2010).

Kromě NAS byly u dětí vystavených opioidům v těhotenství hlášeny také dlouhodobé negativní dopady v oblasti tělesného a duševního vývoje (Hulse et al., 1997; Nygaard et al., 2015).

V případě kouření, užívání alkoholu či řady jiných látek, jako jsou sedativa, amfetaminy, marihuana nebo kokain je v první řadě doporučována abstinence v průběhu gravidity a případně léčba abstinenčních příznaků. Tato situace je však odlišná v případě abusu opioidů, neboť reakce organismu na vysazení opioidů může být spojena s výraznými komplikacemi a může dojít i ke ztrátě plodu či ohrožení těhotné ženy (Hoell & Havemann-Reinecke, 2011), a proto je vhodné těhotné uživatelky opioidů stabilizovat v substituční léčbě (Minozzi et al., 2008). Předchozí výzkumy zdůrazňují přínosy substituční léčby závislosti na opiátech během těhotenství. Substituční léčebné přípravky přispívají k lepším růstovým parametrům u novorozenců ve srovnání s užíváním heroinu během těhotenství (Hulse et al., 1997). V 70. letech byla publikována první studie srovnávající stav novorozenců narozeným ženám závislým na opioidech, kterým byla poskytována substituční léčba metadonem, s novorozenci narozenými ženám, které během těhotenství užívaly heroin (Finnegan et al., 1977; Kandall et al., 1976). Asi 47–90 % dětí prenatálně vystavených substitučním léčivým přípravkům vykazuje známky NAS (Farid et al., 2008; Jones et al., 2010; Welle-Strand et al., 2013). Kromě NAS měly děti žen užívající metadon lepší novorozenecké růstové parametry než děti žen užívající heroin, ale horší než děti narozené matkám v běžné populaci (Finnegan et al., 1977). Metadon i buprenorfin mají však i další negativní účinky. Vystavení substitučním léčebným přípravkům má vliv na horší stav novorozenců (např. kratší gestační stáří a růstové parametry) ve srovnání s novorozenci v běžné populaci. Výsledky metaanalýzy ukázaly horší kognitivní, psychomotorické a behaviorální fungování dětí narozených matkám, které byly během těhotenství v substituční léčbě závislosti na opioidech v porovnání s dětmi, které nebyly prenatálně vystaveny návykovým látkám (Andersen et al., 2020).

Užívání **stimulancií amfetaminového typu** v těhotenství má prokázaný vliv na stav novorozence. Je dáváno do souvislosti se zvýšeným rizikem srdečních vad (riziko tachykardie a zvýšeného krevního tlaku plodu), gastroschízy, atřezie tenkého střeva a rozštěpu rtu a patra u novorozenců. Dále má užívání stimulancií během těhotenství vliv na vývoj mozku (neurotoxicita), větší plačtivost či dráždivost u novorozence. Děti vystavené působení metamfetaminu během těhotenství vykazují v pozdějším věku zvýšený stres, snížené školní výsledky, poruchy pohybu a mají nižší skóre při trvalé pozornosti, dlouhodobé prostorové a verbální paměti a vizuální motorické integraci (Smith et al., 2008). Užívání metamfetaminu během těhotenství je spojeno s kratším gestačním stářím a nižší porodní hmotností, zejména pokud je užíván nepřetržitě během těhotenství (Wright et al., 2015).

Žádná z výše uvedených studií ale nezahrnovala uživatelky výhradně **metamfetaminu** samotného, bylo přítomno také užívání jiných drog (Bateman et al., 2004; Thomas, 1995; Werler et al., 2003) . Proto dochází k poškození plodu v důsledku užívání i dalších látek (ženy užívající metamfetamin často užívají také tabák, alkohol či THC) a v důsledku nedostatečné výživy matky v průběhu těhotenství (Nguyen et al., 2010; Shah et al., 2012).

Užívání metamfetaminu během těhotenství zvyšuje u těhotných riziko předčasného potratu, předčasné odloučení placenty či riziko předčasného porodu (Nguyen et al., 2010; Shah et al., 2012).

Kanabinoidy jsou pravděpodobně nejčastější nelegální drogou užívanou během těhotenství a je spojeno s nepříznivým stavem novorozenců (Singh et al., 2020). K negativním následkům jejich užívání během těhotenství patří menší obvod hlavy, nízká porodní hmotnost, intrauterinní růstové omezení, předčasný porod nebo narození mrtvého plodu (Gunn et al., 2015; Louw, 2018). Dále byl evidován vyšší výskyt vrozených vad, jako je anencefálie nebo rozštěp patra (Thomas, 1995; van Gelder et al., 2009).

Vliv užívání **ostatních psychoaktivních látek** (např. MDMA, LSD nebo benzodiazepinů) bylo studováno méně, zdá se však, že představují podobné riziko pro matky a děti jako látky

popsané výše, bylo pozorováno především zvýšené riziko vrozených vad (Bellantuono et al., 2013; Ennis & Damkier, 2015; McElhatton et al., 1999; McGlothlin et al., 1970; Scott et al., 2010).

2.1.2 Dlouhodobé dopady na dítě

Jsou evidovány dlouhodobé negativní následky užívání **opioidů** během těhotenství na dítě, a to nižší úroveň kognitivních funkcí a nižší IQ skóre (Nygaard et al., 2015). Užívání opiátů v substituční léčbě může být také spojeno s dlouhodobými následky jako např. nižší úroveň kognitivního vývoje (Konijnenberg & Melinder, 2011), zhoršenými motorickými dovednostmi, problémy v oblasti pohybových schopností (Konijnenberg & Melinder, 2013; Wahlsten & Sarman, 2013) a také nepříznivě ovlivňuje sociální přizpůsobivost dětí v pozdějším věku (Konijnenberg & Melinder, 2013). Při užívání metadonu jako substituční látky (spíše než při užívání buprenorfinu) během těhotenství může docházet i k dalším negativním následkům jako jsou například nižší růstové parametry novorozenců, vážnější průběh neonatálního abstinčního syndromu (Jones et al., 2012). Dlouhodobé vývojové výsledky po substituční léčbě závislosti na opioidech v těhotenství však dosud nebyly dostatečně prozkoumány.

V literatuře byl popsán negativní dopad na vývoj dětí vystavených **centrálním psychostimulantům** během těhotenství. Kokain je psychostimulant, který se váže na monoaminergní – přesněji dopaminergní – transmittery, což má za následek nadbytek neurotransmiteru v synaptické štěrbině a nadbytečnou stimulaci dopaminových receptorů. Některé dřívější zprávy naznačovaly velmi závažný fenotyp u dětí vystavených kokainu v děloze (Bauchner et al., 1987; Chasnoff et al., 1985). Děti byly považovány za emocionálně a kognitivně narušené a častěji umíraly na syndrom náhlého úmrtí kojenců (SIDS). Proto byl zaveden termín „crack-baby“, který popisuje děti vystavené kokainu během těhotenství. Tyto původní studie však byly omezeny velmi malou sledovanou populací, užíváním více drog, nutričním stavem a dalšími psychosociálními problémy sledovaných ž. Provedené longitudinální studie ukázaly, že

existují dlouhodobé následky prenatální expozice kokainu, a to zejména behaviorální dysfunkce. Ty se však jeví jako mírné s negativními účinky na kognitivní systémy a systémy pozornosti a mohou se podobat nebo být diagnostikovány jako ADHD (Karmel & Gardner, 1996; Singer et al., 2004).

Amfetamin a metamfetamin jsou také stimulanty, která cílí na monoaminergní systém odlišným způsobem než kokain. Obě látky zvrátí působení monoaminových transmitterů a zvýší uvolnění dopaminu, norepinefrinu a serotoninu do synaptické štěrbině a zvýší jejich působení na postsynaptické receptory. Obě látky navíc mohou zablockovat opětovné vychytání a rozklad těchto neurotransmitterů a dále zvyšovat jejich koncentraci v synaptické štěrbině.

Existuje jen málo studií definujících dlouhodobé následky užívání metamfetaminu a amfetaminu během těhotenství. Děti vystavené metamfetaminu nebo amfetaminu během prenatálního vývoje vykazují sníženou vzrušivost, zvýšený stres, poruchy hybnosti (Cernerud et al., 1996; Smith et al., 2008), zvýšené riziko opožděného vývoje (O'Connor et al., 2020), neurokognitivní deficit projevující se jako horší školní prospěch, poruchy pozornosti a kognitivní poruchy (Chang et al., 2004). Další studie se shodují v základním výčtu psychických poruch, které jsou důsledkem vyrůstání v rodině uživatelů metamfetaminu, obtíže se projevují různě s ohledem na věk dětí a další faktory (Sheridan, 2014).

V USA byla provedena studie, při které byly sledovány těhotné uživatelky drog, jejich děti (od narození do cca 7 let) a jejich rodiny. U dětí do 1 roku se projevovalo opoždění v motorickém vývoji a vývoji řeči. U dětí ve věku 2–3 roky byla zjištěna hyperaktivita, neschopnost udržet pozornost, poruchy řeči a problematické sociální chování. Ve věku 5 let měly děti problémy s pozorností, verbální pamětí a organizováním úkolů. U těchto dětí se objevovaly také projevy úzkosti a deprese a potíže v sociálním kontaktu. U 7letých dětí se vyskytovaly problémy v důsledku kognitivních potíží, agresivita, problémy se socializací, časté lhaní, nízké sebevědomí, úzkost a deprese (Diaz et al., 2014; Shah et al., 2012; Smith et al., 2015; Wouldes et al., 2014).

Děti žen užívající návykové látky během těhotenství měly významně zvýšenou míru výskytu rakoviny, užívání nelegálních bylo spojeno s rizikem akutní lymfoblastické leukémie a fibrosarkomu, užívání tabáku během těhotenství bylo spojeno s akutní myeloidní leukémií a fibrosarkomem (Auger et al., 2019).

Výzkum účinků jednotlivých látek nebo skupin látek znesnadňuje fakt, že jejich užívání se často vyskytuje ve vzájemné kombinaci. U uživatelů návykových látek je obvyklý způsob užívání více drog a pozorovaná poškození mohou být výsledkem kombinace účinku expozice více látek (Davie-Gray et al., 2013; Delano et al., 2013). Týká se to jak užívání všech typů látek včetně legálních u uživatelů nelegálních drog, ale také polyvalentního užívání u uživatelů alkoholu (Gladstone et al., 1997).

Tabulka 1. Rizika užívání jednotlivých návykových látek na bezprostřední stav novorozence a dlouhodobé dopady na dítě

Vliv návykových látek užívaných v těhotenství na stav novorozence		
Návyková látka	Bezprostřední dopady na stav novorozence	Dlouhodobé dopady na dítě
Alkohol	mrtvě narozený plod, nízká porodní hmotnost, předčasné narození, vyšší kojenecká úmrtnost	poruchy fetálního alkoholového spektra (FASD), nejzávažnější formou je fetální alkoholový syndrom (FAS) s typickým vzhledem, zpomalením růstu, neurokognitivními a motorickými deficity a poruchami chování
Tabák	omezení intrauterinního růstu, předčasné narození, nízká porodní hmotnost, mrtvě narozený plod, perinatální úmrtí	zvýšené riziko infekcí, kochleárních dysfunkcí, syndromu náhlého úmrtí kojenců, úmrtnosti, rozštěpů orofacií a dalších vrozených vad
Kanabinoidy	menší obvody hlavy, nízká porodní hmotnost, nízký gestační věk, předčasné narození, mrtvě narozený plod	podezření na vyšší výskyt vrozených vad
Opioidy	novorozenecký abstinční syndrom (NAS) zahrnuje třes, podrážděnost, problémy se spánkem, hyperaktivitu, záchvaty, dýchací problémy, špatné krmení a sání, zvracení, průjem, dehydrataci, pocení, horečky	nižší úroveň kognitivního vývoje, zhoršené motorické dovednosti, problémy v oblasti pohybových schopností
Stimulancia	menší obvod hlavy, malý růst, nízká porodní hmotnost, nízké Apgarové skóre, úmrtí	zvýšený stres, poruchy hybnosti, horší školní prospěch, poruchy pozornosti, kognitivní poruchy
Ostatní drogy	málo studované, podobná rizika jako u ostatních návykových látek vč. vrozených vad	

2.1.3 Těhotenství a substituční léčba závislosti na opioidech

Substituční léčba závislosti na opiátech je v současné době běžnou léčebnou metodou pro závislé na opioidech (World Health Organization, 2009). Jedná se o časově neomezenou udržovací léčbu substituční látkou, která odkládá „splnění konečného cíle“, tj. trvalou a důslednou abstinenci bez farmakologické podpory, na dobu, kdy bude pacient objektivně i subjektivně schopen abstinčně orientovanou léčbu podstoupit. Je určena osobám závislým na opiátech/opioidech často s přítomností psychických a somatických komplikací. Nástrojem této léčby je podávání substituční látky jiným než nitrožilním způsobem, a to v množstvích, která

potlačují pacientovy odvykací příznaky a umožňují zlepšit kvalitu jeho života (Miovský, M. (Ed.), 2013).

Léky nejčastěji používané při substituční léčbě jsou metadon a buprenorfin. Buprenorfin lze podávat samostatně (např. Subutex®) nebo v kombinaci s naloxonem (Suboxone®). V posledních letech se buprenorfin stal v klinické praxi stále populárnější (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019).

V roce 2017 byla v Evropě substituční léčba poskytována přibližně 662 tisíc uživatelům opioidů. Nejčastěji předepisovaným léčivým přípravkem pro substituční léčbu závislosti na opioidech je metadon, který v Evropě dostávají přibližně dvě třetiny klientů v substituční léčbě. Další 34 % klientů je léčeno přípravky na bázi buprenorfinu (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019).

U těhotných žen užívajících opioidy je doporučována substituční léčba závislosti na opioidech, která musí zahrnovat úplný klinický obraz, s ohledem na časté komplikace vyplývající z psychiatrických komorbidit a současné konzumace jiných drog (Winklbaaur et al., 2008). Světová zdravotnická organizace v publikaci zaměřené na substituční léčbu závislosti na opioidech doporučuje ženám s poruchami užívání opioidů, aby pokračovaly nebo zahájily substituční léčbu metadonem nebo buprenorfinem, pokud otěhotní (World Health Organization, 2009). Pokud jsou ženy stabilizovány během těhotenství v substituční léčbě, jsou lépe připraveny využívat psychosociální léčbu a pomoc při řešení problémů spojených s užíváním opioidů.

Substituční léčba závislosti na opioidech je však také spojena s nevýhodami. Metadon i buprenorfin procházejí placentou a vstupují do krevního oběhu plodu (Nanovskaya et al., 2002) a mohou ovlivnit normální vývoj plodu. Novorozenci vystavení terapii opioidními agonisty mají vyšší míru nežádoucích novorozeneckých výsledků ve srovnání s novorozenci v běžné populaci. Existují důkazy o vysokém výskytu novorozeneckého abstinčního syndromu, a to asi u 47–90 % dětí prenatalně vystavených těmto lékům (Farid et al., 2008; Welle-

Strand et al., 2013), nižší porodní hmotnosti a délce, menšímu obvodu hlavy, jakož i o zvýšené míře perinatální úmrtnosti (Jones et al., 2012).

Většina studií porovnávajících léčbu metadonem a buprenorfinem během těhotenství byla založena na malých vzorcích (Bakstad et al., 2009; Debelak et al., 2013; Fischer et al., 2006; Lund et al., 2013; Peles et al., 2017), studie nejsou reprezentativní pro celou populaci těhotných žen v substituční léčbě (Brogly et al., 2014; Zedler et al., 2016) a mnoho je založeno hlavně na městských populacích (Meyer & Phillips, 2015).

Léčebné postupy pro substituční léčbu v České republice jsou popsány ve Standardu substituční léčby (Standard substituční léčby, 2008). Od počátku substituční léčby, tj. od roku 1997 (Popov, 2002), byl v ČR k substituci opioidů užíván metadon připravovaný z dovážené generické substance (dostupný pouze ve specializovaných substitučních centrech a věznicích), který se podává ve formě sirupu. V roce 2000 byl registrován a na počátku roku 2001 byl uveden na trh léčebný přípravek Subutex® obsahující buprenorfin. Počátkem roku 2008 byl na náš trh uveden další preparát Suboxone®, kompozitní přípravek, obsahující kromě buprenorfinu také naloxon (Mravčík et al., 2010). Od ledna 2011 je v ČR dostupný přípravek Buprenorphine Alkaloid® obsahující buprenorfin a od června 2011 přípravek Ravata® obsahující buprenorfin.

Léčivý přípravek metadon je ve specializovaných centech poskytován zcela zdarma, zatímco buprenorfin a buprenorfin s naloxonem jsou plně hrazeny pacienty. Od roku 2010 je možno preparát Suboxone® 8 mg částečně hradit ze zdravotního pojištění. V praxi však k úhradě nedochází, protože jsou podmínky pro léčebná zařízení restriktivní a nevýhodné. Většina klientů v substituční léčbě na buprenorfinu musí za lék zaplatit plnou cenu (Mravčík et al., 2016).

Zdravotnická zařízení poskytující substituční léčbu vznikala postupně. V roce 2000 bylo registrováno prvních 7 metadonových center (Zábranský et al., 2002), v roce 2018 jich bylo již

54, z toho 11 zařízení poskytujících léčbu jak metadonem, tak i buprenorfinem, zbytek zařízení poskytoval léčbu pouze buprenorfinem (Nechanská, 2019).

2.1.4 Užívání návykových látek v širším kontextu situace rodičky

U uživatelů psychoaktivních látek je dobře zdokumentován vyšší výskyt více rizikových faktorů, jako například chudoba, zvýšená psychiatrická a somatická komorbidita, nezaměstnanost, bezdomovectví, násilí v partnerských partnerech, právní problémy, věznění, horší zdravotní péče, stigmatizace. V tomto ohledu představuje užívání psychoaktivních látek v těhotenství rizika, která ovlivňují jednak průběh těhotenství, ale také stav novorozenců (Eyler & Behnke, 1999; Friedman et al., 2009; Gyarmathy et al., 2009; Huber & Seelbach-Göbel, 2014; Metz et al., 2012; Shankaran et al., 2007). Problematické je rovněž plnění rodičovských rolí matkami – problémovými uživatelkami drog, na které má vliv samotné užívání návykových látek, chaotický životní styl i náhled matky – uživatelky drog (Konečná, 2015). Užívání drog rodičkami a matkami je proto často předmětem činnosti orgánů sociálně-právní ochrany dětí, dochází k odebrání dítěte z péče matky – uživatelky (Šubrtová, 2015; Trunečková, 2015). Klíčová je podpora matek uživatelky drog ve zvládnání jejich rodičovských rolí a při řešení často nepříznivé sociální situace.

2.2 Vzorce a míra užívání návykových látek v těhotenství

2.2.1 Výskyt užívání návykových látek v těhotenství

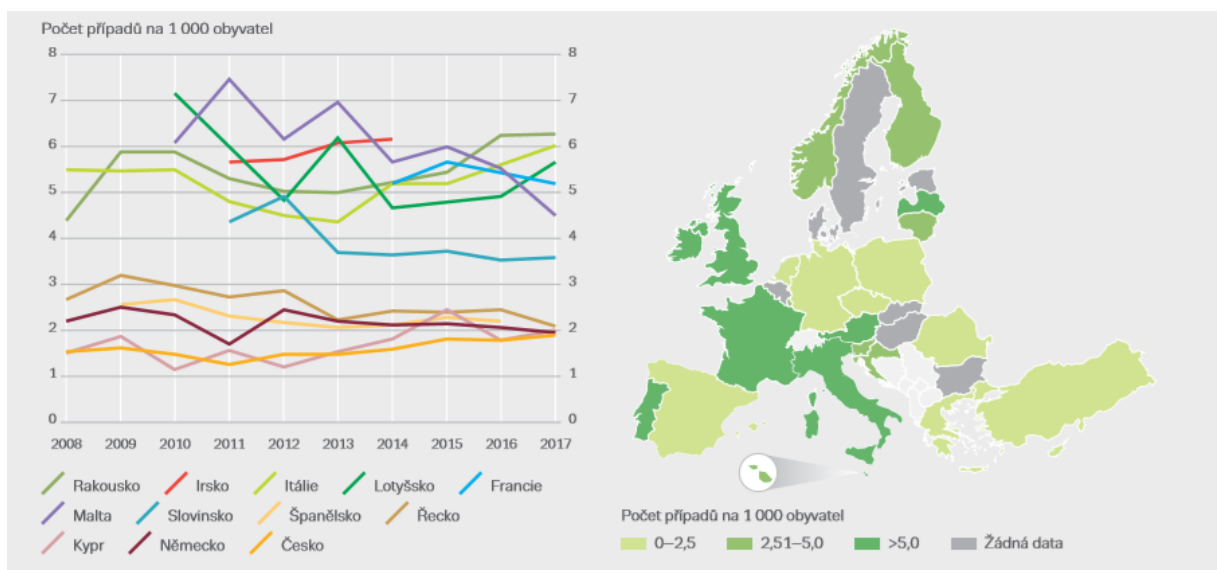
Průměrná roční prevalence problémového užívání opioidů u dospělých v Evropě se v roce 2017 pohybovala kolem 0,4 %, což odpovídá 1,3 milionu osob (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019).

V Evropě představují ženy až jednu čtvrtinu vysoce rizikových uživatelů drog, přičemž většina z nich je v reprodukčním věku (European Monitoring Centre for Drugs and Drug

Addiction, 2016). Rostoucí užívání těchto látek během těhotenství je jedním z hlavních problémů veřejného zdravotnictví po celém světě (Lamy & Thibaut, 2010).

V literatuře se odhaduje, že 20–30 % těhotných žen užívá během těhotenství tabák, 12–15 % alkohol, 3–10 % kanabinoidy a 0,5–3,0 % kokain. Bohužel tyto studie vycházejí z informací podaných těhotnými ženami formou selfreportu, kde ve většině případů matka neuvedla přesně množství užitých návykových látek (Hotham et al., 2008; Lamy & Thibaut, 2010).

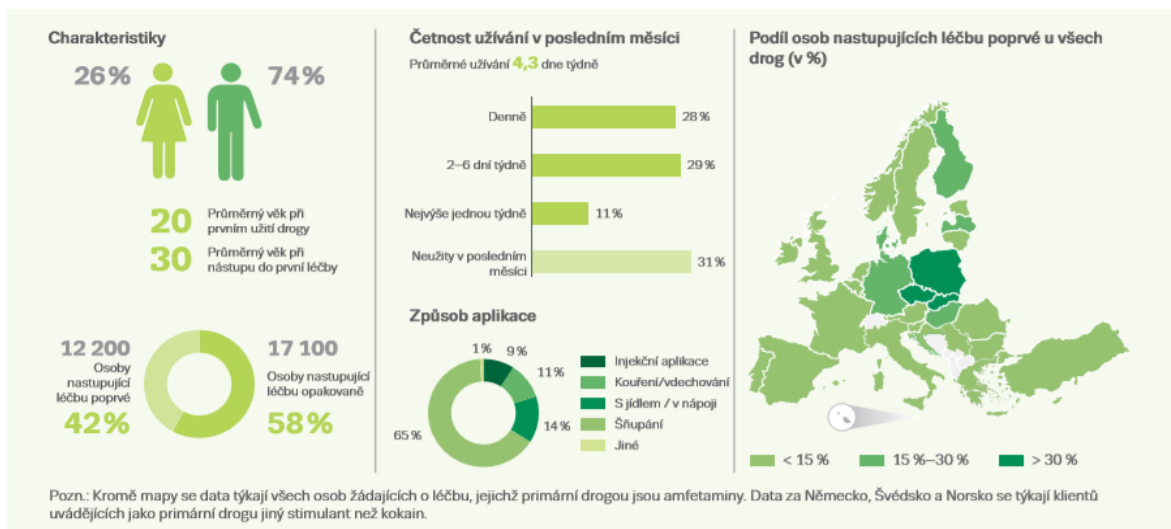
Obrázek 2: Národní odhady roční prevalence vysoce rizikového užívání opioidů: vybrané trendy v roce 2017



Zdroj: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2019)

Užívání drog amfetaminového typu (amfetamin a metamfetamin) je v evropském kontextu typické pro Českou republiku a skandinávské země a celosvětově roste (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2019; Griffiths et al., 2008), ženy tvoří 26 %.

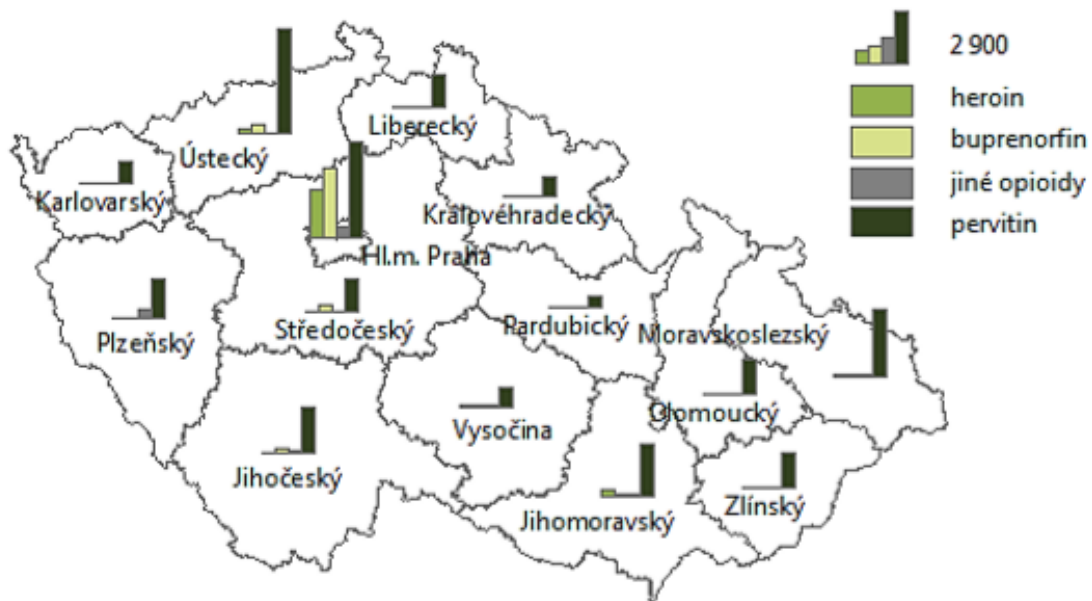
Obrázek 3: Uživatelé amfetaminů nastupující léčbu v roce 2017



Zdroj: European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (2019)

Počet problémových uživatelů drog v České republice byl v roce 2018 odhadován na 43 700, z toho bylo 33 500 uživatelů metamfetaminu (pervitinu), 3 400 uživatelů heroinu a 5 200 uživatelů buprenorfinu (celkem 10 200 uživatelů opioidů). Opiáty zahrnuté v odhadech problémového užívání drog v České republice jsou hlavně heroin a buprenorfin získaný na černém trhu. Kromě toho v menší míře zahrnuje také problémové užívání surového opia a stále více zneužívání analgetik obsahujících opiáty/opioidy, jako je fentanyl, kodein nebo morfin. Injekční uživatelé tvoří 90 % všech problémových uživatelů drog. V posledních deseti letech se odhad počtu problémových uživatelů drog zvýšil přibližně o jednu třetinu a prevalence problémového užívání drog v České republice v roce 2018 dosáhla 0,65 % populace ve věku 15–64 let (Mravčík et al., 2019).

Obrázek 4: Odhad počtu problémových uživatelů pervitinu a opioidů podle drog a krajů v roce 2018



Zdroj: Mravčík et al. (2019)

Poměr mužů a žen mezi problémovými uživateli drog je přibližně 2,2/1, 83 % osob bylo ve věku 15–34 let a 17 % je starších 34 let. Problémoví uživatelé opioidů jsou starší s proporcemi 80 % a 20 % (Mravčík & Sopko, 2013). Lze tedy odhadnout, že problémové užívání se v ČR vyskytuje u cca 14 tisíc žen, většinou ve fertilním věku.

2.2.2 Vliv těhotenství na užívání návykových látek

I když má užívání návykových látek opakující se a recidivující charakter (West, 2013), těhotenství je motivací k zastavení nebo snížení užívání těchto látek během těhotenství. Až 52 % žen uvádí, že změnilo své chování, protože chtěly zdravé dítě (Higgins et al., 1995), a to zahrnuje také snížení užívání návykových látek (Brandon, 2014; Ordean & Kahan, 2011).

Podle studií, které byly provedeny v České republice, se ukazuje, že většina těhotných žen užívajících návykové látky podstatně snižuje užívání během těhotenství. Téměř všechny problémové uživatelky drog mění v těhotenství své užívání návykových látek – omezují frekvenci užívání a užívané množství drogy a přestávají sdílet injekční náčiní. Největší pokles užívání nelegálních drog a kouření tabáku nastává ve třetím trimestru (tedy přibližně od 7.

měsíce těhotenství), k omezení užívání alkoholu dochází již na začátku těhotenství (Englcová, 2016).

Přestože těhotenství často nejsou plánovaná, jsou motivem k rozhodnutí nastoupit do léčby či podnětem pro snížení míry užívání nebo pro úplnou abstinenci. Hlavními důvody jsou obavy z poškození dítěte a zkušenost s odsuzujícím přístupem zdravotníků k matce–uživatelce drog (Sudíková, 2015). Ukazuje se také, že uživatelky jsou motivovány dodržovat režim prenatální péče, i když podíl uživatelék drog v prenatální péči (cca 80 %) je nižší než v obecné populaci (Svačinová, 2015).

3 Praktická část

3.1 Cíle práce

Hlavním cílem výzkumu bylo seznámit se se stavem novorozenců a s dlouhodobými zdravotními následky u dětí vystavených návykovým látkám během fetálního období.

Primární cíle:

- souvislost mezi užíváním návykových látek v těhotenství a stavem novorozenců při porodu,
- souvislost mezi užíváním návykových látek v těhotenství a dlouhodobým zdravotním stavem dětí.

Sekundární cíl:

- popis socioekonomických a životních charakteristik žen užívajících během těhotenství návykové látky.

3.2 Metodika a zdroje dat

3.2.1 Design

Metodologicky měla studie a její jednotlivé analýzy charakter database-linkage průřezové a prospektivní studie. Byla využita data z Národních zdravotních registrů spravovaných Ústavem zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR), a to z Národního registru hospitalizovaných, Národního registru reprodukčního zdraví a Národního registru léčby uživatelů drog. Dále byl použit Informační systém Zemřelých, který spravuje Český statistický úřad.

Analýzy se týkaly jak situace ženy a novorozence při porodu, tak prospektivního sledování dětí až do věku 3 let a byly zaměřeny na:

- **zjištění vlivu užívání legálních i nelegálních návykových látek v těhotenství na stav matky a novorozence při porodu** a srovnání se skupinou žen z obecné populace a jejich

dětí (se zaměřením na vliv užívání metamfetaminu v těhotenství na stav matky a novorozence při porodu a srovnáním se skupinou uživatelé opioidů),

- **zjištění vlivu užívání opiátů v těhotenství na stav matky a novorozence při porodu**, resp. zjištění rozdílů mezi skupinou uživatelé opioidů zařazených v těhotenství do substituční léčby (OST), skupinou uživatelé opioidů mimo substituční léčbu a skupinou žen v obecné populaci, a zjištění vlivu konkrétní substituční látky (metadon, buprenorfinu a buprenorfinu s naloxonem) na stav matky a novorozence při porodu, resp. porovnání skupiny žen v OST užívajících metadon a buprenorfin,
- **zjištění vlivu užívání opiátů matkami na zdravotní stav dětí po porodu**, resp. analýzu nemocnosti dětí uživatelé opioidů během prvních 3 let po porodu (opět srovnání skupin žen v OST, mimo OST a obecné populaci).

Tato práce čerpá z projektu „Kohorta žen užívajících metamfetamin, heroin a žen v opiátové substituci během těhotenství: neonatální a dlouhodobé následky pro dítě“ (AZV MZ ČR, reg. č. 16-28157A). Analýza, která se týkala **zjištění vlivu užívání opiátů v těhotenství na stav matky a novorozence při porodu**, byla realizována ve spolupráci s norským Státním zdravotním ústavem (Folkehelseinstituttet) a srovnávala data z českých a norských zdravotních registrů.

3.2.2 Zdroje dat

V České republice jsou sledovány informace o zdravotním stavu obyvatelstva pomocí Národních zdravotních registrů. V těchto registrech je u každého záznamu evidováno také osobní identifikační číslo (tzv. rodné číslo, resp. anonymizované rodné číslo), které má přiděleno každý občan České republiky. Díky rodnému číslu je možné propojování údajů z různých zdravotních registrů na úrovni jednotlivce či rodiny (Gabrhelík et al., 2016). Využití údajů z registrů nám umožnilo studovat větší populaci těhotných žen v substituční léčbě či užívajících jak legální, tak i nelegální návykové látky během těhotenství.

Národní zdravotní registry jsou součástí Národního zdravotnického informačního systému vymezeného zákonem č. 372/2011 Sb., o zdravotních službách a podmínkách jejich poskytování, ve znění pozdějších předpisů. Správcem i zpracovatelem Národních zdravotních registrů je Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR (ÚZIS ČR).

K analýze byla využita data z následujících Národních zdravotních registrů a informačních systémů:

1) Národní registr hospitalizovaných (NRHOSP)

Jedná se o celoplošný populační registr, kde jsou evidovány osoby, které byly hospitalizované na lůžkových odděleních a jejichž hospitalizace byla ve sledovaném období ukončena. Obsahuje základní informace o poskytovateli lůžkové péče, sociodemografické údaje o pacientovi a údaje týkající se přijetí a pobytu pacienta v lůžkové péči. Mezi nejdůležitější ukazatele, které se v NRHOSP sledují, patří základní hospitalizační diagnóza, vnější příčina úrazu a další vedlejší diagnózy. Dále se sledují informace týkající se ukončení hospitalizace, a to např. způsob ukončení, potřeba další péče či informace o úmrtí (základní příčina úmrtí a bezprostřední příčina úmrtí). Data jsou v elektronické formě k dispozici od roku 1994.

2) Národní registr léčby uživatelů drog (NRLUD)

NRLUD obsahuje informace o pacientech, kteří zahajují a ukončují adiktologickou léčbu a zároveň registr shromažďuje základní sociodemografické údaje klientů/pacientů, údaje o užívaných návykových látkách, rizikovém chování, zdravotních a sociálních dopadech jejich užívání atd.

Z registru lze získat kromě sociodemografických údajů jednotlivých klientů/pacientů také informace o užívaných návykových látkách, způsobu jejich aplikace, věku prvního užití, věku zahájení pravidelného užívání, době pravidelného užívání, četnosti užívání drog, injekční aplikaci drog a o intervencích poskytnutých v rámci léčby.

Registr se skládá ze dvou částí, a to z hlášení substituční léčby závislosti na opiátech/opioidech, které se hlásí s plnou identifikací pacienta (rodné číslo), tj. individuální neanonymizované údaje, a hlášení ostatní léčby, které probíhá pomocí anonymního identifikátoru, tj. individuální anonymizované údaje.

Data o substituční léčbě jsou v elektronické formě k dispozici od roku 2000, data o ostatních léčbách uživatelů drog jsou evidována od roku 2015.

3) Národní registr reprodukčního zdraví (NRRZ)

NRRZ obsahuje informace o rodičce, těhotenství a porodu získané při hospitalizaci rodičky v souvislosti s porodem nebo šestinedělím a dále sleduje informace o stavu novorozence v průběhu porodu a poporodní terapii.

U rodiček se sledují sociodemografické údaje, informace o průběhu těhotenství (informace o prenatální péči a zdravotních komplikacích během těhotenství), porodu (průběhu, komplikacích a ukončení porodu) a údaje o dítěti (např. růstové parametry, Apgarové skóre).

U novorozence se sleduje anamnéza (např. demografické údaje, četnost těhotenství matky), údaje z porodního sálu (informace o porodu, růstové parametry při narození, léčba na sále, Apgarové skóre) a oddělení (komplikace a léčba novorozence na oddělení) a informace o propuštění dítěte (např. důvod, růstové parametry při propuštění). Registr obsahuje základní údaje o okamžitém stavu novorozence po porodu, jeho další zdravotní stav, komplikace a léčbu.

Data jsou k dispozici v elektronické formě od roku 1994.

4) Další informační systémy

Informační systém Zemřelí (IS Zemřelí)

Správce IS Zemřelí je Český statistický úřad. Tento systém je základním zdrojem informací o každém úmrtí. Sledují se zde zemřelé osoby s trvalým nebo dlouhodobým pobytem na území ČR. Data se sbírají na základě údajů uvedených v Listu o prohlídce zemřelého. Bezodkladně po prohlídce zemřelého jej vyplňuje prohlížející lékař, který kromě základních sociodemografických charakteristik zaznamenává také posloupnost příčin vedoucích ke smrti (kódováno pomocí MKN-10). Do IS Zemřelých se z těchto příčin úmrtí přebírá základní příčina úmrtí a bezprostřední příčina úmrtí.

Data jsou v elektronické formě k dispozici od roku 1994.

Spojování dat v databázích

Národní zdravotní registry je možné propojit přes unikátní identifikátor pacienta (tzn. přes rodné číslo nebo anonymizované rodné číslo), který obsahují všechny zdravotní registry i IS Zemřelí.

Norské registry

V rámci projektu „Kohorta žen užívajících metamfetamin, heroin a žen v opiátové substituci během těhotenství: neonatální a dlouhodobé následky pro dítě“, ze kterého vychází tato práce, byly analyzovány kromě dat z českých národních registrů také data z norských registrů. Společná analýza se týkala charakteristik žen v substituční léčbě během těhotenství a stavu jejich dětí. K analýze byly v rámci projektu využity data z následujících norských registrů:

- 1) **The Medical Birth Registry of Norway (MBRN)**, který obsahuje informace o všech porodech a pozdních potratech od 12. gestačního týdne. Zahrnuje informace o těhotenství a porodu; novorozenci (gestační stáří, porodní parametry, NAS, vrozené

vady); demografické a socioekonomické charakteristiky matek, a také kouření tabáku během těhotenství.

2) The Norwegian Prescription database (NorPD), která obsahuje informace o všech léčích na předpis, včetně substitučních přípravků obsahujících metadon či buprenorfin, které jsou vydávány v lékárnách pacientům ambulantní péče. Léky jsou evidovány podle Anatomicko-terapeuticko-chemické klasifikace léčiv (ATC).

3) Statistics Norway, ze které byly využity informace o vzdělávání žen.

Také u norských registrů lze spojovat data mezi registry pomocí osobního identifikačního čísla, které má přiřazeno každá osob v Norsku.

Popis sledovaných populací a kontrolních skupin, výsledky zpracování dat z norských registrů a jejich porovnání s výsledky dat z českých registrů jsou součástí kapitoly 4 Diskuse.

3.2.3 Expozice návykovým látkám v těhotenství

Expozice návykovým látkám, resp. přiřazení žen do skupin těhotných žen se závislostí na návykových látkách, byla definována jako existence základní diagnózy F10–F19 (poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním psychoaktivních látek) v průběhu těhotenství během hospitalizace v hlášení do Národního registru hospitalizovaných.

Expozice substitučními léčivými přípravky, tzn. metadonem, buprenorfinem s i bez naloxonu, byla definována jako existence substituční léčby v průběhu těhotenství v hlášení do Národního registru léčby uživatelů drog.

3.2.4 Hodnocené ukazatele

Socioekonomické charakteristiky matek, jejich životní styl a přístup k předporodní péči

U analýzy socioekonomických charakteristik těhotných žen byl sledován věk, rodinný stav či zaměstnání. Dalším ukazatelem byl gestační týden zahájení předporodní péče a počet kontrol v prenatální poradně. Také bylo sledováno užívání návykových látek (alkohol, kouření

a ostatní drogy) u těhotných žen, které je evidováno v Národním registru reprodukčního zdraví formou selfreportu. Tyto proměnné sloužily také jako proměnné, na které byl kontrolován vliv návykových látek na porodní charakteristiky nebo nemocnost dětí v pozdějším věku při regresní analýze.

Ukazatele hodnotící stav novorozenců

K analýze stavu novorozenců byly použity následující ukazatele z Národního registru reprodukčního zdraví:

- gestační věk (zjištěný na základě ultrazvukového vyšetření, pokud chybí první den posledního menstruačního období),
- předčasné narození (narození před 37. týdnem těhotenství),
- růstové parametry (porodní hmotnost, délka a obvod hlavy),
- SGA (malý novorozenec pro daný gestační věk – termín používaný k popisu novorozence, který je menší, než je obvyklé pro daný počet týdnů těhotenství. Novorozenci SGA mají obvykle porodní hmotnosti pod 10. percentilem váhy dětí stejného gestačního věku.)(Marsál et al., 1996),
- mrtvě narozené dítě (úmrtí plodu po 22. týdnu těhotenství),
- Apgarové skóre <7 v 1., 5. a 10. minutě (výsledné skóre menší než 7 není považováno za normální, dítě vyžaduje poporodní péči),
- vrozené vady a
- způsob porodu (císařský řez plánovaný nebo akutní).

Ukazatele hodnotící nemocnost dětí

K analýze nemocnosti dětí byly použity ukazatele sledované v Národním registru hospitalizovaných (NRHOSP). K popisu základních informací o hospitalizaci byly zpracovány informace o počtu hospitalizací daného dítěte, průměrné délce hospitalizace a počtu různých diagnóz (nemocí) vykázaných na hlášeních hospitalizace daného dítěte v NRHOSP.

U hospitalizovaných dětí byly sledovány základní i vedlejší diagnózy podle MKN-10 uvedené u jednotlivých hospitalizací dětí. Z analýzy nemocnosti byly vyloučeny diagnózy Z37 (výsledek porodu) a Z38 (živě narozené děti podle místa narození) podle MKN-10 a hospitalizace související s narozením. Do zpracování nemocnosti byly vybrány kapitoly MKN-10 s větším počtem hospitalizovaných dětí. Sledované kapitoly uvádí Tabulka 2.

Tabulka 2: Kapitoly MKN-10 použité při sledování nemocnosti dětí

Kapitola	Diagnózy	Název kapitoly
I.	A00-B99	Některé infekční a parazitární nemoci
III.	D50-D89	Nemoci krve, krvetvorných orgánů a některé poruchy týkající se mechanismu imunity
IV.	E00-E90	Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek
VII.	H00-H59	Nemoci oka a očních adnex
VIII.	H60-H95	Nemoci ucha a bradavkového výběžku
X.	J00-J99	Nemoci dýchací soustavy
XI.	K00-K93	Nemoci trávicí soustavy
XII.	L00-L99	Nemoci kůže a podkožního vaziva
XIV.	N00-N99	Nemoci močové a pohlavní soustavy
XVI.	P00-P96	Některé stavy vzniklé v perinatálním období
XVII.	Q00-Q99	Vrozené vady, deformace a chromozomální abnormality
XVIII.	R00-R99	Příznaky, znaky a abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde
XIX.	S00-T98	Poranění, otravy a některé jiné následky vnějších příčin
XXI.	Z00-Z99	Faktory ovlivňující zdravotní stav a kontakt se zdravotnickými službami

3.2.5 Jednotlivé části analýzy / substudie

Výzkum žen užívajících návykové látky během těhotenství, vlivu užívání návykových látek na novorozence a dlouhodobé důsledky v dětském věku probíhal ve dvou fázích.

První část výzkumu byla zaměřena na ženy užívající legální či nelegální návykové látky během těhotenství, s podrobnějším sledováním žen užívajících metamfetamin, a na stav novorozenců těchto žen.

Další část výzkumu byla zaměřena na těhotné ženy užívající opioidy, zejména ženy v substituční léčbě závislosti na opioidech a na stav jejich dětí. Dále byl sledován zdravotní stav těchto dětí během prvních tří let jejich života.

3.2.6 Výzkumný soubor a studované populace

3.2.6.1 Těhotné ženy

Byl vytvořen základní datový soubor žen, které ve svém životě užívaly návykové látky, z údajů výše popsaných národních registrů a informačních systémů, a to z dat:

- **Národního registru hospitalizovaných**, kde byly vybrány záznamy žen od roku 1994 se základní nebo vedlejší diagnózou F10–F19 (poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním psychoaktivních látek) a záznamy hospitalizace v nemocnicích akutní péče se základní nebo vedlejší diagnózou T40, T42, T43, T51, T52 (otravy návykovými látkami; počet záznamů 323 403).
- **IS Zemřelých**, kde byly vybrány záznamy žen od roku 1994 s prvotní příčinou úmrtí dg. F10–F19 a vnější příčinou smrti dg. T40, T42, T43, T51, T52 (počet záznamů 4 773).
- **Národního registru reprodukčního zdraví – registr rodiček**, kde byly vybírány záznamy od roku 2000, u kterých bylo u položky „návykové látky“ uvedeno „alkohol“ a/nebo „kouření“ a/nebo „drogy“ (počet záznamů 98 182).
- **Národního registru léčby uživatelů drog – substituční léčba**, kde byly vybrány záznamy žen od roku 2000 (počet záznamů 2 929).

Celkový počet záznamů v základním datovém souboru byl 429 287 záznamů u 243 743 osob.

Výše uvedený datový soubor sloužil jako základ pro výběry dalších cíleně orientovaných analýz: ženy s diagnostikovanou závislostní poruchou způsobenou užíváním návykových látek, a to se selekcí typu látky podle potřeby, a ženy v substituční léčbě během těhotenství.

Výběrovým kritériem pro identifikaci žen užívajících v těhotenství legální či nelegální návykové látky byla existence hospitalizace ženy pro základní diagnózu F10–F18 (poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním alkoholu, opioidů, kanabinoidů, sedativ nebo hypnotik, kokainu, jiných stimulantů, halucinogenů, tabáku a těkavých látek) v průběhu těhotenství v letech 2000–2014. Ženy hospitalizované pro dvě a více diagnóz týkajících se užívání návykových látek nebo hospitalizované s diagnózou F19 (poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním více drog a jiných psychoaktivních látek) v letech 2000–2014 byly zařazeny do skupiny polyvalentních uživatelů, tj. užívajících více návykových látek současně („polydrug use“).

Těmto výběrovým kritériím vyhovovalo 383 těhotných žen užívajících během těhotenství alkohol, 199 opioidů, 69 kanabinoidů, 216 sedativa či hypnotika, 28 kokain, 258 jiná stimulantia (resp. metamfetamin), 29 halucinogeny, 2 678 tabák, 23 těkavé látky a 505 těhotných žen bylo zařazeno do skupiny polyvalentních uživatelů.

Výběrovým kritériem pro identifikaci žen v substituční léčbě závislosti na opioidech bylo jejich zařazení do substituční léčby v průběhu těhotenství v letech 2000–2014.

Tomuto kritériu vyhovovalo celkem 333 těhotných žen v substituční léčbě, z toho 158 žen užívalo jako substituční přípravek metadon, 154 těhotných žen užívalo léčivé přípravky na bázi buprenorfinu a 21 těhotných žen užívalo buprenorfin s naloxonem.

V různých dílčích analýzách byly definovány různé kontrolní skupiny:

- 1)** Při analýze dopadů užívání metamfetaminu byly kontrolní skupinou ženy, které byly během těhotenství hospitalizované pro diagnózu F11 (199 těhotných žen).
- 2)** U analýzy žen v substituční léčbě během těhotenství tvořily kontrolní skupinu ženy hospitalizované s diagnózou F11 během těhotenství, které zároveň nesměly být v substituční léčbě během těhotenství (106 těhotných žen).

Další kontrolní skupinu představovaly těhotné ženy z obecné populace. U analýzy žen se závislostní poruchou způsobenou užíváním návykových látek bylo celkem 1 511 310 těhotných žen, které neměly evidováno užívání návykových látek v těhotenství (tzn., že neměly v historii hospitalizací zaznamenanou žádnou z diagnóz F10–F18 či užívání více návykových látek) a ani nebyly ve sledované či kontrolní skupině. U analýzy žen v substituční léčbě během těhotenství bylo identifikováno celkem 1 546 017 těhotných žen v obecné populaci (bez žen užívajících v těhotenství opioidy, ať už byly nebo nebyly v substituční léčbě).

3.2.6.2 Novorozenci

K informacím o ženách byly přidány informace o stavu novorozenců v době porodu a během hospitalizace související s narozením. Tyto informace jsou součástí Národního registru reprodukčního zdraví. **Výběrovým kritériem pro zpracování výsledků stavu novorozenců v době porodu** bylo, kvůli lepší srovnatelnosti výsledků, zahrnutí pouze novorozenců, kteří se narodili z jednočetného těhotenství.

Při zpracování informací o stavu novorozenců žen užívajících během těhotenství návykové látky v členění podle diagnóz MKN-10 vyhovovalo výběrovým kritériím celkem 377 novorozenců vystavených alkoholu, 255 metamfetaminu, 67 kanabinoidům, 212 sedativům a hypnotikům, 28 kokainu, 29 halucinogenům, 2 631 tabáku, 23 těkavým látkám, 498 více látkám. V kontrolní skupině novorozenců vystavených opioidům bylo 195 novorozenců. V obecné populaci bylo celkem 1 483 626 novorozenců.

Celkem se narodilo ve sledovaném období 324 novorozenců ženám, které byly během těhotenství v substituční léčbě. Z toho u 152 novorozenců rodičky užívaly metadon, u 152 buprenorfin a u 20 buprenorfin s naloxonem. V kontrolní skupině žen, které byly hospitalizovány během těhotenství pro poruchy spojené s užíváním opioidů a nebyly v substituční léčbě, se narodilo z jednočetného těhotenství 106 novorozenců. V obecné populaci pocházelo z jednočetného těhotenství celkem 1 517 731 novorozenců.

3.2.6.3 Děti ve věku 3 let

Z analýzy nemocnosti dětí během prvních tří let života byly vyloučeny děti mladší tří let a děti, které se věku tří let nedožily.

Ve skupině žen v substituční léčbě během těhotenství bylo hospitalizováno celkem 218 dětí, z toho 127 dětí bylo prenatálně vystavených metadonu, 82 dětí samotnému buprenorfinu a 9 dětí buprenorfinu s naloxonem. V kontrolní skupině dětí žen hospitalizovaných s diagnózou F11 během těhotenství bylo hospitalizováno celkem 85 dětí a v obecné populaci 1 238 452 dětí.

Tabulka 3 uvádí souhrnné informace o velikosti výzkumného souboru v jednotlivých skupinách.

Tabulka 3: Počet sledovaných matek a jejich dětí v jednotlivých analýzách

Označení skupiny (podle expozice)	Bližší popis (definice)	Počet matek	Počet novorozenců při narození	Počet dětí, které dosáhly věku 3 let	Poznámka
Sledované (exponované) skupiny					
F10 – alkohol	ženy hospitalizované pro základní diagnózu F10–F18 v průběhu těhotenství	383	377	x	analýza vlivu užívání návykových látek během těhotenství
F11 – opioidy		199	195	x	
F12 – kanabinoidy		69	67	x	
F13 – sedativa či hypnotika		216	212	x	
F14 – kokain		28	28	x	
F15 – ostatní stimulancia		258	255	x	
F16 – haluciny		29	29	x	
F17 – tabák		2 678	2 631	x	
F18 – těžké látky		23	23	x	
Polyvalentní uživatelky	ženy hospitalizované pro dvě a více diagnóz týkajících se užívání návykových látek nebo hospitalizované s diagnózou F19 v průběhu těhotenství	505	498	x	
Ženy v opiátové substituční léčbě	ženy v substituční léčbě závislosti na opioidech v průběhu těhotenství	333	324	218	analýza vlivu užívání substitučních přípravků během těhotenství
- užívání metadonu		158	152	127	
- užívání buprenorfinu		154	152	82	
- užívání buprenorfinu s naloxonem		21	20	9	

Pokračování

Označení skupiny (podle expozice)	Bližší popis (definice)	Počet matek	Počet novorozenců při narození	Počet dětí, které dosáhly věku 3 let	Poznámka
Kontrolní skupiny*					
F11 – opioidy	ženy hospitalizované pro základní diagnózu F11 v průběhu těhotenství	199	195	x	kontrolní skupina v analýze vlivu užívání metamfetaminu během těhotenství
F11, ale nikoli v opiátové substituční léčbě	ženy hospitalizované pro základní diagnózu F11 v průběhu těhotenství nezařazené do opiátové substituční léčby	106	106	85	kontrolní skupina v analýze vlivu užívání substitučních přípravků během těhotenství
Obecná populace	bez žen užívajících v těhotenství návykové látky a bez žen s historicky evidovanou hospitalizací pro dg. F10–F18 či užívání více návykových látek	1 511 310	1 483 626	x	kontrolní skupina v analýze vlivu užívání návykových látek během těhotenství
	bez žen užívajících v těhotenství opioidy, ať už byly nebo nebyly v substituční léčbě	1 546 017	1 517 731	1 238 452	kontrolní skupina v analýze vlivu užívání substitučních přípravků během těhotenství

Pozn.: Rozdíl ve velikosti a výběru kontrolních skupin je dán různým zaměřením dílčích analýz.

3.2.7 Zpracování a analýza dat

Zpracování dat bylo rozděleno do tří dílčích analýz:

1. Porovnání socioekonomických charakteristik a poporodních indikátorů rodiček a dětí závislých matek z různých diagnostických skupin závislosti na návykových látkách (dg. F10–F19) a jejich srovnání se skupinou žen z obecné populace (Mravčík et al., 2020). Další směr analýzy se zaměřil na analýzu socioekonomických charakteristik a poporodní indikátory rodiček a dětí narozených matkám s poruchou způsobenou užíváním metamfetaminu (pervitinu) ve srovnání s dětmi narozenými matkám užívajícími opioidy a matkám z obecné populace (Gabrhelík et al., 2020). U charakteristik rodiček byli spočítáni základní statističtí ukazatelé (průměr, mezikvartilové rozpětí), u charakteristik stavu novorozenců v době porodu byli spočítáni nejen základní ukazatelé, ale také lineární a binární logistická regresní analýza adjustovaná na věk, rodinný stav, vzdělání a kouření matky, životní styl a užívání dalších návykových látek během těhotenství.
2. Srovnání socioekonomických ukazatelů a indikátorů zdravotního stavu matek a novorozenců mezi závislými ženami zařazenými do substituční léčby během těhotenství, ženami užívajícími opioidy a nezařazenými do substituční léčby a ženami z obecné populace. Kromě toho proběhlo také srovnání mezi skupinami žen léčených v substituční léčbě metadonem a buprenorfinem. Analýzy byly provedeny společně pro českou a norskou kohortu žen zařazených do substituční léčby a příslušné kontrolní skupiny. Byli spočítáni základní statističtí ukazatelé a provedena lineární regresní analýza a binární logistická regresní analýza asociace prenatální expozice opiátovým substitučním látkám, resp. buprenorfinu a metadonu, se sledovanými poporodními charakteristikami novorozenců adjustovaná na věk, rodinný stav, vzdělání matky a její kouření v průběhu těhotenství (Handal et al., 2019; Nechanská et al., 2018).

3. Dále byli novorozenci sledováni prospektivně v Národním registru hospitalizovaných, byla provedena analýza nemocnosti během prvních tří let po porodu. Nemocnost v kohortě dětí matek v substituční léčbě byla porovnávána s nemocností dětí závislých matek mimo opiátovou substituční léčbu a matek z obecné populace. Byli spočítáni základní statističtí ukazatelé a také byla provedena logistická regresní analýza adjustovaná na věk, vzdělání, kouření matky a užívání dalších návykových látek během těhotenství (Skurtveit et al., 2019).

Nejdříve byli zpracováni základní statističtí ukazatelé (počet, procento, 95 % interval spolehlivosti) k popisu socioekonomické situace těhotných žen a užívání návykových látek během těhotenství jak u studovaných populací, tak i u kontrolních skupin.

Dále byla zpracována deskriptivní statistika informací o stavu novorozenců, která byla zpracována pouze za děti z jednočetného těhotenství. U růstových parametrů bylo další omezení, a to na novorozence s gestačním stářím ≥ 37 týdnů, u gestačního stáří a Apgarové skóre bylo omezení na novorozence živě narozené.

Souvislost mezi užíváním návykových látek během těhotenství a stavem novorozenců byla analyzována lineární a binární logistickou regresní analýzou mezi sledovanými skupinami novorozenců a novorozenci v kontrolních skupinách. P-hodnota byla nastavena na 0,05. Pokud byl výsledek párové regresní analýzy statisticky významný, byla provedena regresní analýza adjustovaná na socioekonomické charakteristiky, životní styl a užívání dalších látek těhotných žen.

U analýzy základních ukazatelů hospitalizace (počet hospitalizací, průměrná ošetrovací doba a počet diagnóz) byli zpracováni základní statističtí ukazatelé (průměr, medián a mezi-kvartilové rozpětí). U počtu hospitalizovaných dětí byla dále provedena binární logistická regresní analýza s kontrolou na věk rodičky, vzdělání a kouření během těhotenství. U počtu hospitalizací, ošetrovací doby a počtu hospitalizačních diagnóz byla použita negativní binomijní regresní analýza.

U sledování souvislosti mezi užíváním návykových látek během těhotenství a nemocností dětí podle vybraných kapitol MNK-10 byla zpracována popisná statistika a byla provedena binární logistická regresní analýza počtu hospitalizovaných dětí pro vybrané kapitoly MKN-10, a to i kontrolovaná. Pokud byl rozdíl sledovaných skupin (neadjustované odds ratio (OR) s 95 % intervalem spolehlivosti) statisticky významný na hladině významnosti $p < 0,05$, byla provedena adjustovaná analýza kontrolovaná na věk rodičky, vzdělání a kouření během těhotenství.

3.3 Výsledky

Kapitoly 3.3.1–3.3.3 vznikly úpravou již publikovaných textů v odborných časopisech, které byly součástí projektu „Kohorta žen užívajících metamfetamin, heroin a žen v opiátové substituci během těhotenství: neonatální a dlouhodobé následky pro dítě“. Přípravu, zpracování a analýzu dat prováděla Blanka Nechanská ve spolupráci s dalšími členy autorského kolektivu. Všechny tyto publikované články jsou uvedeny v příloze této práce.

3.3.1 Socioekonomické charakteristiky těhotných žen

Při analýze socioekonomických charakteristik žen užívajících v době těhotenství návykové látky (Tabulka 4) byl největší podíl žen ve **věkové skupině** do 24 let u uživatelek metamfetaminu (52 %) a ve skupině žen užívajících více návykových látek (49 %). Nejnižší podíl těhotných žen do 24 let byl u uživatelek sedativ či hypnotik (37 %), u kterých byl naopak nejvyšší podíl žen, které byly starší 35 let (20 %). U žen v obecné populaci byl nejvyšší podíl těhotných ve věkové skupině 25–29 let (37 %), žen do 24 let byla pouze necelá pětina.

Z hlediska **rodinného stavu** byla ve všech sledovaných skupinách uživatelek návykových látek více než polovina těchto žen svobodných. Nejvyšší podíl svobodných byl u uživatelek kanabinoidů (90 % žen) a metamfetaminu (86 %). Nejnižší podíl svobodných žen byl u uživatelek sedativ či hypnotik. Těhotné ženy v obecné populaci byly většinou vdané (65 %), svobodných bylo necelých 34 %.

Nejnižší **vzdělání**, a to základní, měla většina těhotných žen užívajících kanabinoidy (65 %), žen užívajících opioidy, metamfetamin, těkavé látky a těch, které užívaly současně více látek, bylo se základním vzděláním kolem 56 %. Více než polovina žen užívajících alkohol (53 %), polovina žen užívajících sedativa či hypnotika a více než 45 % žen užívajících tabák během těhotenství měly středoškolské vzdělání. Vyšší podíl vysokoškolsky vzdělaných byl pouze mezi uživatelkami sedativ či hypnotik, a to téměř 9 %. Dvě třetiny žen v obecné populaci měly středoškolské vzdělání, vysokoškolské vzdělání mělo téměř 18 %.

U většiny sledovaných skupin žen, které v těhotenství užívaly návykové látky, měla čtvrtina někdy v životě **vyvolaný potrat**. Nejnižší podíl těchto potratů byl u žen užívajících těkavé látky (9 %), nejvyšší podíl byl u žen užívajících během těhotenství kanabinoidy (32 %). Vyvolaný potrat prodělalo v obecné populaci 12 % žen.

Více než pětina žen užívajících v těhotenství tabák, těkavé látky a více látek současně prodělala **spontánní potrat**, u ostatních skupin žen jej prodělala méně než pětina žen, nejméně ženy užívající halucinogeny (10 %), nejvíce ženy užívající opioidy (19 %). U žen v obecné populaci prodělalo spontánní potrat celkem 15 % z nich.

Kromě základní sledované drogy nahlásila **kouření** více než polovina žen užívajících kanabinoidy (58 %), těkavé látky (52 %) a polovina žen užívajících více látek. Nejnižší podíl kuřaček byl evidován u žen užívajících sedativa či hypnotika (21 %) a alkohol (28 %). U žen v obecné populaci bylo kouření evidováno u 6 % z nich.

Užívání **alkoholu** během těhotenství uvádělo daleko méně žen než užívání tabáku. Kromě základní drogy uvedlo užívání alkoholu v těhotenství nejvíce žen užívajících kanabinoidy (10 %) a více drog (8 %). U žen v obecné populaci to bylo pouze 0,1 %.

Nejvíce žen, které během těhotenství užívaly kromě legální návykové látky také **nelegální látky**, bylo mezi uživatelkami těkavých látek (26 %) a uživatelkami alkoholu (9 %). Mezi ženami

v obecné populaci bylo evidováno pouze 0,1 % žen užívajících nelegální drogy během těhotenství.

Většina těhotenství jak u sledovaných skupin žen, tak i žen v obecné populaci byla jednotných.

Podrobné informace o socioekonomických charakteristikách rodiček užívajících návykové látky během těhotenství uvádí Tabulka 4.

Tabulka 4: Socioekonomické charakteristiky žen, které užívaly návykové látky během těhotenství a žen v obecné populaci

	Alkohol			Opioidy			Kanabinoidy			Sedativa a hypnotika			Kokain			Metamfetamin		
	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	N	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI
Celkem	383			199			69			216			28			258		
Věk, roky																		
≤24	134	35,0	30,3-40,0	93	46,7	39,7-53,9	31	44,9	33,1-57,3	79	36,6	30,2-43,4	13	46,4	28,0-65,8	133	51,6	45,3-57,8
25-29	99	25,8	21,6-30,6	59	29,6	23,5-36,6	29	42,0	30,4-54,5	40	18,5	13,7-24,5	8	28,6	14,0-48,9	83	32,2	26,6-38,3
30-34	92	24,0	19,9-28,7	39	19,6	14,5-25,9	7	10,1	4,5-20,4	53	24,5	19,1-30,9	2	7,1	1,2-25,0	33	12,8	9,1-17,6
≥35	58	15,1	11,8-19,2	8	4,0	1,9-8,1	2	2,9	0,5-11,0	44	20,4	15,3-26,5	5	17,9	6,8-37,6	9	3,5	1,7-6,7
Rodinný stav																		
svobodné	252	65,8	60,8-70,5	162	81,4	75,2-86,4	62	89,9	79,6-95,5	126	58,3	51,4-64,9	21	75,0	54,8-88,6	223	86,4	81,5-90,2
vdané	121	31,6	27,0-36,5	27	13,6	9,3-19,3	7	10,1	4,5-20,4	86	39,8	33,3-46,7	5	17,9	6,8-37,6	29	11,2	7,8-15,9
neznámo	10	2,6	1,3-4,9	10	5,0	2,6-9,3	0	0,0	0,0-5,2	4	1,9	0,6-5,0	2	7,1	1,2-25,0	6	2,3	0,9-5,2
Vzdělání																		
základní	142	37,1	32,3-42,2	112	56,3	49,1-63,2	45	65,2	52,7-76,0	77	35,6	29,3-42,5	13	46,4	28,0-65,8	145	56,2	49,9-65,3
středoškolské	203	53,0	47,9-58,1	78	39,2	32,4-46,4	20	29,0	19,0-41,3	108	50,0	43,2-56,8	8	28,6	14,0-48,9	103	39,9	34,0-46,2
vysokoškolské	14	3,7	2,1-6,2	2	1,0	0,2-4,0	1	1,4	0,1-8,9	19	8,8	5,5-13,6	1	3,6	0,2-20,2	0	0,0	0,0-1,4
neznámo	24	6,3	4,1-9,3	7	3,5	1,5-7,4	3	4,3	1,1-13,0	12	5,6	3,0-9,7	6	21,4	9,0-41,5	10	3,9	2,0-7,2
Potraty																		
vyvolané	97	25,3	21,1-30,0	47	23,6	18,0-30,3	22	31,9	21,5-44,3	54	25,0	19,5-31,4	7	25,0	11,4-45,2	67	26,0	20,8-31,8
spontánní	74	19,3	15,6-23,7	25	12,6	8,4-18,2	13	18,8	10,8-30,4	35	16,2	11,7-22,0	4	14,3	4,7-33,6	33	12,8	9,1-14,6
Užívání návykových látek během těhotenství																		
kouření	108	28,2	23,8-33,0	76	38,2	31,5-45,4	40	58,0	45,5-69,6	45	20,8	15,7-27,0	13	46,4	28,0-65,8	115	44,6	38,4-50,9
alkohol	x	x	x	11	5,5	2,9-9,9	7	10,1	4,5-20,4	3	1,4	0,4-4,3	0	0,0	0,0-12,3	7	2,7	1,2-5,7
nelegální drogy	34	8,9	6,3-12,3	x	x	x	x	x	x	6	2,8	1,1-6,2	x	x	x	x	x	x
Četnost těhotenství																		
jednočetné	377	98,4	96,4-99,4	195	98,0	94,6-99,4	67	97,1	89,5-99,5	212	98,1	95,0-99,4	28	100,0	87,7-100,0	255	98,8	96,4-99,7
vícečetné	6	1,6	0,6-3,6	4	2,0	0,6-5,4	2	2,9	0,5-11,0	4	2,9	0,6-5,0	0	0,0	0,0-12,3	3	1,2	0,3-3,6

Pokračování

	Halucinogeny			Tabák			Těkavé látky			Polydrug			Obecná populace		
	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI
Celkem	29			2 678			23			505			1 511 310		
Věk, roky															
≤24	11	37,9	21,3-57,6	1 182	44,1	42,2-46,0	10	43,5	23,9-65,1	245	48,5	44,1-53,0	301 014	19,9	19,9-20,0
25-29	11	37,9	21,3-57,6	712	26,6	24,9-28,3	11	47,8	27,4-68,9	144	28,5	24,7-32,7	554 948	36,7	36,6-36,8
30-34	3	10,3	2,7-28,5	498	18,6	17,1-20,1	0	0,0	0,0-14,8	77	15,2	12,3-18,8	466 198	30,8	30,8-30,9
≥35	4	13,8	4,5-32,6	286	10,7	9,5-11,9	2	8,7	1,5-29,5	39	7,7	5,6-10,5	186 150	12,3	12,3-12,4
Rodinný stav															
svobodné	21	72,4	52,5-86,6	1 775	66,3	64,4-68,1	16	69,6	47,0-85,9	421	83,4	79,8-86,5	510 295	33,8	33,7-33,8
vdané	6	20,7	8,7-40,3	827	30,9	29,1-32,7	7	30,4	14,1-53,0	51	10,1	7,7-13,1	979 047	64,8	64,7-64,9
neznámo	2	6,9	1,2-24,2	76	2,8	2,3-3,6	0	0,0	0,0-14,8	33	6,5	4,6-9,1	21 968	1,5	1,4-1,5
Vzdělání															
základní	12	41,4	24,1-60,9	940	35,1	33,3-36,9	13	56,5	34,9-76,1	284	56,2	51,8-60,6	160 015	10,6	10,5-10,6
středoškolské	10	34,5	18,6-54,3	1 226	45,8	43,9-47,7	9	39,1	20,5-61,2	171	33,9	29,8-38,2	1 007 949	66,7	66,6-66,8
vysokoškolské	0	0,0	0,0-11,9	38	1,4	1,0-2,0	0	0,0	0,0-14,8	6	1,2	0,5-2,7	268 860	17,8	17,7-17,9
neznámo	7	24,1	11,0-43,9	474	17,7	16,3-19,2	1	4,3	0,2-24,0	44	8,7	6,5-11,6	74 486	4,9	4,9-5,0
Potravy															
vyvolané	3	10,3	2,7-28,5	399	14,9	13,6-16,3	2	8,7	1,5-29,5	129	25,5	21,8-29,6	186 193	12,3	12,3-12,4
spontánní	3	10,3	2,7-28,5	595	22,2	20,7-23,9	5	21,7	8,3-44,2	105	20,8	17,4-24,6	226 856	15,0	15,0-15,1
Užívání návykových látek během těhotenství															
kouření	10	34,5	18,6-54,3	x	x	x	12	52,2	31,1-72,6	253	50,1	45,7-54,5	89 225	5,9	5,9-5,9
alkohol	1	3,4	0,2-19,6	14	0,5	0,3-0,9	0	0,0	0,0-14,8	39	7,7	5,6-10,5	1 743	0,1	0,1-0,1
nelegální drogy	x	x	x	20	0,7	0,5-1,2	6	26,1	11,1-48,7	204	40,4	36,1-44,8	1 999	0,1	0,1-0,1
Četnost těhotenství															
jednočetné	29	100,0	88,1-100,0	2 631	98,2	97,7-98,7	23	100,0	85,2-100,0	498	98,6	97,0-99,4	1 483 626	98,2	98,1-98,2
vícečetné	0	0,0	0,0-11,9	47	1,8	1,3-2,3	0	0,0	0,0-14,8	7	1,4	0,6-3,0	27 684	1,8	1,8-1,9

Při podrobnější zkoumání socioekonomických charakteristik **žen v substituční léčbě závislosti na opioidech** během těhotenství, tzn., které během těhotenství užívaly substituční přípravky, a to metadon, buprenorfin či buprenorfin s naloxonem (Tabulka 5), bylo zjištěno, že **průměrný věk** ve skupině těchto žen byl více než 27 let, nejnižší byl u žen užívajících metadon, nejvyšší u žen užívajících buprenorfin s naloxonem. Ženy v kontrolní skupině, kterými byly ženy užívající opioidy během těhotenství, a které nebyly v substituční léčbě, měly průměrný věk více než 23 let, tzn. o 4 roky nižší než u žen v substituční léčbě. Ženy v obecné populaci rodily v průměru v necelých 29 letech.

Při analýze **rodinného stavu** byla většina žen v substituční léčbě během těhotenství svobodných (80 %). Necelých 15 % žen bylo vdaných, nejvíce u žen užívajících metadon, nejméně u žen užívajících buprenorfin. V kontrolní skupině bylo více žen svobodných (více než 82 %), vdaných bylo pouze 9 %. U obecné populace byla situace opačná, větší podíl byl u žen vdaných (64 %), svobodných bylo více než 34 %.

Ženy v substituční léčbě měly převážně základní (48 %) či středoškolské **vzdělání** (46 %). Nejvyšší vzdělání dosahovaly ženy užívající buprenorfin s naloxonem, z nichž 29 % mělo základní vzdělání, 52 % středoškolské vzdělání, více než 14 % mělo vzdělání vysokoškolské. Nejhůře na tom byly ženy užívající metadon, u který převládalo vzdělání základní (57 %), středoškolské vzdělání mělo pouze 37 % z nich. Ženy v kontrolní skupině vykazovaly horší vzdělání než ženy v substituční léčbě. Základní vzdělání mělo 58 %, středoškolské 40 % žen. V obecné populaci bylo nejvíce rodiček se středoškolským vzděláním (67 %), vysokoškolsky vzdělaných bylo téměř 18 %, základní vzdělání mělo pouze 11 % žen.

Informace o **zaměstnání** bylo možné sledovat pouze u žen v substituční léčbě a kontrolní skupině. U obecné populace rodiček tato informace není k dispozici. Většina žen v substituční léčbě (82 %) i v kontrolní skupině (91 %) byla nezaměstnaných.

Užívání alkoholu během těhotenství bylo evidováno u 5 % žen v substituční léčbě, 6 % žen v kontrolní skupině a 0,1 % rodiček v obecné populaci. **Kouření** bylo zaznamenáno u 41 % žen v substituční léčbě, stejný podíl byl u žen v kontrolní skupině. V obecné populaci kouřilo během těhotenství pouze 6,3 % rodiček. Další **nelegální návykové látky** během těhotenství užívalo 39 % žen v substituční léčbě a 41 % v kontrolní skupině, v obecné populaci rodiček to bylo pouze 0,2 %.

Většina těhotenství jak sledované populace žen, tak i žen v kontrolní skupině, tj. žen užívajících v těhotenství opioidy, které nebyly v substituční léčbě závislosti na opioidech, a obecné populaci byla jednočetných.

Rozdíl v počtu těhotných žen v kontrolní skupině a žen v obecné populaci proti počtu, který je uveden u zpracování v předchozí části, je podrobně popsán v kapitole 3.2.6 Výzkumný soubor.

Podrobné informace o socioekonomických charakteristikách rodiček v substituční léčbě uvádí Tabulka 5.

Tabulka 5: Socioekonomické charakteristiky žen, které byly v substituční léčbě během těhotenství, žen v kontrolní skupině a obecné populaci

	Ženy v substituční léčbě během těhotenství užívaly												Kontrolní skupina			Obecná populace		
	metadon			buprenorfin			buprenorfin s naloxonem			substituční léčba (SL)			ženy hospitalizované pro základní nebo sekundární dg. F11 během těhotenství a nebyly v substituční léčbě					
	(M)	(B)	(BN)	celkem	N													
	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	N	%	95 % CI	n	%	95 % CI
Celkem	158			154			21			333			106			1 546 017		
Věk, roky																		
≤24	49	31,0	24,0-38,9	42	27,3	20,6-35,1	7	33,3	15,5-56,9	98	29,4	24,7-34,7	74	69,8	60,0-78,1	316 810	20,5	20,4-20,6
25-29	67	42,4	34,7-50,5	68	44,2	36,2-52,4	4	19,0	6,3-42,6	139	41,7	36,4-47,3	21	19,8	12,9-28,9	565 577	36,6	36,5-36,7
30-34	32	20,3	14,5-27,5	35	22,7	16,5-30,3	10	47,6	26,4-69,7	77	23,1	18,8-28,1	8	7,5	3,6-14,8	473 880	30,7	30,6-30,7
≥35	10	6,3	3,2-11,6	9	5,8	2,9-11,1	0	0,0	0,0-16,1	19	5,7	3,6-8,9	3	2,8	0,7-8,7	189 750	12,3	12,2-12,3
Rodinný stav																		
svobodné	126	79,7	72,5-85,5	123	79,9	72,5-85,7	17	81,0	57,4-93,7	266	79,9	75,1-84,0	87	82,1	73,2-88,6	531 900	34,4	34,3-34,5
vdané	28	17,7	12,3-24,8	18	11,7	7,3-18,1	3	14,3	3,8-27,4	49	14,7	11,2-19,1	10	9,4	4,9-17,1	991 329	64,1	64,0-64,2
neznámo	4	2,5	0,8-6,8	13	8,4	4,8-14,3	1	4,8	0,2-25,9	18	5,4	3,3-8,6	9	8,5	4,2-15,9	22 788	1,5	1,5-1,5
Vzdělání																		
základní	90	57,0	48,9-64,7	63	40,9	33,1-49,1	6	28,6	12,2-52,3	159	47,7	42,3-53,3	61	57,5	47,6-67,0	170 782	11,0	11,0-11,1
středoškolské	59	37,3	29,9-45,4	84	54,5	46,3-62,5	11	52,4	30,3-73,6	154	46,2	40,8-51,8	42	39,6	30,4-49,6	1 027 543	66,5	66,4-66,5
vysokoškolské	0	0,0	0,0-2,3	1	0,6	0,0-4,1	3	14,3	3,8-27,4	4	1,2	0,4-3,3	0	0,0	0,0-3,4	270 757	17,5	17,5-17,6
neznámo	9	5,7	2,8-10,9	6	3,9	1,6-8,7	1	4,8	0,2-25,9	16	4,8	2,9-7,8	3	2,8	0,7-8,7	76 935	5,0	4,9-5,0

Pokračování

	Ženy v substituční léčbě během těhotenství užívaly												Kontrolní skupina			Obecná populace		
	metadon			buprenorfin			buprenorfin s naloxonem			substituční léčba (SL)			ženy hospitalizované pro základní nebo sekundární dg. F11 během těhotenství a nebyly v substituční léčbě					
	(M)			(B)			(BN)			celkem								
	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI	n	%	95 % CI
Zaměstnání																		
nezaměstnané	143	90,5	84,6-94,4	117	76,0	68,3-82,3	14	66,7	43,1-84,5	274	82,3	77,7-86,1	96	90,6	82,9-95,1	-	x	x
zaměstnané	11	7,0	3,7-12,4	12	7,8	4,3-13,5	2	9,5	1,7-31,8	25	7,5	5,0-11,0	10	9,4	4,9-17,1	-	x	x
neznámo	4	2,5	0,8-6,8	25	16,2	11,0-23,2	5	23,8	9,1-47,6	34	10,2	7,3-14,1	0	0,0	0,0-3,4	-	x	x
Užívání návykových látek během těhotenství																		
alkohol	8	5,1	2,4-10,1	9	5,8	2,9-11,1	0	0,0	0,0-16,1	17	5,1	3,1-8,2	6	5,7	2,3-12,4	2 042	0,1	0,1-0,1
kouření	64	40,5	32,9-48,6	60	39,0	31,3-47,2	12	57,1	34,4-77,4	136	40,8	35,5-46,3	43	40,6	31,3-50,6	96 676	6,3	6,2-6,3
nelegální drogy	58	36,7	29,3-44,8	63	40,9	33,1-49,1	8	38,1	19,0-61,3	129	38,7	33,5-44,2	43	40,6	31,3-50,6	3 278	0,2	0,2-0,2
Četnost těhotenství																		
jednočetná těhotenství	152	96,2	91,5-98,4	152	98,7	94,9-99,8	20	95,2	74,1-99,8	324	97,3	94,8-98,7	106	100,0	96,6-100,0	1 517 731	98,2	98,1-98,2
vícečetná těhotenství	6	3,8	1,6-8,5	2	1,3	0,2-5,1	1	4,8	0,2-25,9	9	2,7	1,3-5,2	0	0,0	0,0-3,4	28 286	1,8	1,8-1,9

3.3.1.1 Shrnutí socioekonomických charakteristik těhotných žen

Nejvyšší podíl žen užívajících návykové látky během těhotenství byl ve věku do 24 let. U uživatelů nelegálních návykových látek byl velký podíl svobodných žen s nižším, převážně základním či středoškolským vzděláním. Čtvrtina žen sledovaných skupin, které v těhotenství užívaly návykové látky, měla někdy v životě vyvolaný potrat. Kromě základní drogy bylo u poměrně vysokého podílu těhotných žen ve sledovaných skupinách formou selfreportu evidováno užívání tabáku. Při srovnání mezi skupinami návykových látek se ukázalo, že těhotné ženy užívající nelegální drogy jsou mladší, častěji nesezdané, s nižším vzděláním, vyšší mírou potratů, vyšší mírou kouření, nižší mírou prenatální péče než ženy užívající alkohol nebo sedativa a hypnotika.

Charakteristiky žen v opiátové substituční léčbě a jejich zdravotní stav při porodu byly srovnatelné se skupinou uživatelů opioidů (tj. nelegálních opioidů, buprenorfinu z černého trhu) mimo substituční léčbu a rovněž se skupinami uživatelů jiných nelegálních drog.

Ženy v obecné populaci vykazovaly lepší socioekonomické výsledky než ženy užívající návykové látky během těhotenství. Tyto ženy měly statisticky významně vyšší věk, častěji byly vdané, měly vyšší vzdělání, méně kouřily a užívaly nelegální drogy.

3.3.2 Růstové a zdravotní ukazatele novorozenců

Nejnižší počet týdnů **gestačního stáří** měly děti žen užívajících během těhotenství kanabinoidy a těkavé látky (37,8 týdne), nejdelší gestační stáří měly děti žen užívajících kokain (38,8 týdne). Děti žen v obecné populaci se rodily v průměru ve 39,2 týdnu těhotenství (Tabulka 6). Při porovnání gestačního stáří dětí exponovaných jednotlivým drogám s dětmi v obecné populaci byly rozdíly u většiny skupin látek statisticky významné, a to i po adjustaci (Tabulka 7). Pouze u dětí vystavených v těhotenství kokainu a halucinogenům nebyl rozdíl v gestačním stáří statisticky významný. Při porovnání dětí žen užívajících metamfetamin s dětmi exponovanými opioidům nebyl zjištěn žádný statisticky významný rozdíl v gestačním stáří novorozenců, a to ani po adjustaci.

Porodní hmotnost novorozenců vystavených návykovým látkám se pohybovala v průměru od necelých 3 000 g u novorozenců žen užívajících těkavé látky, kanabinoidy či opioidy do 3 210 g u novorozenců vystavených sedativům a hypnotikům. Novorozenci v obecné populaci vážili při narození v průměru 3 394 g. Při porovnání porodní hmotnosti novorozenců vystavených jednotlivým návykovým látkám s novorozenci v obecné populaci byly rozdíly před adjustací u všech sledovaných skupin statisticky významné. Po adjustaci nebyly rozdíly statisticky významné u novorozenců vystavených kokainu a halucinogenům. U porodní váhy byl rozdíl mezi novorozenci vystavenými metamfetaminu a novorozenci vystavenými opioidům statisticky významný i po adjustaci.

Porodní délka se pohybovala od 48,1 cm u novorozenců vystavených v těhotenství kanabinoidům do 49,0 cm u novorozenců vystavených sedativům a hypnotikům. Novorozenci v obecné populaci měřili v průměru 50,0 cm. Rozdíl mezi novorozenci ve sledovaných skupinách a novorozenci v obecné populaci byl statisticky významný u všech skupin pouze před adjustací. Po adjustaci nebyl rozdíl v porodní délce statisticky významný u novorozenců

vystavených kokainu, halucinogenům a těkavým látkám. Při porovnání novorozenců vystavených metamfetaminu s dětmi vystavenými opioidům byl rozdíl statisticky významný také po adjustaci.

Ze sledovaných skupin měli v průměru nejmenší **obvod hlavičky** novorozenci vystavení v těhotenství kokainu (33,3 cm), největší měli novorozenci vystavení sedativům a hypnotikům (34,2 cm). Novorozenci v obecné populaci měli v průměru obvod hlavičky 34,4 cm. Statisticky významné rozdíly v obvodu hlavy mezi novorozenci ve sledovaných skupinách v porovnání s novorozenci v obecné populaci byly i po adjustaci u novorozenců vystavených alkoholu, opioidům, tabáku či více látkám (tzv. polydrug). Bez statistické významnosti bylo porovnání novorozenců vystavených sedativům či hypnotikům a halucinogenům, u ostatních látek byl rozdíl statisticky významný pouze před adjustací. Rozdíl v obvodu hlavičky novorozenců vystavených metamfetaminu a novorozenců vystavených opioidům nebyl statisticky významný.

U sledovaných skupin byl nejnižší podíl novorozenců **předčasně narozených** (tj. před 37. týdnem) u novorozenců vystavených během těhotenství kokainu (11 %), nejvyšší podíl byl u novorozenců vystavených kanabinoidům (23 %). V obecné populaci bylo necelých 6 % novorozenců předčasně narozených. Rozdíl při porovnání podílu předčasně narozených dětí ve sledovaných skupinách s novorozenci v obecné populaci nebyl statisticky významný u novorozenců vystavených kokainu a těkavým látkám. Statisticky významný rozdíl byl i po adjustaci pouze u novorozenců vystavených alkoholu, tabáku či více látkám. U ostatních sledovaných skupin byly výsledky statisticky významné pouze před adjustací. Při porovnání novorozenců vystavených stimulanty s novorozenci vystavenými opioidům nebyl rozdíl mezi těmito skupinami statisticky významný.

Nejnižší podíl novorozenců, kteří vyhovovali kritériím **SGA** (malý novorozenec pro daný gestační věk) bylo mezi novorozenci vystavenými kokainu či sedativům a hypnotikům (shodně 7 %). Nejvíce dětí splňujících kritéria SGA bylo u novorozenců vystavených těkavým látkám, a to více než 17 %. V obecné populaci bylo malých novorozenců pro daný gestační věk necelá

4 %. Bez statistické významnosti byl rozdíl mezi novorozenci ve sledovaných skupinách v porovnání s dětmi v obecné populaci u novorozenců, kteří byli vystaveni kokainu, rozdíl bez statistické významnosti po adjustování byl u novorozenců vystavených opioidům, metamfetaminu, kanabinoidům, sedativům a hypnotikům, těkavým látkám a více látkám. U novorozenců vystavených alkoholu a tabáku byly rozdíly statisticky významné i po adjustaci. Rozdíl mezi novorozenci žen užívajících v těhotenství metamfetamin a novorozenci žen užívajících opioidy nebyl statisticky významný.

Apgarové skóre po 5. minutě bylo u novorozenců vystavených během těhotenství návykovým látkám nižší než 7 bodů u přibližně 3,5 % novorozenců, v obecné populaci mělo Apgarové skóre menší než 7 bodů pouze 1,0 % novorozenců. U většiny sledovaných skupin novorozenců žen užívajících v těhotenství návykové látky v porovnání s novorozenci v obecné populaci nebyly rozdíly po adjustování statisticky významné. Pouze u novorozenců vystavených alkoholu a tabáku byly rozdíly v porovnání s novorozenci v obecné populaci statisticky významné. Při porovnání novorozenců vystavených metamfetaminu v porovnání s novorozenci vystavenými opioidům nebyl rozdíl statisticky významný.

Apgarové skóre po 10. minutě bylo nižší než 7 bodů u přibližně 2 % novorozenců vystavených během těhotenství návykovým látkám, u novorozenců v obecné populaci bylo Apgarové skóre nižší než 7 bodů pouze 0,4 %. Statisticky významný rozdíl byl pouze mezi novorozenci rodiček užívajících alkohol nebo tabák v porovnání s novorozenci v obecné populaci. U ostatních sledovaných skupin novorozenců nebyl rozdíl mezi skupinami a novorozenci v obecné populaci po adjustaci statisticky významný. Také u tohoto ukazatele nebyl rozdíl statisticky významný při porovnání novorozenců vystavených metamfetaminu v porovnání s novorozenci vystavenými opioidům.

Podíl **vrozených vad** zjištěných během pobytu v porodnici byl nejvyšší u novorozenců rodiček užívajících kanabinoidy (10,6 %) a těkavé látky (8,7 %). U ostatních návykových látek byl podíl mezi 3–4 %, u metamfetaminu a opioidů byl podíl o něco vyšší, a to 5,0 %, resp. 4,8 %.

U novorozenců v obecné populaci byly vrozené vady zjištěny u 3,3 % novorozenců. Při porovnání s novorozenci v obecné populaci byl statisticky významný rozdíl zjištěn pouze u novorozenců vystavených kanabinoidům. Rozdíl nebyl statisticky významný ani při porovnání novorozenců vystavených metamfetaminu v porovnání s novorozenci vystavenými opioidům.

Podrobné informace o stavu novorozenců žen užívajících návykové látky během těhotenství uvádí Tabulka 6 a výsledky lineární a binární logistické regresní analýzy stavu těchto novorozenců uvádí Tabulka 7.

Tabulka 6. Stav novorozenců žen, které užívaly návykové látky během těhotenství a novorozenců v obecné populaci

	Alkohol		Kanabinoidy		Sedativa a hypnotika		Kokain	
Celkem	377		67		212		28	
Gestační stáří^a (týdny), průměr (SD)	38,5	2,9	37,8	2,7	38,6	2,4	38,8	1,6
Porodní hmotnost^b (g), průměr (SD)	3 152	483	2 975	423	3 210	455	3 064	486
Porodní délka^b (cm), průměr (SD)	49,0	2,5	48,1	2,1	49	2	48,3	2,2
Obvod hlavy^b (cm), průměr (SD)	33,8	1,4	33,7	1,4	34,2	1,4	33,3	1,9
Císařský řez^a								
plánovaný, n (%; CI)	30	(8,0; 5,5-11,3)	2	(3,0; 0,5-11,5)	64	(30,3; 24,3-37,1)	5	(17,9; 6,8-38,6)
akutní, n (%; CI)	58	(15,5; 12,0-19,6)	11	(16,7; 9,0-28,3)	19	(9,0; 5,7-13,9)	0	(0,0; 0,0-12,3)
Mrtvě narozené dítě, n (%; CI)	2	(0,5; 0,1-2,1)	1	(1,5; 0,1-9,1)	1	(0,5; 0,0-3,0)	0	(0,0; 0,0-12,3)
Předčasně narození^a, n (%; CI)	56	(14,9; 11,6-19,0)	15	(22,7; 13,7-35,0)	23	(10,9; 7,2-16,1)	3	(10,7; 2,8-29,4)
SGA^a, n (%; CI)	47	(12,5; 9,4-16,4)	8	(12,1; 5,7-23,0)	15	(7,1; 4,2-11,7)	2	(7,1; 1,2-25,0)
Apgarové skóre <7 v 5. minutě								
ano, n (%; CI)	13	(3,5; 1,9-6,0)	2	(3,0; 0,5-11,5)	1	(0,5; 0,0-3,0)	1	(3,6; 0,2-20,2)
ne, n (%; CI)	360	(96,5; 94,0-98,1)	64	(97,0; 88,5-99,5)	208	(99,5; 97,0-100,0)	27	(96,4; 79,8-99,8)
Apgarové skóre <7 v 10. minutě								
ano, n (%; CI)	7	(1,9; 0,8-4,0)	0	(0,0; 0,0-5,4)	1	(0,5; 0,0-3,0)	1	(3,6; 0,2-20,2)
ne, n (%; CI)	366	(97,6; 95,3-98,8)	66	(100,0; 94,6-100,0)	208	(98,6; 95,6-99,6)	27	(96,4; 79,8-99,8)
Vrozené vady^a								
ano, n (%; CI)	15	(4,0; 2,4-6,7)	7	(10,6; 4,7-21,2)	8	(3,8; 1,8-7,7)	0	(0,0; 0,0-12,3)
ne, n (%; CI)	358	(96,0; 93,3-97,6)	59	(89,4; 78,8-95,3)	201	(96,2; 92,3-98,2)	28	(100,0; 87,7-100,0)

Pokračování

	Halucinogeny		Tabák		Těkavé látky		Polydrug	
Celkem	29		2 631		23		498	
Gestační stáří^a (týdny), průměr (SD)	38,5	2,9	38,5	2,3	37,8	3,2	38,0	2,7
Porodní hmotnost^b (g), průměr (SD)	3 120	219	3 115	477	2 954	520	3 058	487
Porodní délka^b (cm), průměr (SD)	48,7	1,4	48,6	2,3	48,5	2,6	48,3	2,4
Obvod hlavy^b (cm), průměr (SD)	34	0,8	33,8	1,6	33,4	1,4	33,5	1,5
Císařský řez^a								
plánovaný, n (%; CI)	3	(10,7; 2,8-29,4)	138	(5,3; 4,5-6,2)	1	(4,3; 0,2-24,0)	27	(5,5; 3,7-8,0)
akutní, n (%; CI)	2	(7,1; 1,2-25,0)	260	(9,9; 8,8-11,2)	4	(17,4; 5,7-39,5)	50	(10,2; 7,7-13,3)
Mrtvě narozené dítě, n (%; CI)	1	(3,4; 0,2-19,6)	16	(0,6; 0,4-1,0)	0	(0,0; 0,0-14,8)	5	(1,0; 0,4-2,5)
Předčasně narození^a, n (%; CI)	6	(21,4; 9,0-41,5)	323	(12,4; 11,1-13,7)	3	(13,0; 3,4-34,7)	110	(22,4; 18,8-26,4)
SGA^a, n (%; CI)	0	(0,0; 0,0-12,3)	289	(11,1; 9,9-12,3)	4	(17,4; 5,7-39,5)	60	(12,2; 9,5-15,5)
Apgarové skóre <7 v 5. minutě								
ano, n (%; CI)	1	(3,6; 0,2-20,2)	56	(2,1; 1,6-2,8)	1	(4,3; 0,2-24,0)	15	(3,0; 1,8-5,1)
ne, n (%; CI)	27	(96,4; 79,8-99,8)	2 554	(97,9; 97,2-98,4)	22	(95,7; 76,0-99,8)	477	(97,0; 94,9-98,2)
Apgarové skóre <7 v 10. minutě								
ano, n (%; CI)	1	(3,6; 0,2-20,2)	35	(1,3; 0,9-1,9)	1	(4,3; 0,2-24,0)	9	(1,8; 0,9-3,6)
ne, n (%; CI)	27	(96,4; 79,8-99,8)	2 575	(98,5; 97,9-98,9)	22	(95,7; 76,0-99,8)	483	(98,2; 96,4-99,1)
Vrozené vady^a								
ano, n (%; CI)	1	(3,6; 0,2-20,2)	99	(3,8; 3,1-4,6)	2	(8,7; 1,5-29,5)	16	(3,3; 1,9-5,3)
ne, n (%; CI)	27	(96,4; 79,8-99,8)	2 512	(96,2; 95,4-96,9)	21	(91,3; 70,5-98,5)	476	(96,7; 94,7-98,1)

Pokračování

	Metamfetamin		Opioidy		Obecná populace	
Celkem	255		195		1 483 626	
Gestační stáří^a (týdny), průměr (SD)	38,3	9,8	37,9	3,0	39,2	1,8
Porodní hmotnost^b (g), průměr (SD)	3 106	451	2 995	439	3 394	452
Porodní délka^b (cm), průměr (SD)	48,7	2,2	48,2	2,7	50,0	2,1
Obvod hlavy^b (cm), průměr (SD)	33,7	1,3	33,5	1,6	34,4	1,5
Císařský řez^a						
plánovaný, n (%; CI)	14	(5,5; 3,2-9,2)	11	(5,8; 3,1-10,4)	103 435	(7,0; 6,9-7,0)
akutní, n (%; CI)	30	(11,8; 8,2-16,5)	21	(11,1; 7,2-16,7)	176 520	(11,9; 11,9-12,0)
Mrtvě narozené dítě, n (%; CI)	0	(0,0; 0,0-1,4)	5	(2,6; 1,0-6,4)	3 385	(0,2; 0,2-0,2)
Předčasně narození^a, n (%; CI)	42	(16,5; 12,3-21,7)	38	(20,1; 14,8-26,7)	86 356	(5,8; 5,8-5,9)
SGA^a, n (%; CI)	31	(12,2; 8,5-17,0)	24	(12,7; 8,5-18,5)	58 253	(3,9; 3,9-1,0)
Apgarové skóre <7 v 5. minutě						
ano, n (%; CI)	5	(2,0; 0,7-4,8)	7	(3,7; 1,6-7,8)	14 450	(1,0; 1,0-1,0)
ne, n (%; CI)	250	(98,0; 95,2-99,3)	182	(96,3; 92,2-98,4)	1 464 845	(99,0; 98,9-99,0)
Apgarové skóre <7 v 10. minutě						
ano, n (%; CI)	1	(0,4; 0,0-2,5)	4	(2,1; 0,7-5,7)	6 291	(0,4; 0,4-0,4)
ne, n (%; CI)	254	(99,6; 97,5-100,0)	185	(97,9; 94,3-99,3)	1 473 004	(99,5; 99,5-99,5)
Vrozené vady^a						
ano, n (%; CI)	13	(5,0; 2,8-8,6)	9	(4,8; 2,3-9,1)	49 297	(3,3; 3,3-3,4)
ne, n (%; CI)	248	(95,0; 91,4- 97,2)	180	(95,2; 90,9-97,7)	1 430 055	(96,6; 96,6-96,6)

^a jednočetné těhotenství a živě narozený novorozenec

^b jednočetné těhotenství a gestační věk ≥ 37 týdnů

Tabulka 7. Regresní analýza porovnávající stav novorozenců žen, které užívaly návykové látky během těhotenství a novorozenců v obecné populaci

	Alkohol vs OP (ref.)			Kanabinoidy vs OP (ref.)			Sedativa a hypnotika vs OP (ref.)			Kokain vs OP (ref.)		
	b ^a	95 % CI	p-value	b	95 % CI	p-value	b	95 % CI	p-value	b	95 % CI	p-value
Gestační stáří^c (týdny)												
nekontrolováno	-0,6	-0,8--0,4	<0,001	-1,3	-1,8--0,9	<0,001	-0,5	-0,8--0,3	<0,001	-0,4	-1,2-0,4	0,318
kontrolováno	-0,2	-0,4-0,0	0,062	-0,4	-0,9--0,0	0,044	-0,4	-0,6--0,1	0,003	0,1	-0,7-0,8	0,874
Porodní hmotnost^d (g)												
nekontrolováno	-242,2	-293,7--190,6	<0,001	-421,0	-548,0--294,6	<0,001	-189,3	-255,6--123,1	<0,001	-207,2	-410,7--3,7	0,046
kontrolováno	-123,8	-174,2--73,4	<0,001	-166,4	-290,6--42,2	0,009	-117,7	-182,5--53,0	<0,001	-22,9	-221,6-175,8	0,821
Porodní délka^d (cm)												
nekontrolováno	-1,0	-1,3--0,8	<0,001	-1,9	-2,5--1,4	<0,001	-1,0	-1,3--0,7	<0,001	-1,1	-2,0--0,2	0,018
kontrolováno	-0,5	-0,7--0,3	<0,001	-0,9	-1,4--0,3	0,003	-0,7	-1,0--0,4	<0,001	-0,3	-1,2-0,6	0,512
Obvod hlavy^d (cm)												
nekontrolováno	-0,5	-0,7--0,4	<0,001	-0,7	-1,1--0,3	<0,001	-0,2	-0,4-0,0	0,107	-0,9	-1,6--0,3	0,008
kontrolováno	-0,2	-0,4--0,1	0,007	-0,1	-0,5-0,3	0,782	0,0	-2,1-2,2	0,979	-0,5	-1,2-0,2	0,163
	OR^b	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value
Předčasně narození^c												
nekontrolováno	2,8	2,1-3,7	<0,001	4,7	2,7-8,4	<0,001	2,0	1,3-3,0	0,002	1,9	0,6-6,4	0,279
kontrolováno	1,4	1,0-1,9	0,048	1,7	0,9-3,1	0,109	1,4	0,8-2,2	0,205	0,7	0,2-2,4	0,536
SGA^c												
nekontrolováno	3,5	2,6-4,7	<0,001	3,4	1,6-7,1	0,001	1,9	1,1-3,2	0,002	1,9	0,5-7,9	0,391
kontrolováno	1,9	1,4-2,6	<0,001	1,0	0,5-2,2	0,940	1,2	0,7-2,0	0,581	0,7	0,2-3,2	0,688
Apgarové skóre <7 v 5. minutě^c												
nekontrolováno	3,7	2,1-6,4	<0,001	3,2	0,8-12,9	0,108	0,5	0,1-3,5	0,473	3,7	2,1-6,4	<0,001
kontrolováno	2,3	1,3-4,1	0,003	1,3	0,3-5,4	0,715	0,3	0,0-2,5	0,295	1,8	0,2-13,3	0,582
Apgarové skóre <7 v 10. minutě^c												
nekontrolováno	4,5	2,1-9,5	<0,001	*			1,1	0,2-8,0	0,906	8,7	1,2-63,8	0,034
kontrolováno	2,4	1,1-5,2	0,022	*			0,7	0,1-5,3	0,757	3,5	0,5-26,7	0,231
Vrozené vady^c												
nekontrolováno	1,2	0,7-2,0	0,471	3,4	1,6-7,5	0,002	1,1	0,6-2,3	0,709	*		
kontrolováno	1,1	0,7-1,9	0,710	2,9	1,3-6,4	0,007	1,1	0,5-2,2	0,835	*		

Pokračování

	Halucinogeny vs OP (ref.)			Tabák vs OP (ref.)			Těkavé látky vs OP (ref.)			Polydrug vs OP (ref.)		
	b	95 % CI	p-value	b	95 % CI	p-value	b	95 % CI	p-value	b	95 % CI	p-value
Gestační stáří^c (týdny)												
nekontrolováno	-0,6	-1,4-0,2	0,132	-0,6	-0,7--0,6	<0,001	-1,5	-2,3--0,8	<0,001	-1,2	-1,5--1,1	<0,001
kontrolováno	0,1	-0,7-0,9	0,793	-0,3	-0,3--0,2	<0,001	-0,8	-1,6--0,1	0,022	-0,3	-0,5--0,1	<0,001
Porodní hmotnost^d (g)												
nekontrolováno	-268,4	-490,1--46,7	0,018	-282,2	-302,7--261,7	<0,001	-480,4	-683,8--276,9	<0,001	-349,7	-398,5--301	<0,001
kontrolováno	-72,6	-289,3-144,0	0,511	-132,9	-153,0--112,9	<0,001	-271,6	-470,3--72,8	0,007	-107,9	-155,6--60,2	<0,001
Porodní délka^d (cm)												
nekontrolováno	-1,4	-2,4--0,4	0,007	-1,4	-1,5--1,3	<0,001	-1,6	-2,6--0,7	0,001	-1,8	-2,0--1,5	<0,001
kontrolováno	-0,5	-1,5-0,5	0,286	-0,7	-0,8--0,7	<0,001	-0,7	-1,7-0,2	0,107	-0,7	-0,9--0,5	<0,001
Obvod hlavy^d (cm)												
nekontrolováno	-0,3	-1,2-0,5	0,410	-0,4	-0,4--0,3	<0,001	-1,0	-1,7--0,3	0,006	-9,0	-10,8--7,2	<0,001
kontrolováno	0,4	-7,8-8,8	0,931	-0,3	-0,3--0,2	<0,001	-0,5	-1,2-0,2	0,142	-3,0	-4,8--1,3	0,001
	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value
Předčasně narození^c												
nekontrolováno	4,4	1,8-10,9	0,001	2,3	2,0-2,5	<0,001	2,4	0,7-8,1	0,153	4,6	3,8-5,7	<0,001
kontrolováno	2,0	0,7-5,2	0,180	1,2	1,0-1,3	0,011	0,8	0,2-3,1	0,804	1,6	1,2-2,0	<0,001
SGA^c												
nekontrolováno	*			3,0	2,7-3,4	<0,001	5,1	1,7-15,1	0,003	3,4	2,6-4,4	<0,001
kontrolováno	*			1,8	1,6-2,0	<0,001	2,1	0,7-6,3	0,204	1,2	0,9-1,5	0,315
Apgarové skóre <7 v 5. minutě^c												
nekontrolováno	3,8	0,5-27,6	0,194	2,2	1,7-2,9	<0,001	4,6	0,6-34,2	0,135	3,2	1,9-5,3	<0,001
kontrolováno	1,8	0,2-13,2	0,585	1,4	1,1-1,8	0,019	2,7	0,4-21,0	0,332	1,3	0,8-2,2	0,322
Apgarové skóre <7 v 10. minutě^c												
nekontrolováno	8,7	1,2-63,8	0,034	3,2	2,3-4,4	<0,001	10,6	1,4-79,0	0,021	4,4	2,3-8,4	<0,001
kontrolováno	3,4	0,4-25,7	0,239	1,7	1,2-2,5	0,001	5,4	0,7-42,4	0,107	1,4	0,7-2,8	0,309
Vrozené vady^c												
nekontrolováno	1,1	0,1-7,9	0,943	1,1	0,9-1,4	0,195	2,8	0,6-11,8	0,169	1,0	0,6-1,6	0,923
kontrolováno	1,0	0,1-7,3	0,994	1,1	0,9-1,3	0,451	2,4	0,6-10,5	0,227	0,8	0,5-1,4	0,465

Pokračování

	Metamfetamin vs OP (ref.)			Opioidy vs OP (ref.)			Metamfetamin vs opioidy (ref.)		
	b	95 % CI	p-value	b	95 % CI	p-value	b	95 % CI	p-value
Gestační stáří^c (týdny)									
nekontrolováno	-0,8	-1,0--0,6	<0,001	-1,2	-1,5--1,0	<0,001	0,4	-0,1-0,9	0,111
kontrolováno	-0,1	-0,3-0,1	0,394	-0,4	-0,7--0,2	0,001	0,3	-0,2-0,8	0,274
Porodní hmotnost^d (g)									
nekontrolováno	-287,4	-349,7--225,0	<0,001	-406,4	-480,5--332,2	<0,001	119,0	21,9-216,1	0,017
kontrolováno	-61,3	-122,2--0,3	0,049	-204,4	-276,9--132,0	<0,001	122,3	26,0-218,5	0,013
Porodní délka^d (cm)									
nekontrolováno	-1,3	-1,6--1,0	<0,001	-1,9	-2,2--1,5	<0,001	0,6	0,1-1,1	0,029
kontrolováno	-0,3	-0,6--0,0	0,035	-1,0	-1,3--0,6	<0,001	0,6	0,0-1,1	0,036
Obvod hlavy^d (cm)									
nekontrolováno	-0,7	-0,9--0,5	<0,001	-0,9	-1,2--0,6	<0,001	0,2	-0,2-0,5	0,281
kontrolováno	-0,2	-0,4-0,1	0,143	-0,4	-0,6--0,1	0,003	0,2	-0,1-5,4	0,229
	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value	OR	95 % CI	p-value
Předčasně narození^c									
nekontrolováno	3,2	2,3-4,4	<0,001	4,0	2,8-5,8	<0,001	0,8	0,5-1,3	0,338
kontrolováno	1,2	0,8-1,7	0,375	1,5	1,0-2,2	0,048	0,8	0,4-1,3	0,304
SGA^c									
nekontrolováno	3,4	2,3-4,9	<0,001	3,5	2,3-5,4	<0,001	1,0	0,5-1,7	0,880
kontrolováno	1,2	0,9-1,8	0,255	1,4	0,9-2,1	0,175	0,9	0,5-1,7	0,837
Apgarové skóre <7 v 5. minutě^c									
nekontrolováno	2,0	0,8-4,9	0,118	3,9	1,8-8,3	<0,001	0,5	0,2-1,7	0,271
kontrolováno	0,9	0,4-2,2	0,852	1,8	0,8-3,8	0,150	0,6	0,2-2,0	0,374
Apgarové skóre <7 v 10. minutě^c									
nekontrolováno	0,9	0,1-6,6	0,935	5,1	1,9-13,6	0,001	0,2	0,0-1,6	0,129
kontrolováno	0,3	0,0-2,4	0,279	1,8	0,7-5,0	0,232	0,1	0,0-1,6	0,110
Vrozené vady^c									
nekontrolováno	1,6	0,9-2,7	0,119	1,4	0,7-9,8	0,283	1,1	0,5-2,6	0,862
kontrolováno	1,3	0,8-2,4	0,294	1,2	0,6-2,4	0,533	1,1	0,4-2,7	0,918

OP – obecná populace

kontrolováno na sociodemografické charakteristiky (věk, rodinný stav, vzdělání) a životní styl (počet kontrolních prohlídek během těhotenství) a užívání dalších látek (alkohol vs OP – kontrolováno na kouření a nelegální drogy; všechny nelegální drogy vs OP – kontrolováno na alkohol a kouření; sedativa či hypnotika vs OP – kontrolováno na alkohol, kouření a nelegální drogy; tabák vs OP – kontrolováno na alkohol a nelegální drogy; těžké látky vs OP – kontrolováno na alkohol, kouření a nelegální drogy)

^a *b* (regresní koeficient) z lineární regresní analýzy pro gestační stáří, porodní váhu, délku a obvod hlavy

^b odds ratio (ORs) z binární logistické regresní analýzy pro SGA, předčasně narozené and Apgarové skóre <7

^c jednočetné těhotenství a živě narozený novorozenec

^d jednočetné těhotenství a gestační věk ≥ 37 týdnů

* žádný případ

Průměrné **gestační stáří** novorozenců **žen v substituční léčbě závislosti na opioidech** bylo 38,4 týdne a u jednotlivých substitučních látek se příliš nelišilo (Tabulka 8). U novorozenců žen v kontrolní skupině bylo gestační stáří stejné jako u sledované populace novorozenců (tj. 38,4 týdne). V obecné populaci bylo gestační stáří novorozenců o téměř jeden týden delší (39,2 týdne).

Porodní váha novorozenců žen v substituční léčbě se u jednotlivých léčivých přípravků lišila. Nejnižší průměrnou porodní váhu měli novorozenci žen užívajících buprenorfin s naloxonem (2 897 g), nejvyšší měli novorozenci žen užívajících samotný buprenorfin (o 218 g více; 3 115 g). Novorozenci žen v substituční léčbě měli téměř stejnou porodní hmotnost (3 056 g) jako novorozenci žen v kontrolní skupině (3 081 g). U novorozenců v obecné populaci byla průměrná porodní váha 3 390 g, tzn. o 334 g vyšší než u novorozenců žen v substituční léčbě.

Průměrná **délka novorozenců** žen v substituční léčbě při narození byla 48,3 cm a rozdíl mezi jednotlivými skupinami (podle užívané substituční látky) byl minimální. Stejnou průměrnou délku měli také novorozenci žen v kontrolní skupině (48,3 cm). Průměrná délka novorozenců v obecné populaci byla 50,0 cm, tj. o 1,7 cm více než u sledované skupiny novorozenců žen v substituční léčbě.

Dalším růstovým parametrem, který se sleduje u novorozenců, je **obvod hlavy**. Průměrný obvod hlavy u novorozenců rodiček v substituční léčbě byl 33,8 cm a téměř stejných hodnot dosahoval obvod hlavy u jednotlivých substitučních látek. O 0,3 cm menší obvod hlavy měli novorozenci žen v kontrolní skupině. Novorozenci v obecné populaci měli obvod hlavy 34,4 cm.

Apgarové skóre po 5. minutě bylo u novorozenců rodiček v substituční léčbě vyšší nebo rovno 7 u téměř 97 %. V kontrolní skupině mělo 98 % novorozenců Apgarové skóre vyšší nebo rovno 7. U novorozenců v obecné populaci bylo pouze 1 % s Apgarové skórem menším než 7.

Apgarové skóre po 10. minutě bylo vyšší nebo rovno 7 u 98 % novorozenců žen v substituční léčbě a podobný podíl byl u všech substituční látek. V kontrolní skupině měli všichni novorozenci skóre nad 7 a pouze 0,4 % novorozenců z obecné populace mělo Apgarové skóre nižší než 7.

Dalším ukazatelem, který vypovídá o riziku užívání návykových látek v těhotenství, je **narození mrtvého dítěte**. Celkem se mezi novorozenci žen v substituční léčbě mrtvě narodily 4 děti (1,2 %), všechny ženám užívajícím v těhotenství metadon. U novorozenců žen, které byly během těhotenství hospitalizovány pro poruchy spojené s užíváním opioidů, se mrtvě narodily 2 děti (1,9 %). V obecné populaci byl velmi nízký podíl mrtvě narozených dětí (0,2 %).

Vrozené vady byly evidovány u 4 % novorozenců žen v substituční léčbě. U novorozenců v kontrolní skupině byl podíl dětí s vrozenou vadou také téměř 4 %. V obecné populaci bylo zaznamenáno více než 3 % novorozenců s vrozenou vadou.

Podrobné informace o stavu novorozenců žen užívajících substituční látky během těhotenství uvádí Tabulka 8.

Tabulka 8. Stav novorozenců žen, které byly v substituční léčbě během těhotenství, novorozenců v kontrolní skupině a obecné populaci

	Ženy v substituční léčbě během těhotenství užívaly				Kontrolní skupina	Obecná populace
	metadon (M)	buprenorfin (B)	buprenorfin s naloxonem (BN)	substituční léčba (SL) celkem	ženy hospitalizované pro základní nebo sekundární dg. F11 během těhotenství a nebyly v substituční léčbě	
Celkem	152	152	20	324	106	1 517 731
Gestační stáří (týdny), průměr (SD) ^a	38,3 (2,63)	38,5 (2,73)	38,5 (1,88)	38,4 (2,63)	38,4 (2,57)	39,2 (1,82)
Porodní hmotnost (g), průměr (SD) ^b	3 017 (476)	3 115 (453)	2 897 (450)	3 056 (469)	3 081 (404)	3 390 (455)
Porodní délka (cm), průměr (SD) ^b	48,1 (2,4)	48,6 (2,3)	47,8 (2,3)	48,3 (2,4)	48,3 (2,4)	50,0 (2,1)
Obvod hlavy (cm), průměr (SD) ^b	33,8 (1,8)	34,0 (1,6)	33,7 (1,7)	33,8 (1,7)	33,5 (1,5)	34,4 (1,5)
Císařský řez						
plánovaný, n (%; CI)	5 (3,3; 1,2-7,9)	10 (6,6;3,4-12,1)	3 (15,0;4,0-38,9)	18 (5,6;3,4-8,8)	5 (4,7;1,7-11,2)	137 446 (9,1;9,0-9,1)
akutní, n (%; CI)	17 (11,2; 6,8-17,6)	22 (14,5;9,5-21,3)	1 (5,0;0,3-26,9)	40 (12,3;9,1-16,5)	11 (10,4;5,5-18,2)	150 066 (9,9;9,8-9,9)
Mrtvě narození, n (%; CI)	4 (2,6;0,8-7,0)	0 (0,0;0,0-2,4)	0 (0,0;0,0-16,8)	4 (1,2;0,4-3,3)	2 (1,9;0,3-7,3)	3 423 (0,2;0,2-0,2)

Pokračování

	Ženy v substituční léčbě během těhotenství užívaly				Kontrolní skupina	Obecná populace
	metadon (M)	buprenorfin (B)	buprenorfin s naloxonem (BN)	substituční léčba (SL) celkem	ženy hospitalizované pro základní nebo sekundární dg. F11 během těhotenství a nebyly v substituční léčbě	
Předčasně narozené dítě^a, n (%; CI)	25 (16,4;11,1-23,5)	25 (16,4;11,1-23,5)	4 (20,0;6,6-44,3)	54 (16,7;12,9-21,3)	15 (14,2;8,4-22,6)	88 849 (5,9;5,8-5,9)
SGA, n (%; CI)	19 (12,5;7,9-19,1)	21 (13,8;8,9-20,6)	3 (15,0;4,0-38,9)	43 (13,3;9,9-17,6)	10 (9,4; 4,9-17,1)	60 032 (4,0;3,9-4,0)
Apgarové skóre < 7 v 5. minutě^a						
ne, n (%; CI)	143 (94,1;88,7-97,1)	150 (98,7;94,8-99,8)	20 (100,0;83,2-100,0)	313 (96,6;93,8-98,2)	102 (96,2;90,1-98,8)	1 498 264 (98,7;98,7-98,7)
ano, n (%; CI)	5 (3,3; 1,2-7,9)	2 (1,3;0,2-5,2)	0 (0,0;0,0-16,8)	7 (2,2;0,9-4,6)	2 (1,9;0,3-7,3)	14 947 (1,0;1,0-1,0)
Apgarové skóre < 7 v 10. minutě^a						
ne, n (%; CI)	146 (96,1;91,2-98,4)	150 (98,7;94,8-99,8)	20 (100,0; 83,2-100,0)	316 (97,5; 95,0-98,8)	104 (98,1;92,7-99,7)	1 506 676 (99,3;99,3-99,3)
ano, n (%; CI)	2 (1,3;0,2-5,2)	2 (1,3;0,2-5,2)	0 (0,0; 0,0-16,8)	4 (1,2; 0,4-3,3)	0 (0,0;0,0-3,4)	6 535 (0,4;0,4-0,4)
Vrozené vady						
ano, n (%; CI)	6 (3,9;1,6-8,8)	5 (3,3; 1,2-7,9)	2 (10,0; 1,8-33,1)	13 (4,0; 2,2-6,9)	4 (3,8;1,2-9,9)	50 730 (3,3;3,3-3,4)
ne, n (%; CI)	146 (96,1;91,2-98,4)	147 (96,7;92,1-98,8)	18 (90,0; 66,9-98,2)	311 (96,0; 93,1-97,8)	102 (96,2;90,1-98,8)	1 465 967 (96,6;96,6-96,6)
neznámo, n (%; CI)	0 (0,0;0,0-2,4)	0 (0,0;0,0-2,4)	0 (0,0; 0,0-16,8)	0 (0,0; 0,0-1,1)	0 (0,0;0,0-3,4)	1 034 (0,1;0,1-0,1)

^a jednočetné těhotenství a živě narozený novorozenec

^b jednočetné těhotenství a gestační věk ≥ 37 týdnů

Dále byla provedena lineární regresní analýza pro spojité závislé proměnné a binární logistická regresní analýza pro kategorické závislé proměnné. Byly porovnány charakteristiky stavu novorozenců vystavených buprenorfinu s novorozenci vystavenými metadonu, kde skupina novorozenců vystavených metadonu byla referenční skupinou. Dále byli porovnáváni novorozenci vystaveni substitučním látkám s novorozenci v kontrolní skupině, kde novorozenci v kontrolní skupině byli referenční skupinou.

U všech proměnných, kromě SGA, při porovnání novorozenců vystavených buprenorfinu s novorozenci vystavenými metadonu regresní koeficient a odds ratio ukázaly příznivější stav u novorozenců vystavených buprenorfinu, ale tyto výsledky nebyly statisticky významné jak u nekontrolované, tak i u kontrolované analýzy.

U většiny proměnných regresní analýza stavu novorozenců vystavených substitučním látkám s novorozenci v kontrolní skupině ukázala příznivější stav novorozenců v kontrolní skupině, ale ani při tomto porovnání nebyly výsledky statisticky významné.

Podrobné výsledky lineární a binární logistické regresní analýzy uvádí Tabulka 9.

Tabulka 9. Regresní analýza porovnávající stav novorozenců vystavených v těhotenství buprenorfinu s novorozenci vystavenými metadonu a stav novorozenců žen v substituční léčbě s novorozenci v kontrolní skupině

	Buprenorfin vs metadon (ref.)			Substituční léčba celkem vs kontrolní skupina (ref.)		
	<i>b^a</i>	95 % CI	<i>p-value</i>	<i>b</i>	95 % CI	<i>p-value</i>
Gestační stáří^d						
nekontrolováno	0,16	-0,44-0,77	0,597	-0,03	-0,60-0,55	0,928
kontrolováno ^c	0,05	-0,68-0,59	0,889	-0,02	-0,66-0,62	0,958
Porodní hmotnost^e						
nekontrolováno	98,4	-17,2-214,0	0,095	-24,6	-133,9-84,7	0,658
kontrolováno ^c	111,6	-10,5-233,6	0,073	-26,6	-149,1-96,0	0,670
Porodní délka^e						
nekontrolováno	0,47	-0,12-1,06	0,117	0,02	-0,56-0,60	0,935
kontrolováno ^c	0,45	-0,17-1,08	0,155	0,04	-0,61-0,68	0,915
Obvod hlavy^e						
nekontrolováno	0,19	-0,31-0,69	0,458	0,30	-0,16-0,74	0,198
kontrolováno ^c	0,12	-0,41-0,65	0,646	0,23	-0,24-0,70	0,340
	OR^b	95 % CI	<i>p-value</i>	OR	95 % CI	<i>p-value</i>
Předčasně narození^d						
nekontrolováno	0,97	0,53-1,78	0,918	1,21	0,65-2,24	0,557
kontrolováno ^c	0,92	0,48-1,74	0,794	1,25	0,63-2,46	0,522
SGA^d						
nekontrolováno	1,09	0,56-2,12	0,803	1,46	0,71-3,02	0,308
kontrolováno ^c	1,07	0,52-2,21	0,855	1,43	0,64-3,18	0,386
Apgarové skóre < 7 v 5. minutě^d						
nekontrolováno	0,38	0,07-2,00	0,254	1,14	0,23-5,58	0,871
kontrolováno ^c	0,20	0,02-2,13	0,182	0,92	0,16-5,47	0,927

^a *b* (regresní koeficient) z lineární regresní analýzy pro gestační věk, porodní váhu, délku a obvod hlavy

^b odds ratio (OR) z binární logistické regresní analýzy pro SGA, předčasně narozené a Apgarové skóre < 7

^c kontrolováno na věk matky, rodinný stav, vzdělání a kouření během těhotenství

^d jednočetné těhotenství a živě narozený novorozenec

^e jednočetné těhotenství a gestační věk ≥ 37 týdnů

3.3.2.1 Shrnutí růstových a zdravotních ukazatelů novorozenců

Gestační stáří novorozenců žen užívajících návykové látky se pohybovalo od 37,8 týdne u kanabinoidů a těkavých látek do 38,8 týdne u kokainu, průměrná porodní hmotnost se pohybovala od necelých 3 000 g u novorozenců žen užívajících těkavé látky, kanabinoidy a opioidy do 3 210 g u novorozenců vystavených sedativům a hypnotikům, průměrná porodní délka se pohybovala od 48,1 cm u novorozenců vystavených v těhotenství kanabinoidům do 49,0 cm u novorozenců vystavených sedativům a hypnotikům, nejmenší obvod hlavičky měli novorozenci vystavení v těhotenství kokainu (33,3 cm), největší novorozenci vystavení sedativům a hypnotikům (34,2 cm). Nejnižší podíl novorozenců předčasně narozených (před 37. týdnem) byl u novorozenců vystavených během těhotenství kokainu (11 %), nejvyšší podíl byl u novorozenců vystavených kanabinoidům (23 %).

Děti žen užívajících metamfetamin mají ve srovnání s dětmi exponovanými opioidům lepší růstové charakteristiky.

Většina poporodních indikátorů byla příznivější u dětí exponovaných buprenorfinu ve srovnání s dětmi v těhotenství vystavených metadonu, ale rozdíly mezi buprenorfinem a metadonem nebyly statisticky významné.

Děti narozené ženám v obecné populaci měly příznivější porodní ukazatele než děti závislých žen, a to ve všech skupinách návykových látek.

3.3.3 Zdravotní stav v raném dětství

Hospitalizováno bylo celkem 54 % **dětí žen v substituční léčbě** (Tabulka 10). Děti vystavených účinkům metadonu bylo hospitalizováno 61 %, dětí vystavených buprenorfinu bylo hospitalizováno pouze 44 %. Binární logistická regresní analýza ukázala při porovnání počtu hospitalizovaných dětí vystavených metadonu nebo buprenorfinu, že riziko hospitalizace u dětí vystavených buprenorfinu klesá (aOR = 0,6; 95 % CI: 0,3–1,0); kontrola na věk matky, vzdělání a kouření během těhotenství. Děti v kontrolní skupině, tzn. dětí žen užívajících v těhotenství opioidy, které nebyly v substituční léčbě, bylo hospitalizováno 52 % a rozdíl v porovnání se sledovanou skupinou dětí žen v substituční léčbě nebyl statisticky významný. V obecné populaci bylo hospitalizováno během prvních tří let života celkem 36 % dětí a statistickou analýzou bylo zjištěno, že roste riziko hospitalizace dětí žen v substituční léčbě (aOR = 1,6; 95 % CI: 1,2–2,1) v porovnání s dětmi v obecné populaci.

Průměrný počet hospitalizací se ve všech sledovaných skupinách pohyboval kolem 2 hospitalizací na dítě a negativní binominální regresní analýza prokázala, že rozdíly mezi skupinami nebyly statisticky významné.

Průměrná délka hospitalizace byla ve skupině dětí žen v substituční léčbě více než 17 dní. Statisticky významně vyšší byla u dětí vystavených metadonu (více než 20 dní) než u dětí vystavených buprenorfinu (o 8 dní méně). U dětí v kontrolní skupině byla průměrná délka hospitalizace sice kratší než u sledované skupiny (více než 14 dní), ale rozdíl mezi skupinami nebyl statisticky významný. Děti z obecné populace strávily v nemocnici v průměru necelých 9 dní a při porovnání se sledovanou skupinou dětí žen v substituční léčbě byl rozdíl v délce hospitalizace u těchto dvou skupin statisticky významný.

Děti ve sledované skupině měly v hlášení hospitalizace vykázány v průměru téměř čtyři různé **diagnózy**, a to téměř stejně jak u dětí vystavených metadonu (4,0 diagnózy), tak i u dětí vystavených buprenorfinu s/bez naloxonu (3,7); rozdíl nebyl statisticky významný. U dětí v kontrolní skupině byl počet vykázáných diagnóz v průměru více než 4 a při porovnání se

sledovanou skupinou dětí žen v substituční léčbě nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly. V průměru tři diagnózy měly vykazány děti v obecné populaci. Při porovnání se skupinou dětí žen v substituční léčbě byl zjištěn statisticky významný rozdíl v počtu vykázaných diagnóz u těchto dětí.

Podrobné informace o základních ukazatelích a regresní analýze hospitalizace dětí do tří let věku uvádí Tabulka 10.

Tabulka 10. Základní ukazatelé a regresní analýza hospitalizace dětí (0-3 let) žen v substituční léčbě, dětí v kontrolní skupině a obecné populaci

	Metadon	Buprenorfin ^a	Buprenorfin vs metadon	Substituční léčba celkem (SL)	Kontrolní skupina (KS)	SL vs KS	Obecná populace (OP)	SL vs OP
Počet dětí, které dosáhly věku 3 let, n	127	91		218	85		1 238 452	
			<i>OR^b</i> (95 % CI)			<i>OR^b</i> (95 % CI)		<i>OR^b</i> (95 % CI)
Počet hospitalizovaných dětí, n (% , CI)	78 (61,4; 52,3-69,8)	40 (44,0; 33,7-54,3)	0,5 (0,3-0,9)	118 (54,1; 47,3-60,1)	44 (51,8; 40,7-62,6)	1,1 (0,7-1,8)	442 862 (35,8; 35,7-35,8)	2,1 (1,6-2,8)
			adj^c 0,6 (0,3-1,0)			adj^c 1,2 (0,7-2,1)		adj^c 1,6 (1,2-2,1)
			<i>p^d</i>			<i>p^d</i>		<i>p^d</i>
Počet hospitalizací, průměr, medián, IQR	2,1; 2,0; 1,0-3,0	1,9; 2,0; 1,0-2,0	0,497	2,0; 2,0; 1,0-2,3	2,2; 2,0; 1,0-2,8	0,400	1,8; 1,0; 1,0-2,0	0,100
Ošetrovací doba, průměr, medián, IQR	20,2; 11,0; 4,8-27,3	12,0; 6,5; 3,0-15,8	0,008	17,4; 10,0; 4,0-21,0	14,4; 7,7; 4,0-16,5	0,297	8,6; 4,0; 2,0-9,0	<0,001
Počet všech hospitalizačních diagnóz, průměr, medián, IQR	4,0; 3,0; 2,0-5,0	3,7; 3,0; 2,0-4,0	0,496	3,9; 3,0; 2,0-5,0	4,1; 3,0; 2,0-5,0	0,672	3,0; 2,0; 1,0-4,0	<0,001

Pozn.: vyloučeny diagnózy Z37 a Z38 podle MKN-10 a hospitalizace související s narozením

^a buprenorfin (n=82) a buprenorfin s naloxonem (n=9)

^b odds ratios (ORs) z binární logistické regresní analýzy dětí, které byly hospitalizovány

^c kontrolováno na věk matky, vzdělání a kouření během těhotenství

^d p-value negativní binominální regresní analýzy

IQR – mezikvartilové rozpětí

CI – interval spolehlivosti

Další zpracování se týkalo analýzy nemocnosti podle jednotlivých kapitol MKN-10 (Tabulka 11). Do prezentace výsledků nebyly zahrnuty všechny kapitoly, ale pouze ty s vyšší četností výskytu u hospitalizovaných dětí.

Nejvíce hospitalizací dětí do věku tří let bylo u nemocí dýchací soustavy (kapitola X., MKN-10), a to více než 24 % (53 hospitalizací) u dětí žen v substituční léčbě, 27 % (23 hospitalizací) u dětí v kontrolní skupině a více než 16 % (201 825 hospitalizací) u dětí v obecné populaci. Druhou nejčetnější skupinou byly nemoci infekční a parazitární (kapitola I., MKN-10). Pro tyto nemoci bylo hospitalizováno téměř 22 % dětí žen v substituční léčbě, méně než 17 % dětí v kontrolní skupině a 9 % dětí v obecné populaci.

Dále se u hospitalizací vyskytovaly nemoci z kapitoly XVIII. („Příznaky, znaky a abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde“) a kapitoly XVI. („Některé stavy vzniklé v perinatálním období“). Podíl dětí s těmito skupinami diagnóz byl u dětí žen v substituční léčbě 18 % resp. 15 %, u dětí v kontrolní skupině 11 % resp. 13 % a u dětí v obecné populaci 10 % resp. 3 %.

Logistická regresní analýza neukázala žádné statisticky významné rozdíly rizika hospitalizace pro sledované skupiny nemocí u dětí vystavených účinkům metadonu a dětí vystavených buprenorfinu bez/s naloxonem během těhotenství. Pouze u kapitoly XVI. („Některé stavy vzniklé v perinatálním období“) byl statisticky významný rozdíl mezi těmito skupinami dětí, kde na tom byly lépe děti žen užívajících buprenorfin. Dále logistická regresní analýza neukázala žádné statisticky významné rozdíly rizika hospitalizace dětí žen v substituční léčbě a kontrolní skupině u vybraných skupin nemocí.

Při porovnání sledované skupiny dětí s dětmi v obecné populaci bylo zjištěno u většiny kapitol MKN-10 statisticky významně vyšší riziko u dětí žen v substituční léčbě. Pokud byl rozdíl u dané kapitoly MKN-10 u nekontrolovaného odds ratio (OR) statisticky významný, pak byla provedena logistická regresní analýza kontrolovaná na věk rodičky, vzdělání a kouření během

těhotenství. Rostoucí riziko hospitalizace dětí žen v substituční léčbě bylo zjištěno u nemocí infekčních a parazitárních (aOR = 2,0; 95 % CI: 1,4–2,7), nemocí trávicí soustavy (aOR = 1,7; 95 % CI: 1,2–2,6), nemocí kůže a podkožního vaziva (aOR = 1,9; 95 % CI: 1,2–3,2), u stavů vzniklých v perinatálním období (aOR = 4,6; 95 % CI: 3,1–6,7) a u příznaků, znaků a abnormálních klinických a laboratorních nálezů (aOR = 1,5; 95 % CI: 1,1–2,1).

Podrobné informace o analýze nemocnosti dětí do věku tří let ve sledovaných skupinách uvádí Tabulka 11.

Tabulka 11. Regresní analýza porovnávající hospitalizace dětí žen v substituční léčbě, dětí v kontrolní skupině a obecné populaci podle vybraných kapitol MKN-10

Kapitoly MKN-10	Metadon	Buprenorfin	Buprenorfin vs metadon (ref.)	SL	KS	SL vs KS (ref.)	OP	SL vs OP (ref.)	
	n (%)	n (%)	OR unadj (95 % CI)	n (%)	n (%)	OR unadj (95 % CI)	n (%)	OR unadj (95 % CI)	OR adj ^a (95 % CI)
I. Některé infekční a parazitární nemoci (A00-B99)	31 (24,4)	16 (17,6)	0,7 (0,3-1,3)	47 (21,6)	14 (16,5)	1,4 (0,7-2,7)	110 383 (8,9)	2,8 (2,0-3,9)	2,0 (1,4-2,7)
III. Nemoci krve, krvetvorných orgánů a některé poruchy týkající se mechanismu imunity (D50-D89)	7 (5,5)	6 (6,6)	1,2 (0,4-3,7)	13 (6,0)	5 (5,9)	1,0 (0,4-2,9)	34 680 (2,8)	2,2 (1,3-3,9)	1,4 (0,8-2,4)
IV. Nemoci endokrinní, výživy a přeměny látek (E00-E90)	4 (3,1)	3 (3,3)	1,0 (0,2-4,8)	7 (3,2)	5 (5,9)	0,5 (0,2-1,7)	50 140 (4,0)	0,8 (0,4-1,7)	^b
VII. Nemoci oka a očních adnex (H00-H59)	6 (4,7)	1 (1,1)	0,2 (0,0-2,9)	7 (3,2)	2 (2,4)	1,4 (0,3-6,8)	18 013 (1,5)	2,2 (1,1-4,8)	1,6 (0,7-3,3)
VIII. Nemoci ucha a bradavkového výběžku (H60-H95)	8 (6,3)	0 (0,0)	^d	8 (3,7)	7 (8,2)	0,4 (0,2-1,2)	27 323 (2,2)	1,7 (0,8-3,3)	^b
X. Nemoci dýchací soustavy (J00-J99)	35 (27,6)	18 (19,8)	0,6 (0,3-1,2)	53 (24,3)	23 (27,1)	0,9 (0,5-1,5)	201 825 (16,3)	1,7 (1,2-2,2)	1,1 (0,8-1,5)
XI. Nemoci trávicí soustavy (K00-K93)	17 (13,4)	13 (14,3)	1,1 (0,5-2,3)	30 (13,8)	10 (11,8)	1,2 (0,6-2,6)	77 917 (6,3)	2,4 (1,6-3,5)	1,7 (1,2-2,6)
XII. Nemoci kůže a podkožního vaziva (L00-L99)	12 (9,4)	6 (6,6)	0,7 (0,2-1,9)	(8,3)	4 (4,7)	1,8 (0,6-5,6)	35 017 (2,8)	3,1 (1,9-5,0)	1,9 (1,2-3,2)
XIV. Nemoci močové a pohlavní soustavy (N00-N99)	5 (3,9)	3 (3,3)	0,8 (0,2-3,6)	8 (3,7)	5 (5,9)	0,6 (0,2-1,9)	44 674 (3,6)	1,0 (0,5-2,1)	0,9 (0,5-1,9)

Pokračování

Kapitoly MKN-10	Metadon	Buprenorfin	Buprenorfin vs metadon (ref)	SL	KS	SL vs KS (ref.)	OP	SL vs OP (ref.)	
	n (%)	n (%)	OR unadj (95 % CI)	n (%)	n (%)	OR unadj (95 % CI)	n (%)	OR unadj (95 % CI)	OR adj ^a (95 % CI)
XVI. Některé stavy vzniklé v perinatálním období (P00-P96)	24 (18,9)	8 (8,8)	0,4 (0,2-1,0)^c	32 (14,7)	11 (12,9)	1,2 (0,6-2,4)	35 882 (2,9)	5,8 (4,0-8,4)	4,6 (3,1-6,7)
XVII. Vrozené vady, deformace a chromozomální abnormality (Q00-Q99)	8 (6,3)	5 (5,5)	0,9 (0,3-2,7)	13 (6,0)	6 (7,1)	0,8 (0,3-2,3)	43 355 (3,5)	1,7 (1,0-3,1)	^b
XVIII. Příznaky, znaky a abnormální klinické a laboratorní nálezy nezařazené jinde (R00-R99)	27 (21,3)	13 (14,3)	0,6 (0,3-1,3)	40 (18,3)	9 (10,6)	1,9 (0,9-4,1)	118 551 (9,6)	2,1 (1,5-3,0)	1,5 (1,1-2,1)
XIX. Poranění, otravy a některé jiné následky vnějších příčin (S00-T98)	14 (11,0)	7 (7,7)	0,7 (0,3-1,7)	21 (9,6)	5 (5,9)	1,7 (0,6-4,7)	79 796 (6,4)	1,5 (1,0-2,4)	^b
XXI. Faktory ovlivňující zdravotní stav a kontakt se zdravotnickými službami (Z00-Z99)	12 (9,4)	7 (7,7)	0,8 (0,3-2,1)	19 (8,7)	7 (8,2)	1,1 (0,4-2,6)	56 426 (4,6)	2,0 (1,2-3,2)	1,5 (0,9-2,4)

OR 95 % CI – odds ratio s 95 % intervalem spolehlivosti z binární logistické regresní analýzy

^a kontrolováno na věk rodičky, vzdělání a kouření během těhotenství

^b kontrolovaná analýza nebyla provedena, protože nekontrolovaná analýza nebyla statisticky významná

^c kontrolované OR = 0,4 (0,2-1,0), p=0,049; kontrolováno na věk rodičky, vzdělání a kouření během těhotenství

^d žádný případ hospitalizace

3.3.3.1 Shrnutí zdravotního stavu dětí v raném věku

Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly v celkovém počtu hospitalizovaných dětí vystavených substitučním látkám a dětmi žen užívající v těhotenství opioidy (více než 50 %), zatímco u dětí v obecné populaci byl tento podíl výrazně nižší (35,8 %). Téměř u všech sledovaných diagnostických kapitol byl podíl dětí ve skupině vystavené substitučním látkám i v kontrolní skupině vyšší než v běžné populaci. Během prvních tří let života byly nejčastějšími důvody hospitalizace dětí v substituční léčbě nemoci dýchacího systému a infekce a parazitární nemoci (24,3 % a 21,6 %) v porovnání s 16,3 % a 8,9 % u dětí v obecné populaci.

Regresní analýza neukázala žádné statisticky významné rozdíly rizika hospitalizace pro sledované skupiny nemocí u dětí vystavených účinkům metadonu a dětí vystavených buprenorfinu bez/s naloxonem během těhotenství. Při porovnání nemocnosti dětí žen v substituční léčbě s dětmi žen v obecné populaci byly zjištěny statisticky významné rozdíly u nemocí infekčních a parazitárních, trávicí soustavy, kůže a podkožního vaziva, u stavů vzniklých v perinatálním období a u příznaků, znaků a abnormálních klinických a laboratorních nálezů.

4 Diskuse

4.1 Shrnutí hlavních výsledků

Všechny analýzy konzistentně ukázaly, že těhotné ženy s diagnostikovanou závislostní poruchou jsou v horší socioekonomické situaci, mají horší předporodní péči a nepříznivější faktory životního stylu (chaotický životní styl, kouření) matky v obecné populaci. Uživatelky nelegálních drog měly horší charakteristiky než uživatelky alkoholu nebo sedativ a hypnotik.

Mezi dětmi matek z různých skupin návykových látek nebyly nalezeny významné rozdíly. Při srovnání s ženami v obecné populaci byly v dílčích analýzách nalezeny výrazně horší růstové a zdravotní charakteristiky dětí ze skupiny uživatelů návykových látek, tyto rozdíly se ale významně snížily po adjustaci na charakteristiky matek a jejich životní styl. Děti ze skupiny žen v opiátové substituční léčbě v průběhu těhotenství měly stejné nebo lepší výsledky než děti žen mimo substituční léčbu.

4.2 Diskuse socioekonomických charakteristik těhotných žen

Bylo zjištěno, že ženy užívající návykové látky mají vyšší míru polyvalentního užívání návykových látek, a to včetně kouření a užívání alkoholu. Ke stejným závěrům došli také např. Pichini et al. (2005), jejichž studie prokázala, že užívání nelegálních drog (opiátů a kokainu) během těhotenství je spojeno s aktivním kouřením tabáku, vyšším počtem kouřených cigaret a užíváním konopí.

Ženy užívající návykové látky mají také horší předporodní péči, což je ve značné míře odrazem jejich chaotického životního stylu.

Dřívější studie ukázaly, že matky konzumující drogy mají vyšší počet dřívějších těhotenství a potratů ve srovnání s matkami-neuživatelkami, což bylo pravděpodobně způsobeno nedostatečným plánováním rodiny (García-Algar et al., 2009; Pichini et al., 2005).

Pozorované rozdíly (např. nižší věk, nesezdané, nižší vzdělání) mezi uživatelkami metadonu a buprenorfinu v ČR mohou být způsobeny různou socioekonomickou situací žen zařazených do substituce metadonem a buprenorfinem, která může souviset mj. s různou finanční dostupností metadonu a buprenorfinu v ČR a potažmo s různou léčebnou participací jejich uživatelů.

V rámci projektu „Kohorta žen užívajících metamfetamin, heroin a žen v opiátové substituci během těhotenství: neonatální a dlouhodobé následky pro dítě“, ze kterého vychází tato práce, byly také zpracovány charakteristiky žen v substituční léčbě a stav jejich dětí v Norsku.

Výběrovým kritériem pro zpracování norských dat bylo užívání substitučních léčivých přípravků, a to metadonu (ATC kód N07BC02), přípravků na bázi buprenorfinu (ATC kód N07BC01) či buprenorfinu s naloxonem (ATC kód N07BC51), během těhotenství identifikované v norské registru „The Norwegian Prescription database“, ve kterém jsou evidovány všechny recepty vystavené v ambulantní péči.

Kontrolní skupinu v analýze norských dat tvořily ženy užívající nelegální opioidy, kterým se narodil novorozenec s NAS (neonatální abstinenční syndrom) a nebyly v substituční léčbě závislosti na opioidech během těhotenství.

Výběrovým kritériím odpovídalo celkem 235 těhotných žen v substituční léčbě, z nichž 101 užívalo metadon, 99 samotný buprenorfin a 35 buprenorfin s naloxonem. V kontrolní skupině žen užívajících nelegální opioidy bylo 294 těhotných žen.

Analýzou těchto norských dat bylo zjištěno, že norské těhotné ženy v substituční léčbě měly převážně základní vzdělání, a to 83,2 % užívajících metadon a 57,6 % užívajících buprenorfin. Norské ženy v substituční léčbě užívající buprenorfin byly mladší, více nesezdané a měly vyšší podíl kouření než ženy užívající metadon, rozdíl mezi těmito skupinami však nebyl statisticky významný. Studovaná populace těhotných žen v substituční léčbě měla podobné

socioekonomické charakteristiky jako ženy v kontrolní skupině (Handal et al., 2019; Nechanská et al., 2018).

4.3 Diskuse porodních parametrů novorozenců

Gestační stáří a růstové parametry novorozenců, jako je porodní hmotnost, délka a obvod hlavičky, jsou základní ukazatelé, které může ovlivnit užívání návykových látek během těhotenství.

Na rozdíl od několika dalších studií (např. Good et al., 2010; Gunn et al., 2015; Maeda et al., 2014) nebylo v této studii pozorováno významně vyšší riziko horšího stavu mezi sledovanými skupinami novorozenců žen užívajících nelegální návykové látky během těhotenství. Možným vysvětlením tohoto zjištění, o kterém se často diskutuje, je obvykle nedostatek kontroly možné záměny návykových látek, zejména s užíváním alkoholu a tabáku a dalšími faktory, jako jsou socioekonomické podmínky, faktory životního stylu včetně výživy, psychologické potíže nebo přístup ke zdravotní péči.

Vyšší výskyt rizikových faktorů je u uživatelů návykových látek dobře zdokumentován. Patří mezi ně chudoba, zvýšená psychiatrická a somatická komorbidita, nezaměstnanost, bezdomovectví, násilí v partnerských partnerech, právní otázky, věznění, horší zdravotní péče, stigmatizace. V tomto ohledu užívání návykových látek v těhotenství představuje mnoho rizik, která ovlivňují těhotenství a stav novorozenců (Eyler & Behnke, 1999; Friedman et al., 2009; Gyarmathy et al., 2009; Huber & Seelbach-Göbel, 2014; Metz et al., 2012; Shankaran et al., 2007). Tento složitý kontext představuje výzvu pro oddělení účinku samotné psychoaktivní látky (Gunn et al., 2015).

V předchozí studii (Nechanská et al., 2012) byly analyzovány rozdíly v průběhu těhotenství a stavu novorozenců mezi uživatelkami psychoaktivních látek a obecnou populací. Tato studie vycházela pouze z údajů evidovaných v Národním registru reprodukčního zdraví, bez propojení s dalšími registry. Byly zjištěny nepříznivé výsledky stavu novorozenců spojené s užíváním

tabáku během těhotenství, o něco méně nepříznivé byly výsledky spojené s užíváním alkoholu. Souvislost s nelegálními drogami nebyla nalezena, pravděpodobně proto, že expozice těmito drogami je v registru sledována formou selfreportu a nebyla důsledně zaznamenána a jednotlivé nelegální drogy nebylo možné rozlišit (Nechanská et al., 2012). Jiné studie potvrdily, že kouření během těhotenství snižuje porodní váhu novorozence o přibližně 200 g (Haug et al., 2000). Byla také zdokumentována nižší porodní hmotnost a kratší gestační stáří u novorozenců exponovaných metamfetaminu (Wright et al., 2015).

V rámci projektu „Kohorta žen užívajících metamfetamin, heroin a žen v opiátové substituci během těhotenství: neonatální a dlouhodobé následky pro dítě“ byly zpracovány také informace o stavu novorozenců žen v substituční léčbě během těhotenství v Norsku.

Výběrovým kritériem u sledované populace novorozenců narozených ženám užívajícím substituční přípravky během těhotenství, ale i u novorozenců v kontrolní skupině bylo narození z jednočetného těhotenství.

V norských datech bylo identifikováno celkem 229 novorozenců žen v substituční léčbě během těhotenství, z toho bylo 99 novorozenců žen užívajících metadon, 97 novorozenců žen užívajících buprenorfin a 33 novorozenců žen užívajících buprenorfin s naloxonem. V kontrolní skupině dětí s NAS bylo 287 novorozenců prenatálně vystavených nelegálním opioidům.

Z porovnání českých a norských dat vyplynulo, že výsledky analýzy stavu novorozenců byly podobné v obou zemích. Průměrný gestační věk byl vyšší u novorozenců žen užívajících buprenorfin v porovnání s novorozenci žen užívajících metadon v obou zemích. Novorozenci vystavení metadonu měli mírně nižší průměrné hodnoty ve všech antropometrických parametrech (porodní hmotnost, délka a obvod hlavy) v porovnání s novorozenci exponovanými buprenorfinu, a to v obou zemích. V norských datech byl podíl SGA vyšší u novorozenců exponovaných metadonu. Růstové parametry novorozenců žen v substituční léčbě během těhotenství nebyly rozdílné s výsledky u novorozenců v kontrolní skupině (Handal et al., 2019; Nechanská et al., 2018).

Výsledky této studie týkající se růstových parametrů dětí žen v substituční léčbě jsou v kontrastu s předchozím výzkumem (Jones et al., 2012), který popisuje lepší stav novorozenců dětí matek v substituční léčbě ve srovnání s dětmi žen užívající opioidy, které nebyly v substituční léčbě. Pro tyto rozdíly může existovat několik vysvětlení, například nedávné období v této studii, evropské prostředí, použití různých srovnávacích skupin a údaje z Národních zdravotních registrů, které byly použity v naší studii.

Většina novorozenců žen v substituční léčbě měla Apgarové skóre vyšší než 7. Toto zjištění je v souladu se studií, která sledovala bezpečnost užívání buprenorfinu s naloxonem v těhotenství (Lund et al., 2013).

Systematická review a metaanalýzy dospěly k závěru, že léčba buprenorfinem během těhotenství ve srovnání s metadonem má nižší riziko nepříznivého stavu při narození, jako jsou nižší růstové parametry (Zedler et al., 2016). V této studii měli novorozenci exponovaní buprenorfinu narození v termínu vyšší porodní hmotnost (asi 50–100 g) než skupina vystavená metadonu, ale tyto rozdíly nebyly statisticky významné. Kromě statistického významnosti je důležitá i klinická perspektiva. Abychom tyto pozorované rozdíly uvedli do kontextu, kouření tabáku snižuje porodní hmotnost přibližně o 200 g a tento rozdíl je považován za klinicky relevantní (Haug et al., 2000). Ve skutečnosti existuje jen málo studií srovnávajících bezpečnost buprenorfinu oproti metadonu u novorozence (Brogly et al., 2015).

Pouze málo žen v této studii užívala buprenorfin s naloxonem během těhotenství. Z výsledků vyplývá, že stav těchto novorozenců se neliší od výsledků u novorozenců exponovaných buprenorfinu nebo metadonu. Konfidenční intervaly však byly ve skupině novorozenců exponovaných buprenorfinu s naloxonem široké kvůli nízkému počtu těchto novorozenců. Naše nálezy jsou v souladu s dalšími studiemi, které se zabývaly bezpečností buprenorfinu s naloxonem (Lund et al., 2013), což naznačuje, že to může být bezpečná alternativa léčby žen během těhotenství. Ve všech existujících studiích bezpečnosti buprenorfinu s naloxonem je ale použita velmi malá sledovaná skupina.

4.4 Diskuse zdravotního stavu dětí v raném dětství

Předchozí studie (Kelty & Hulse, 2017) potvrdila, že prenatální expozice jak opioidním agonistům, tak i antagonistům zvyšuje riziko nemocnosti. Tato studie zjistila zejména vyšší riziko hospitalizace u nemocí kůže a podkožního vaziva u dětí žen v substituční léčbě během těhotenství a zvýšené riziko infekčních chorob.

Vyšší morbidita dětí vystavených prenatálně substitučním léčivým přípravkům i dětí v kontrolní skupině lze vysvětlit několika faktory, a to buď vyššímu riziku infekcí obecně nebo zvýšené expozici mikrobiálním patogenům či slabšímu imunitnímu systému.

Slabší imunitní systém těchto dětí může být způsoben buď přímým účinkem samotného opioidního léku na imunitní buňky, a nebo důsledkem špatného zdravotního stavu matky ve srovnání s běžnou populací těhotných žen (Al-Hashimi et al., 2013). Zjištění vlivu opioidů na imunitní systém jsou neprůkazná a není jasné, zda mají vliv na vyvíjející se imunitní systém plodu (Liang et al., 2016). V této studii nebyl prokázán přímý vliv substitučních léků, protože nebyl zjištěn rozdíl mezi skupinou dětí žen v substituční léčbě a těmi, jejich matky užívaly opioidy a nebyly v substituční léčbě během těhotenství.

V literatuře je také popsána vyšší morbidita dětí narozených matkám užívajících návykové látky v důsledku epigenetického mechanismu během nitroděložního vývoje, což by také mohlo vysvětlit slabší imunitní systém exponovaných dětí (Liang et al., 2016).

Kromě prenatální expozice návykovým látkám nelze ignorovat ani vliv peri- a postnatálních rizikových faktorů, včetně špatné výživy, hygieny, rodičovství a dalšího užívání drog.

Psychosociální stres může také přispět k vyšší zranitelnosti v souvislosti s alostatickou zátěží během těhotenství (Loomans et al., 2013; Premji, 2014).

Ve výše uvedené analýze je patrný význam socioekonomických proměnných a proměnných životního stylu; po kontrole na tyto proměnné bylo pozorováno podstatné snížení rizika různých onemocnění dětí ve sledovaných populacích.

4.5 Metodologické aspekty a omezení

Česká republika je jednou z mála zemí, které mají k dispozici data z Národních zdravotních registrů založené na jednoznačném identifikátoru osoby (rodné číslo). Rodné číslo umožňuje propojení údajů mezi různými registry na osobní, ale i rodinné úrovni (např. mezi matkou a dítětem).

V rámci projektu se podařilo ověřit použitelnost dat z několika národních registrů pro analýzu souvislosti mezi užíváním návykových látek, resp. závislostí na návykových látkách, socioekonomickými charakteristikami a zdravotním stavem rodiček a jejich dětí.

Silnou stránkou této studie je použití údajů z těchto zdravotních registrů, které umožňuje srovnání velkých populací těhotných žen s i bez užívání návykových látek, což u klinických studií není možné. Kromě toho použití Národních zdravotních registrů snižuje jak riziko chyb při výběru populací, tak i riziko zkreslených odpovědí, které se často vyskytují ve studiích využívajících self-report údaje (Gabrhelík et al., 2016; Handal et al., 2020).

U zdravotních registrů však existuje riziko nesprávného výběru sledovaných populací kvůli neúplným informacím a výběr sledovaných ukazatelů je omezen na ty, které jsou v registrech evidovány.

Podle definice výběru nebyly identifikovány všechny těhotné ženy užívající návykové látky během těhotenství, ale pouze ty, které byly hospitalizované kvůli užívání návykových látek během těhotenství. Definováním expozice jako hlavní diagnózy F10–F19 (poruchy způsobené užíváním návykových látek) během těhotenství jsme nespíš identifikovali nejtěžší uživatele.

Na druhou stranu se nám podařilo díky Národnímu registru léčby uživatelů drog identifikovat všechny ženy v substituční léčbě během těhotenství.

Podařilo se nám rozlišit jednotlivé skupiny návykových látek a vyčlenit skupinu žen zneužívající více látek. Přestože jsme se zaměřili na odfiltrování účinku souběžného užívání návykových látek, nemůžeme vyloučit, že toto souběžné užívání nebylo zaevidováno v registrech. Jak je uvedeno v jiných studiích, mezi uživateli návykových látek je poměrně rozšířený způsob užívání více drog (Davie-Gray et al., 2013; Delano et al., 2013).

Studie o užívání návykových látek u těhotných žen se většinou opírají o údaje uváděné matkou, což přináší zkreslené výsledky (Lamy & Thibaut, 2010). V několika studiích se autoři pokusili toto zkreslení výsledků překonat analýzou krve či vlasů matky nebo novorozeneckého mekoniumu (např. Pichini et al., 2005). Lze předpokládat, že ženy s diagnózou užívání návykových látek v lůžkové péči představují podskupinu s nejvyšší expozicí návykovými látkami a se zvýšeným rizikem negativních důsledků než nediagnostikované ženy (Rehm et al., 2013).

Kontrolní skupinu představovaly ženy z běžné populace bez diagnózy užívání návykových látek během hospitalizace ve sledovaném období. V této skupině nemůžeme vyloučit expozici návykovými látkami, ale můžeme předpokládat, že tato skupina pravděpodobně obsahuje velkou část žen, které tyto látky nepoužívaly. Je však také možné, že řada těhotných žen s nediagnostikovaným užíváním návykových látek nebo s méně závažnými formami užívání, které nevedou k hospitalizaci, slouží jako „skrytá populace“ v rámci obecné populace. Z toho vyplývá, že rozdíly mezi sledovanými populacemi a obecnou populací mohly být vyšší, kdyby bylo možné identifikovat celou populaci žen užívajících návykové látky.

Mezi ženami užívajícími návykové látky a ženami v obecné populaci jsou velké rozdíly v socioekonomických a životních charakteristikách. Ukazatelé sledující životní styl jsou v registrech zvláště omezené. Počet návštěv prenatální péče byl použit jako ukazatel, kde nižší počet prenatálních návštěv naznačuje méně příznivé sociální, kulturní a zdravotní podmínky (Feijen-de Jong et al., 2012; Funkhouser et al., 1993). Snížení účinku užívání látky během

těhotenství na sledované charakteristiky po adjustování na tento ukazatel naznačuje význam tohoto předpokladu.

5 Závěr

Metodologicky má tato práce charakter database-linkage průřezové a prospektivní studie, resp. série studií, při které byla využita data z Národních zdravotních registrů a Informačních systémů. Podařilo se ověřit použitelnost těch dat pro analýzu souvislosti mezi užíváním návykových látek, socioekonomickými charakteristikami a zdravotním stavem rodiček a jejich dětí.

Výsledky ukázaly horší socioekonomickou situaci, těhotenskou péči a nepříznivější faktory životního stylu (chaotický životní styl, kouření) žen diagnostikovaných pro poruchu spojenou s užíváním návykových látek během těhotenství. Bylo zjištěno vyšší riziko horších růstových parametrů (jak ukazuje SGA) novorozenců žen užívajících návykové látky v těhotenství ve srovnání s ženami, které návykové látky neužívaly. Byl prokázán poměrně silný vliv socioekonomických faktorů a faktorů životního stylu těhotných žen užívajících návykové látky na průběh těhotenství, průběh porodu, zdravotní stav novorozenců při porodu a morbiditu dětí v prvních třech letech života. Je ale zřejmé, že užívání návykových látek během těhotenství představuje v kontextu celé socioekonomické situace matky důležitý rizikový faktor.

Novorozenci žen v substituční léčbě závislosti na opioidech během těhotenství měli podobné antropometrické výsledky jako novorozenci žen, které užívaly nelegální opioidy. Avšak o něco vyšší gestační věk, a tudíž nižší pravděpodobnost předčasného porodu novorozenců matek v substituční léčbě podporují doporučení zařadit ženy závislé na opioidech do substituční léčby během těhotenství.

V této studii se počet těhotných žen v různých skupinách návykových látek lišil. V důsledku toho se také měnila schopnost detekovat významné výsledky, a proto je při porovnávání vlivu užívání návykových látek během těhotenství nutná pečlivá interpretace. Nejčetnější skupinu tvořily ženy užívající alkohol a více drog během těhotenství, a proto byly v těchto skupinách zjištěny statisticky významné rozdíly častěji než v jiných sledovaných skupinách.

Ukázalo se, že užívání návykových látek představuje rizikový faktor pro matku a dítě a že v prenatální péči je třeba uživatelkám návykových látek věnovat náležitou pozornost, nabídnout pomoc při řešení adiktologického problému, ale především při řešení složitější socioekonomické situace, ve které se nacházejí.

V České republice jako jedné z mála zemí jsou k dispozici Národní zdravotní registry, což poskytuje vhodné podmínky pro realizaci data-linkage epidemiologických studií. Tato práce ukázala možnosti využití národních registrů ke studování zdravotních dopadů užívání návykových látek v populaci v širším měřítku, a to i u jiných témat, než je užívání návykových látek v těhotenství.

6 Seznam tabulek

Tabulka 1. Rizika užívání jednotlivých návykových látek na bezprostřední stav novorozence a dlouhodobé dopady na dítě	20
Tabulka 2: Kapitoly MKN-10 použité při sledování nemocnosti dětí	35
Tabulka 3: Počet sledovaných matek a jejich dětí v jednotlivých analýzách	40
Tabulka 4: Socioekonomické charakteristiky žen, které užívaly návykové látky během těhotenství a žen v obecné populaci	47
Tabulka 5: Socioekonomické charakteristiky žen, které byly v substituční léčbě během těhotenství, žen v kontrolní skupině a obecné populaci	51
Tabulka 6. Stav novorozenců žen, které užívaly návykové látky během těhotenství a novorozenců v obecné populaci	58
Tabulka 7. Regresní analýza porovnávací stav novorozenců žen, které užívaly návykové látky během těhotenství a novorozenců v obecné populaci	61
Tabulka 8. Stav novorozenců žen, které byly v substituční léčbě během těhotenství, novorozenců v kontrolní skupině a obecné populaci	67
Tabulka 9. Regresní analýza porovnávací stav novorozenců vystavených v těhotenství buprenorfinu s novorozenci vystavenými metadonu a stav novorozenců žen v substituční léčbě s novorozenci v kontrolní skupině	70
Tabulka 10. Základní ukazatelé a regresní analýza hospitalizace dětí (0-3 let) žen v substituční léčbě, dětí v kontrolní skupině a obecné populaci	74
Tabulka 11. Regresní analýza porovnávací hospitalizace dětí žen v substituční léčbě, dětí v kontrolní skupině a obecné populaci podle vybraných kapitol MKN-10	77

7 Seznam obrázků

Obrázek 1: Expozice drogám během vývoje.....	12
Obrázek 2: Národní odhady roční prevalence vysoce rizikového užívání opioidů: vybrané trendy v roce 2017	24
Obrázek 3: Uživatelé amfetaminů nastupující léčbu v roce 2017	25
Obrázek 4: Odhad počtu problémových uživatelů pervitinu a opioidů podle drog a krajů v roce 2018	26

8 Použitá literatura

- Al-Hashimi, M., Scott, S. W. M., Thompson, J. P., & Lambert, D. G. (2013). Opioids and immune modulation: More questions than answers. *British Journal of Anaesthesia*, *111*(1), 80–88. <https://doi.org/10.1093/bja/aet153>
- Andersen, J. M., Høiseth, G., & Nygaard, E. (2020). Prenatal exposure to methadone or buprenorphine and long-term outcomes: A meta-analysis. *Early Human Development*, *143*, 104997. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.104997>
- Auger, N., Goudie, C., Low, N., Healy-Profitós, J., Lo, E., & Luu, T. M. (2019). Maternal use of illicit drugs, tobacco or alcohol and the risk of childhood cancer before 6 years of age. *Drug and Alcohol Dependence*, *200*, 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2019.03.008>
- Bakstad, B., Sarfi, M., Welle-Strand, G. K., & Ravndal, E. (2009). Opioid maintenance treatment during pregnancy: Occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. A national prospective study. *European Addiction Research*, *15*(3), 128–134. <https://doi.org/10.1159/000210042>
- Bateman, D. N., McElhatton, P. R., Dickinson, D., Wren, C., Matthews, J. N. S., O’Keeffe, M., & Thomas, S. H. L. (2004). A case control study to examine the pharmacological factors underlying ventricular septal defects in the North of England. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *60*(9), 635–641. <https://doi.org/10.1007/s00228-004-0829-x>
- Bauchner, H., Zuckerman, B., Amaro, H., Frank, D. A., & Parker, S. (1987). Teratogenicity of cocaine. *The Journal of Pediatrics*, *111*(1), 160–161. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80385-2](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80385-2)
- Bellantuono, C., Tofani, S., Di Sciascio, G., & Santone, G. (2013). Benzodiazepine exposure in pregnancy and risk of major malformations: A critical overview. *General Hospital Psychiatry*, *35*(1), 3–8. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.09.003>
- Brandon, A. R. (2014). Psychosocial interventions for substance use during pregnancy. *The Journal of Perinatal & Neonatal Nursing*, *28*(3), 169–177; quiz E1-2. <https://doi.org/10.1097/JPN.0000000000000041>
- Brogly, S. B., Hahn, K. A., Diaz, S. H., & Werler, M. (2015). Confounding of the Comparative Safety of Prenatal Opioid Agonist Therapy. *Journal of Addiction Research & Therapy*, *6*(4). <https://doi.org/10.4172/2155-6105.1000252>
- Brogly, S. B., Saia, K. A., Walley, A. Y., Du, H. M., & Sebastiani, P. (2014). Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *American Journal of Epidemiology*, *180*(7), 673–686. <https://doi.org/10.1093/aje/kwu190>
- Cernerud, L., Eriksson, M., Jonsson, B., Steneroth, G., & Zetterström, R. (1996). Amphetamine addiction during pregnancy: 14-year follow-up of growth and school performance. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, *85*(2), 204–208. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb13993.x>
- Davie-Gray, A., Moor, S., Spencer, C., & Woodward, L. J. (2013). Psychosocial characteristics and poly-drug use of pregnant women enrolled in methadone maintenance treatment. *Neurotoxicology and Teratology*, *38*, 46–52. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2013.04.006>

- Debelak, K., Morrone, W. R., O'Grady, K. E., & Jones, H. E. (2013). Buprenorphine + naloxone in the treatment of opioid dependence during pregnancy-initial patient care and outcome data. *The American Journal on Addictions*, 22(3), 252–254. <https://doi.org/10.1111/j.1521-0391.2012.12005.x>
- Delano, K., Gareri, J., & Koren, G. (2013). Rates of fetal polydrug exposures in methadone-maintained pregnancies from a high-risk population. *PloS One*, 8(12), e82647. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082647>
- 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), e202275. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.2275>
- Diaz, S. D., Smith, L. M., LaGasse, L. L., Derauf, C., Newman, E., Shah, R., Arria, A., Huestis, M. A., Della Grotta, S., Dansereau, L. M., Neal, C., & Lester, B. M. (2014). Effects of prenatal methamphetamine exposure on behavioral and cognitive findings at 7.5 years of age. *The Journal of Pediatrics*, 164(6), 1333–1338. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2014.01.053>
- Duncan, J. R., Randall, L. L., Belliveau, R. A., Trachtenberg, F. L., Randall, B., Habbe, D., Mandell, F., Welty, T. K., Iyasu, S., & Kinney, H. C. (2008). The effect of maternal smoking and drinking during pregnancy upon (3)H-nicotine receptor brainstem binding in infants dying of the sudden infant death syndrome: Initial observations in a high risk population. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 18(1), 21–31. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2007.00093.x>
- Engllová, B. (2016). *Gynekologická péče a reprodukční zdraví u uživatelů drog*. Univerzita Karlova v Praze, 1. lékařská fakulta, Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN.
- Ennis, Z. N., & Damkier, P. (2015). Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 116(4), 315–320. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12372>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2016). *European Drug Report 2016: Trends and Developments*. http://www.emcdda.europa.eu/publications/edr/trends-developments/2016_en
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2019). *European drug report 2019: Trends and developments*. <https://data.europa.eu/doi/10.2810/191370>
- Eyler, F. D., & Behnke, M. (1999). Early development of infants exposed to drugs prenatally. *Clinics in Perinatology*, 26(1), 107–150, vii.
- Farid, W. O., Dunlop, S. A., Tait, R. J., & Hulse, G. K. (2008). The effects of maternally administered methadone, buprenorphine and naltrexone on offspring: Review of human and animal data. *Current Neuropharmacology*, 6(2), 125–150. <https://doi.org/10.2174/157015908784533842>
- Feijen-de Jong, E. I., Jansen, D. E., Baarveld, F., van der Schans, C. P., Schellevis, F. G., & Reijneveld, S. A. (2012). Determinants of late and/or inadequate use of prenatal healthcare in high-income countries: A systematic review. *European Journal of Public Health*, 22(6), 904–913. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckr164>

- Feng, T. (1993). Substance abuse in pregnancy. *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*, 5(1), 16–23.
- Finnegan, L. P., Reeser, D. S., & Connaughton, J. F. (1977). The effects of maternal drug dependence on neonatal mortality. *Drug and Alcohol Dependence*, 2(2), 131–140. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(77\)90013-8](https://doi.org/10.1016/0376-8716(77)90013-8)
- Fischer, G., Ortner, R., Rohrmeister, K., Jagsch, R., Baewert, A., Langer, M., & Aschauer, H. (2006). Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: A double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction (Abingdon, England)*, 101(2), 275–281. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2006.01321.x>
- Fitton, C. A., Steiner, M. F. C., Aucott, L., Pell, J. P., Mackay, D. F., Fleming, M., & McLay, J. S. (2020). In utero exposure to antidepressant medication and neonatal and child outcomes: A systematic review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 141(1), 21–33. <https://doi.org/10.1111/acps.13120>
- Friedman, S. H., Heneghan, A., & Rosenthal, M. (2009). Characteristics of women who do not seek prenatal care and implications for prevention. *Journal of Obstetric, Gynecologic, and Neonatal Nursing: JOGNN*, 38(2), 174–181. <https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2009.01004.x>
- Funkhouser, A. W., Butz, A. M., Feng, T. I., McCaul, M. E., & Rosenstein, B. J. (1993). Prenatal care and drug use in pregnant women. *Drug and Alcohol Dependence*, 33(1), 1–9. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(93\)90027-n](https://doi.org/10.1016/0376-8716(93)90027-n)
- Gabrhelík, R., Nechanská, B., Mravčík, V., Skurtveit, S., Lund, I. O., & Handal, M. (2016). A Unique Opportunity to Study Short and Long Term Consequences in Children Prenatally Exposed to Illicit Drugs and Opioid Maintenance Treatment Using Czech and Scandinavian Registers. *Central European Journal of Public Health*, 24(3), 248–251. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4474>
- Gabrhelík, R., Skurtveit, S., Nechanská, B., Handal, M., Mahic, M. & Mravčík, V. (2020). Prenatal methamphetamine exposure and adverse neonatal outcomes: a nationwide cohort study. *European Addiction Research*. (přijato k publikaci)
- García-Algar, O., Vall Combelles, O., Puig Sola, C., Mur Sierra, A., Scaravelli, G., Pacifici, R., Monleón Getino, T., & Pichini, S. (2009). [Prenatal exposure to drugs of abuse using meconium analysis in a low socioeconomic population in Barcelona]. *Anales De Pediatría (Barcelona, Spain: 2003)*, 70(2), 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2008.08.008>
- Gladstone, J., Levy, M., Nulman, I., & Koren, G. (1997). Characteristics of pregnant women who engage in binge alcohol consumption. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Médicale Canadienne*, 156(6), 789–794.
- Good, M., Solt, I., Acuna, J., Rotmensch, S., & Kim, J. (2010, srpen). *Methamphetamine Use During Pregnancy: Maternal and Neonatal Implications*. *Obstetrics and Gynecology; Obstet Gynecol*. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181e67094>
- Griffiths, P., Mravcik, V., Lopez, D., & Klempova, D. (2008). Quite a lot of smoke but very limited fire—The use of methamphetamine in Europe. *Drug and Alcohol Review*, 27(3), 236–242. <https://doi.org/10.1080/09595230801932588>
- Gunn, J. K. L., Rosales, C. B., Center, K. E., Nuñez, A. V., Gibson, S. J., & Ehiri, J. E. (2015). The effects of prenatal cannabis exposure on fetal development and pregnancy

- outcomes: A protocol. *BMJ Open*, 5(3), e007227. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007227>
- Gyarmathy, V. A., Giraudon, I., Hedrich, D., Montanari, L., Guarita, B., & Wiessing, L. (2009). Drug use and pregnancy—Challenges for public health. *Euro Surveillance: Bulletin Europeen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 14(9), 33–36.
- Handal, M., Nechanská, B., Skurtveit, S., Lund, I. O., Gabrhelík, R., Engeland, A., & Mravčík, V. (2019). Prenatal exposure to opioid maintenance treatment and neonatal outcomes: Nationwide registry studies from the Czech Republic and Norway. *Pharmacology Research & Perspectives*, 7(5), e00501. <https://doi.org/10.1002/prp2.501>
- Handal, M., Skurtveit, S., Mahic, M., Øhman, I., Wikner, B. N., Tjagvad, C., Kieler, H., Halmesmäki, E., & Lund, I. O. (2020). Opioid maintenance treatment of pregnant women in the Scandinavian countries: *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*. <https://doi.org/10.1177/1455072520914114>
- Haug, K., Irgens, L. M., Skjaerven, R., Markestad, T., Baste, V., & Schreuder, P. (2000). Maternal smoking and birthweight: Effect modification of period, maternal age and paternal smoking. *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica*, 79(6), 485–489.
- Hetea, A., Cosconel, C., Stanescu, A. A. M., & Simionescu, A. A. (2019). Alcohol and Psychoactive Drugs in Pregnancy. *Maedica*, 14(4), 397–401. <https://doi.org/10.26574/maedica.2019.14.4.397>
- Higgins, P. G., Clough, D. H., Frank, B., & Wallerstedt, C. (1995). Changes in health behaviors made by pregnant substance users. *The International Journal of the Addictions*, 30(10), 1323–1333. <https://doi.org/10.3109/10826089509105137>
- Hoell, I., & Havemann-Reinecke, U. (2011). [Pregnant opioid addicted patients and additional drug intake. Part I. Toxic effects and therapeutic consequences]. *Medizinische Monatsschrift Fur Pharmazeuten*, 34(10), 363–374; quiz 375–376.
- Hotham, E., Ali, R., White, J., & Robinson, J. (2008). Pregnancy-related changes in tobacco, alcohol and cannabis use reported by antenatal patients at two public hospitals in South Australia. *The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 48(3), 248–254. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.2008.00827.x>
- Huber, G., & Seelbach-Göbel, B. (2014). [Substance abuse and pregnancy from an obstetric point of view]. *Zeitschrift Fur Geburtshilfe Und Neonatologie*, 218(4), 142–148. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1382068>
- Hulse, G. K., Milne, E., English, D. R., & Holman, C. D. (1997). The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. *Addiction (Abingdon, England)*, 92(11), 1571–1579.
- Chang, L., Smith, L. M., LoPresti, C., Yonekura, M. L., Kuo, J., Walot, I., & Ernst, T. (2004). Smaller subcortical volumes and cognitive deficits in children with prenatal methamphetamine exposure. *Psychiatry Research*, 132(2), 95–106. <https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2004.06.004>
- Chasnoff, I. J., Burns, W. J., Schnoll, S. H., & Burns, K. A. (1985). Cocaine use in pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 313(11), 666–669. <https://doi.org/10.1056/NEJM198509123131105>

- Jones, H. E., Finnegan, L. P., & Kaltenbach, K. (2012). Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy. *Drugs*, 72(6), 747–757. <https://doi.org/10.2165/11632820-000000000-00000>
- Jones, H. E., Heil, S. H., Baewert, A., Arria, A. M., Kaltenbach, K., Martin, P. R., Coyle, M. G., Selby, P., Stine, S. M., & Fischer, G. (2012). Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: A comprehensive review. *Addiction (Abingdon, England)*, 107 Suppl 1, 5–27. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04035.x>
- Jones, H. E., Kaltenbach, K., Heil, S. H., Stine, S. M., Coyle, M. G., Arria, A. M., O'Grady, K. E., Selby, P., Martin, P. R., & Fischer, G. (2010). Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *The New England Journal of Medicine*, 363(24), 2320–2331. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1005359>
- Kandall, S. R., Albin, S., Lowinson, J., Berle, B., Eidelman, A. I., & Gartner, L. M. (1976). Differential effects of maternal heroin and methadone use on birthweight. *Pediatrics*, 58(5), 681–685.
- Karmel, B. Z., & Gardner, J. M. (1996). Prenatal cocaine exposure effects on arousal-modulated attention during the neonatal period. *Developmental Psychobiology*, 29(5), 463–480. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2302\(199607\)29:5<463::AID-DEV5>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2302(199607)29:5<463::AID-DEV5>3.0.CO;2-M)
- Kelty, E., & Hulse, G. (2017). A retrospective cohort study of the health of children prenatally exposed to methadone, buprenorphine or naltrexone compared with non-exposed control children. *The American Journal on Addictions*, 26(8), 845–851. <https://doi.org/10.1111/ajad.12642>
- Konečná, J. (2015). *Závěrečná práce: Jana Konečná: „Miluji své dítě, ale ...“: Rodičovská role problémových uživatelů drog* [Masarykova univerzita, Fakulta sociálních studií]. <https://is.muni.cz/th/naukx/>
- Konijnenberg, C., & Melinder, A. (2011). Prenatal exposure to methadone and buprenorphine: A review of the potential effects on cognitive development. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 17(5), 495–519. <https://doi.org/10.1080/09297049.2011.553591>
- Konijnenberg, C., & Melinder, A. (2013). Neurodevelopmental investigation of the mirror neurone system in children of women receiving opioid maintenance therapy during pregnancy. *Addiction (Abingdon, England)*, 108(1), 154–160. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2012.04006.x>
- Kukla, L., Hrubá, D., Tyrlík, M., & Matejová, H. (2008). [Conduct disorders in seven-year-old children—Results of ELSPAC study. 2. Risk factors]. *Casopis Lekarů Ceskych*, 147(6), 311–318.
- Lamy, S., & Thibaut, F. (2010). [Psychoactive substance use during pregnancy: A review]. *L'Encephale*, 36(1), 33–38. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2008.12.009>
- Liang, X., Liu, R., Chen, C., Ji, F., & Li, T. (2016). Opioid System Modulates the Immune Function: A Review. *Translational Perioperative and Pain Medicine*, 1(1), 5–13.
- Loomans, E. M., van Dijk, A. E., Vrijkotte, T. G. M., van Eijsden, M., Stronks, K., Gemke, R. J. B. J., & Van den Bergh, B. R. H. (2013). Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: Results from a large multi-ethnic community-based birth cohort. *European Journal of Public Health*, 23(3), 485–491. <https://doi.org/10.1093/eurpub/cks097>

- Louw, K.-A. (2018). Substance use in pregnancy: The medical challenge. *Obstetric Medicine*, 11(2), 54–66. <https://doi.org/10.1177/1753495X17750299>
- Lund, I. O., Fischer, G., Welle-Strand, G. K., O’Grady, K. E., Debelak, K., Morrone, W. R., & Jones, H. E. (2013). A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes. *Substance Abuse: Research and Treatment*, 7, 61–74. <https://doi.org/10.4137/SART.S10955>
- Maeda, A., Bateman, B., Clancy, C., Creanga, C., & Leffter, L. (2014, prosinec). *Opioid Abuse and Dependence During Pregnancy: Temporal Trends and Obstetrical Outcomes*. Anesthesiology; Anesthesiology. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000472>
- Marsál, K., Persson, P. H., Larsen, T., Lilja, H., Selbing, A., & Sultan, B. (1996). Intrauterine growth curves based on ultrasonically estimated foetal weights. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 85(7), 843–848. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.1996.tb14164.x>
- McElhatton, P. R., Bateman, D. N., Evans, C., Pughe, K. R., & Thomas, S. H. (1999). Congenital anomalies after prenatal ecstasy exposure. *Lancet (London, England)*, 354(9188), 1441–1442. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(99\)02423-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(99)02423-x)
- McGlothlin, W. H., Sparkes, R. S., & Arnold, D. O. (1970). Effect of LSD on human pregnancy. *JAMA*, 212(9), 1483–1487.
- Metz, V., Köchl, B., & Fischer, G. (2012). Should pregnant women with substance use disorders be managed differently? *Neuropsychiatry*, 2(1), 29–41. <https://doi.org/10.2217/npv.11.74>
- Meyer, M., & Phillips, J. (2015). Caring for pregnant opioid abusers in Vermont: A potential model for non-urban areas. *Preventive Medicine*, 80, 18–22. <https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2015.07.015>
- Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., & Davoli, M. (2008). Maintenance agonist treatments for opiate dependent pregnant women. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD006318. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006318.pub2>
- Miovský, M. (Ed.). (2013). *Koncepce sítě specializovaných adiktologických služeb v České republice—Klinika Adiktologie*. <https://www.adiktologie.cz/koncepce-site-specializovanychadiktologickych-sluzeb-v-ceske-republice>
- Morrison, C., & Siney, C. (1995). Maternity services for drug misusers in England and Wales: A national survey. *Health Trends*, 27(1), 15–17.
- Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Černíková, T., Rous, Z., Tion Leštinová, Z., Nechanská, B., Cibulka, J., Fidesová, H., & Vopravil J. (2019). *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2018*.
- Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Tion Leštinová, Z., Rous, Z., Kiššová, L., Kozák, J., Nechanská, B., Vlach, T., Černíková, T., Fidesová, H., Jurystová, L., & Vopravil J. (2016). *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2015*.
- Mravčík, V., Nechanská, B., Gabrhelík, R., Handal, M., Mahic, M., & Skurtveit, S. (2020). Socioeconomic characteristics of women with substance use disorder during pregnancy and neonatal outcomes in their newborns: A national registry study from

- the Czech Republic. *Drug and Alcohol Dependence*, 209, 107933. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107933>
- Mravčík, V., Pešek, R., Horáková, M., Nečas, V., Škařupová, K., Šťastná, L., Škrdlantová, E., Kiššová, L., Běláčková, V., Fidesová, H., Nechanská, B., Vopravil, J., Kalina, K., Gabrhelík, R., & Zábanský, T. (2010). *Výroční zpráva o stavu ve věcech drog v České republice v roce 2009*.
- Mravčík, Viktor, & Sopko, B. (2013). Prevalenční odhad problémových uživatelů drog v ČR v letech 2006 a 2007 metodou zpětného zachytu. *Epidemiologie, mikrobiologie, imunologie : časopis Společnosti pro epidemiologii a mikrobiologii České lékařské společnosti J.E. Purkyně*, 62(2), 74–82. <http://www.medvik.cz/link/bmc13026444>
- Nanovskaya, T., Deshmukh, S., Brooks, M., & Ahmed, M. S. (2002). Transplacental transfer and metabolism of buprenorphine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 300(1), 26–33. <https://doi.org/10.1124/jpet.300.1.26>
- Nechanská, B., Mravčík, V., Sopko, B., & Velebil, P. (2012). [Pregnant women and mothers using alcohol, tobacco and illegal drugs]. *Ceska Gynekologie*, 77(5), 457–469.
- Nechanská, Blanka. (2019). *Substituční léčba závislosti na opiátech/opioidech v ČR v roce 2018* [Aktuální informace č. 02/2019].
- Nechanská, Blanka, Mravčík, V., Skurtveit, S., Lund, I. O., Gabrhelík, R., Engeland, A., & Handal, M. (2018). Neonatal outcomes after fetal exposure to methadone and buprenorphine: National registry studies from the Czech Republic and Norway. *Addiction (Abingdon, England)*, 113(7), 1286–1294. <https://doi.org/10.1111/add.14192>
- Nguyen, D., Smith, L. M., Lagasse, L. L., Derauf, C., Grant, P., Shah, R., Arria, A., Huestis, M. A., Haning, W., Strauss, A., Della Grotta, S., Liu, J., & Lester, B. M. (2010). Intrauterine growth of infants exposed to prenatal methamphetamine: Results from the infant development, environment, and lifestyle study. *The Journal of Pediatrics*, 157(2), 337–339. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2010.04.024>
- Nygaard, E., Moe, V., Slinning, K., & Walhovd, K. B. (2015). Longitudinal cognitive development of children born to mothers with opioid and polysubstance use. *Pediatric Research*, 78(3), 330–335. <https://doi.org/10.1038/pr.2015.95>
- O'Connor, A., Seeber, C., Harris, E., Hamilton, D., Sachmann, M., & Fisher, C. (2020). Developmental outcomes following prenatal exposure to methamphetamine: A Western Australian perspective. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 56(3), 372–378. <https://doi.org/10.1111/jpc.14618>
- Oei, J. L. (2020). Alcohol use in pregnancy and its impact on the mother and child. *Addiction (Abingdon, England)*. <https://doi.org/10.1111/add.15036>
- Ordean, A., & Kahan, M. (2011). Comprehensive treatment program for pregnant substance users in a family medicine clinic. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, 57(11), e430-435.
- Peles, E., Sason, A., Schreiber, S., & Adelson, M. (2017). Newborn birth-weight of pregnant women on methadone or buprenorphine maintenance treatment: A national contingency management approach trial. *The American Journal on Addictions*, 26(2), 167–175. <https://doi.org/10.1111/ajad.12508>
- Pichini, S., Puig, C., Zuccaro, P., Marchei, E., Pellegrini, M., Murillo, J., Vall, O., Pacifici, R., & García-Algar, O. (2005). Assessment of exposure to opiates and cocaine during

- pregnancy in a Mediterranean city: Preliminary results of the „Meconium Project". *Forensic Science International*, 153(1), 59–65.
<https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2005.04.013>
- Popov, P. (2002). Metadonová substituční léčba v České republice. *Adiktologie : časopis pro prevenci, léčbu a výzkum závislostí*, 2(1), 25–31.
<http://www.medvik.cz/link/bmc03001327>
- Premji, S. (2014). Perinatal distress in women in low- and middle-income countries: Allostatic load as a framework to examine the effect of perinatal distress on preterm birth and infant health. *Maternal and Child Health Journal*, 18(10), 2393–2407.
<https://doi.org/10.1007/s10995-014-1479-y>
- Rehm, J., Marmet, S., Anderson, P., Gual, A., Kraus, L., Nutt, D. J., Room, R., Samokhvalov, A. V., Scafato, E., Trapencieris, M., Wiers, R. W., & Gmel, G. (2013). Defining substance use disorders: Do we really need more than heavy use? *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 48(6), 633–640.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agt127>
- Ross, E. J., Graham, D. L., Money, K. M., & Stanwood, G. D. (2015). Developmental consequences of fetal exposure to drugs: What we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 40(1), 61–87. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.147>
- Scott, K., Fagermo, N., Callaway, L., & Lust, K. (2010). Illicit drug use in late pregnancy associated with stillbirth and eclampsia. *Obstetric Medicine*, 3(3), 113–114.
<https://doi.org/10.1258/om.2010.090061>
- Shah, R., Diaz, S. D., Arria, A., LaGasse, L. L., Derauf, C., Newman, E., Smith, L. M., Huestis, M. A., Haning, W., Strauss, A., Della Grotta, S., Dansereau, L. M., Roberts, M. B., Neal, C., & Lester, B. M. (2012). Prenatal methamphetamine exposure and short-term maternal and infant medical outcomes. *American Journal of Perinatology*, 29(5), 391–400. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1304818>
- Shankaran, S., Lester, B. M., Das, A., Bauer, C. R., Bada, H. S., Lagasse, L., & Higgins, R. (2007). Impact of maternal substance use during pregnancy on childhood outcome. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 12(2), 143–150.
<https://doi.org/10.1016/j.siny.2007.01.002>
- Sheridan, K. (2014). A Systematic Review of the Literature Regarding Family Context and Mental Health of Children From Rural Methamphetamine-Involved Families: Implications for Rural Child Welfare Practice. *Journal of Public Child Welfare*, 8(5), 514–538. <https://doi.org/10.1080/15548732.2014.948584>
- Singer, L. T., Minnes, S., Short, E., Arendt, R., Farkas, K., Lewis, B., Klein, N., Russ, S., Min, M. O., & Kirchner, H. L. (2004). Cognitive outcomes of preschool children with prenatal cocaine exposure. *JAMA*, 291(20), 2448–2456.
<https://doi.org/10.1001/jama.291.20.2448>
- Singh, S., Fillion, K. B., Abenhaim, H. A., & Eisenberg, M. J. (2020). Prevalence and outcomes of prenatal recreational cannabis use in high-income countries: A scoping review. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 127(1), 8–16. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15946>
- Skurtveit, S., Nechanská, B., Handal, M., Mahic, M., Mravčík, V., & Gabrhelík, R. (2019). Hospitalization of children after prenatal exposure to opioid maintenance therapy

- during pregnancy: A national registry study from the Czech Republic. *Addiction (Abingdon, England)*, 114(7), 1225–1235. <https://doi.org/10.1111/add.14576>
- Smid, M. C. (2019). Marijuana use among young pregnant women: More common and more harmful than we think. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 126(12), 1498. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15919>
- Smith, L. M., Diaz, S., LaGasse, L. L., Woules, T., Derauf, C., Newman, E., Arria, A., Huestis, M. A., Haning, W., Strauss, A., Della Grotta, S., Dansereau, L. M., Neal, C., & Lester, B. M. (2015). Developmental and behavioral consequences of prenatal methamphetamine exposure: A review of the Infant Development, Environment, and Lifestyle (IDEAL) study. *Neurotoxicology and Teratology*, 51, 35–44. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2015.07.006>
- Smith, L. M., Lagasse, L. L., Derauf, C., Grant, P., Shah, R., Arria, A., Huestis, M., Haning, W., Strauss, A., Della Grotta, S., Fallone, M., Liu, J., & Lester, B. M. (2008). Prenatal methamphetamine use and neonatal neurobehavioral outcome. *Neurotoxicology and Teratology*, 30(1), 20–28. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2007.09.005>
- Standard substituční léčby*. (2008). Ministerstvo zdravotnictví ČR. http://www.mzcr.cz/Odbornik/dokumenty/vestnik_1914_1041_3.html
- Staňková, B. (2009). *Neaktivní důsledky alkoholové závislosti v těhotenství—Fetální alkoholový syndrom* [Masarykova univerzita, Pedagogická fakulta]. https://theses.cz/id/s1js2f?info=1;issnlret=fet%C3%A1ln%C3%AD%3B;zpet=%2Fvy#panel_text
- Stara, V., Lesna, P., Fencl, F., & Blahova, K. (2010). Abstinenci syndrom novorozence a kojence a jeho léčba. *Pediatrics for Practice*, 10(6), 382–384. <https://www.pediatricpropraxi.cz/artkey/ped-200906-0008.php>
- Sudíková, A. (2015). *Ženská a mateřská specifika v kontextu metadonové substituční léčby v Centru substituční léčby Kliniky adiktologie I. LF UK a VFN*. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/67610>
- Svačinová, I. (2015). *Drogová závislost těhotných žen a porodní parametry novorozenců* [Masarykova univerzita, Lékařská fakulta]. <https://is.muni.cz/th/pv2kd/>
- Šlamberová, R. (2003). Drogy během těhotenství—Vliv na matku a následnou generaci. *Československá fyziologie*, 52(1), 15–21. <http://www.medvik.cz/link/bmc03007692>
- Šubrtová, E. (2015). *Matka—Uživatelka drog jako klientka Orgánu sociálně—Právní ochrany dětí*. <https://dspace.cuni.cz/handle/20.500.11956/79872>
- Thomas, D. B. (1995). Cleft palate, mortality and morbidity in infants of substance abusing mothers. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 31(5), 457–460. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1995.tb00857.x>
- Trunečková, O. (2015). *Těhotné a matky—Uživatelky drog v kontextu drogových služeb* [Univerzita Hradec Králové, Ústav sociální práce]. <https://theses.cz/id/uvv9rj/>
- Unger, A., Metz, V., & Fischer, G. (2012). Opioid dependent and pregnant: What are the best options for mothers and neonates? *Obstetrics and Gynecology International*, 2012, 195954. <https://doi.org/10.1155/2012/195954>
- van Gelder, M. M. H. J., Reefhuis, J., Caton, A. R., Werler, M. M., Druschel, C. M., Roeleveld, N., & National Birth Defects Prevention Study. (2009). Maternal periconceptional illicit drug use and the risk of congenital malformations.

- Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 20(1), 60–66.
<https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e31818e5930>
- Vavřínková, B., & Binder, T. (2006). *Návykové látky v těhotenství* (1. vydání, Roč. 2006). Praha: Triton. <https://www.booktook.cz/p/navykovye-latky-v-tehotenstvi/>
- Vorgias, D., & Bernstein, B. (2020). Fetal Alcohol Syndrome. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK448178/>
- Wahlsten, V. S., & Sarman, I. (2013). Neurobehavioural development of preschool-age children born to addicted mothers given opiate maintenance treatment with buprenorphine during pregnancy. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 102(5), 544–549. <https://doi.org/10.1111/apa.12210>
- Weber, A. E., Tyndall, M. W., Spittal, P. M., Li, K., Coulter, S., O’Shaughnessy, M. V., & Schechter, M. T. (2003). High pregnancy rates and reproductive health indicators among female injection-drug users in Vancouver, Canada. *The European Journal of Contraception & Reproductive Health Care: The Official Journal of the European Society of Contraception*, 8(1), 52–58.
- Welle-Strand, G. K., Skurtveit, S., Jones, H. E., Waal, H., Bakstad, B., Bjarkø, L., & Ravndal, E. (2013). Neonatal outcomes following in utero exposure to methadone or buprenorphine: A National Cohort Study of opioid-agonist treatment of Pregnant Women in Norway from 1996 to 2009. *Drug and Alcohol Dependence*, 127(1–3), 200–206. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2012.07.001>
- Werler, M. M., Sheehan, J. E., & Mitchell, A. A. (2003). Association of vasoconstrictive exposures with risks of gastroschisis and small intestinal atresia. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 14(3), 349–354.
- West, R. (2013). *Models of addiction (EMCDDA insights No 14)*. European monitoring centre for drugs and drug addiction, Lisbon.
http://www.emcdda.europa.eu/publications/insights/models-addiction_en
- Winklbaur, B., Kopf, N., Ebner, N., Jung, E., Thau, K., & Fischer, G. (2008). Treating pregnant women dependent on opioids is not the same as treating pregnancy and opioid dependence: A knowledge synthesis for better treatment for women and neonates. *Addiction (Abingdon, England)*, 103(9), 1429–1440.
<https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2008.02283.x>
- World Health Organization. (2009). *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. World Health Organization.
- Wouldes, T. A., Lagasse, L. L., Huestis, M. A., Dellagrotta, S., Dansereau, L. M., & Lester, B. M. (2014). Prenatal methamphetamine exposure and neurodevelopmental outcomes in children from 1 to 3 years. *Neurotoxicology and Teratology*, 42, 77–84.
<https://doi.org/10.1016/j.ntt.2014.02.004>
- Wright, T. E., Schuetter, R., Tellei, J., & Sauvage, L. (2015). Methamphetamines and pregnancy outcomes. *Journal of Addiction Medicine*, 9(2), 111–117.
<https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000101>
- Zábranský, T., Csémy, L., Gajdošíková H., Korčíšová B., Kuda A., & Miovský M. et al. (2002). *Výroční zpráva o stavu a vývoji ve věcech drog v České republice za rok 2001*. (NMS, Úrad vlády).
- Zedler, B. K., Mann, A. L., Kim, M. M., Amick, H. R., Joyce, A. R., Murrelle, E. L., & Jones, H. E. (2016). Buprenorphine compared with methadone to treat pregnant women with

opioid use disorder: A systematic review and meta-analysis of safety in the mother, fetus and child. *Addiction (Abingdon, England)*, 111(12), 2115–2128.
<https://doi.org/10.1111/add.13462>

9 Příloha

Přehled článků publikovaných v rámci projektu „Kohorta žen užívajících metamfetamin, heroin a žen v opiátové substituci během těhotenství: neonatální a dlouhodobé následky pro dítě“.

- Gabrhelík, R., Nechanská, B., Mravčík, V., Skurtveit, S., Lund, I. O., & Handal, M. (2016). A Unique Opportunity to Study Short and Long Term Consequences in Children Prenatally Exposed to Illicit Drugs and Opioid Maintenance Treatment Using Czech and Scandinavian Registers. *Central European Journal of Public Health*, 24(3), 248–251. <https://doi.org/10.21101/cejph.a4474>
- Nechanská, B., Mravčík, V., Skurtveit, S., Lund, I. O., Gabrhelík, R., Engeland, A., & Handal, M. (2018). Neonatal outcomes after fetal exposure to methadone and buprenorphine: National registry studies from the Czech Republic and Norway. *Addiction (Abingdon, England)*, 113(7), 1286–1294. <https://doi.org/10.1111/add.14192>
- Handal, M., Nechanská, B., Skurtveit, S., Lund, I. O., Gabrhelík, R., Engeland, A., & Mravčík, V. (2019). Prenatal exposure to opioid maintenance treatment and neonatal outcomes: Nationwide registry studies from the Czech Republic and Norway. *Pharmacology Research & Perspectives*, 7(5), e00501. <https://doi.org/10.1002/prp2.501>
- Skurtveit, S., Nechanská, B., Handal, M., Mahic, M., Mravčík, V., & Gabrhelík, R. (2019). Hospitalization of children after prenatal exposure to opioid maintenance therapy during pregnancy: A national registry study from the Czech Republic. *Addiction (Abingdon, England)*, 114(7), 1225–1235. <https://doi.org/10.1111/add.14576>
- Mravčík, V., Nechanská, B., Gabrhelík, R., Handal, M., Mahic, M., & Skurtveit, S. (2020). Socioeconomic characteristics of women with substance use disorder during pregnancy and neonatal outcomes in their newborns: A national registry study from the Czech Republic. *Drug and Alcohol Dependence*, 209, 107933. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.107933>

Přehled článků přijatých nebo připravovaných k publikaci v rámci projektu.

Gabhelík, R., Skurtveit, S., Nechanská, B., Handal, M., Mahic, M. & Mravčík, V.
Prenatal methamphetamine exposure and adverse neonatal outcomes: a nationwide cohort study. *European Addiction Research*.
(přijato k publikaci)

Gabhelík, R., Skurtveit, S., Nechanská, B., Mravčík, V., & Handal, M.
Morbidity through three years of age in children of women using methamphetamine during pregnancy: a national registry study
(v přípravě)