Doporučené postupy pro identifikaci a řešení problému užívání návykových látek a poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství

Metodická příručka

Světová zdravotnická organizace

Doporučené postupy pro identifikaci a řešení problému užívání návykových látek a poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství

Metodická příručka

Klinika adiktologie | 1. LF UK A VFN V PRAZE

Doporučené postupy pro identifikaci a řešení problému užívání návykových látek a poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství

Metodická příručka

Světová zdravotnická organizace

Vydala Světová zdravotnická organizace v roce 2014
pod názvem **Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy**

© World Health Organization (2014)

Světová zdravotnická organizace poskytla 1. lékařské fakultě Univerzity Karlovy práva k překladu a vydání publikace v českém jazyce. Za kvalitu a věcnou správnost české verze nese výlučnou odpovědnost 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy. V případě jakékoli nesrovnalosti mezi anglickou a českou verzí se za závaznou a právoplatnou považuje originální anglická verze.

Doporučené postupy pro identifikaci a řešení problému užívání návykových látek a poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství

© Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta (2020)

Editor českého vydání:
prof. PhDr. Michal Miovský, Ph.D., Klinika adiktologie, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Recenzenti českého vydání:
prim. MUDr. Jaroslava Lukešová, Kojenecký ústav, Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha
prof. MUDr. Jaromír Mašata, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
prof. MUDr. Antonín Pařízek, CSc., Gynekologicko-porodnická klinika, 1. lékařská fakulta, Univerzita Karlova a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze
PhDr. Ilona Preslová, SANANIM, z. ú., Praha

ISBN 978-80-905717-5-4

Přeložil:
Mgr. Jiří Bareš

Design a layout:
Missing Element, missing-element.com

Redakce:
PhDr. Michaela Malinová

Produkce:
NLN, s.r.o.

Český překlad a adaptace této publikace byly podpořeny finančním příspěvkem Nadace Sirius v rámci projektu „Rozvoj dětské a dorostové adiktologie“ a dále spolufinancovány institucionálním programem podpory PROGRES č. Q06/LF1.

Česká adaptace této publikace vznikla ve spolupráci s projektem OPVVV „Zvýšení kvality vzdělávání na UK a jeho relevance pro potřeby trhu práce” č. CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_015/0002362.

EVROPSKÁ UNIE
Evropské strukturální a investiční fondy
Operační program Výzkum, vývoj a vzdělávání

MINISTERSTVO ŠKOLSTVÍ, MLÁDEŽE A TĚLOVÝCHOVY

Obsah

Poděkování **8**
Předmluva k prvnímu českému vydání **10**
Glosář pojmů užívaných v tomto materiálu **12**
Akronymy a zkratky **15**
Shrnutí **18**
Úvod **22**

Důvody vzniku těchto doporučených postupů **23**
STÁVAJÍCÍ RELEVANTNÍ METODICKÉ MATERIÁLY ZABÝVAJÍCÍ SE SOUVISEJÍCÍMI PROBLÉMY A PORUCHAMI 24
KOMU JSOU TYTO DOPORUČENÉ POSTUPY URČENY 25
CÍLE A TEMATICKÝ ZÁBĚR TOHOTO MATERIÁLU 25
AUTORSKÝ TÝM DOPORUČENÝCH POSTUPŮ A SPOLUPRACUJÍCÍ SUBJEKTY 25
JAK DOPORUČENÉ POSTUPY VZNIKALY 26
REŠERŠE A ZAJIŠTĚNÍ DOSTUPNÝCH INFORMACÍ 26

Vyhodnocení důkazů a formulace doporučení **28**
DOPORUČENÍ 28
Obecné zásady 28
Screening a krátká intervence zaměřené na rizikové a škodlivé užívání návykových látek v těhotenství 30
Psychosociální intervence zaměřené na poruchy spojené s užíváním návykových látek v těhotenství 31
Detoxifikační a odvykací programy zaměřené na závislosti na alkoholu a dalších návykových látkách v těhotenství 31
Farmakoterapie (substituce a prevence relapsu) při závislosti na alkoholu a jiných návykových látkách v těhotenství 34
Kojení a užívání návykových látek u matek 35
Péče o děti vystavené alkoholu a dalším psychoaktivním látkám 36

Výzkumné priority a mezery **38**
PLÁNOVANÁ DISEMINACE, ADAPTACE A IMPLEMENTACE TĚCHTO DOPORUČENÍ 39
VYHODNOCOVÁNÍ DOPADU TĚCHTO DOPORUČENÍ 39
AKTUALIZACE 40

PŘÍLOHA 1: PROFILY DŮKAZŮ **41**
PROFIL DŮKAZŮ 1: SCREENING A KRÁTKÉ INTERVENCE 41
Klinická otázka 41
Kritéria výběru pro systematický přehled 41
VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ 41
SOUHRN ZJIŠTĚNÍ A TABULKY GRADE 47
PROFIL DŮKAZŮ 2: PSYCHOSOCIÁLNÍ INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA ŠKODLIVÉ UŽÍVANÍ ALKOHOLU A JINÝCH NÁVYKOVÝCH LÁTEK A ZÁVISLOST NA TĚCHTO LÁTKÁCH V TĚHOTENSTVÍ 70
Klinická otázka 70
Kritéria výběru pro systematický přehled 70
VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ 70
SOUHRN ZJIŠTĚNÍ A TABULKY GRADE 74
PROFIL DŮKAZŮ 3: DETOXIFIKAČNÍ A ODVYKACÍ PROGRAMY ZAMĚŘENÉ NA ZÁVISLOSTI NA ALKOHOLU A DALŠÍCH NÁVYKOVÝCH LÁTKÁCH V TĚHOTENSTVÍ 126
Klinická otázka 126
Kritéria výběru pro systematický přehled 126
PROFIL DŮKAZŮ 4: FARMAKOTERAPIE (SUBSTITUCE A PREVENCE RELAPSU) PŘI ZÁVISLOSTI NA ALKOHOLU A JINÝCH NÁVYKOVÝCH LÁTKÁCH V TĚHOTENSTVÍ 132
Klinická otázka 132
Kritéria výběru studií pro systematický přehled 132

VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ 132
SOUHRN ZJIŠTĚNÍ A TABULKY GRADE 136
PROFIL DŮKAZŮ 5: KOJENÍ 156
Klinická otázka 156
Kritéria výběru studií pro systematický přehled 156
VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ 156
PROFIL DŮKAZŮ 6: PÉČE O DĚTI VYSTAVENÉ ALKOHOLU A DALŠÍM PSYCHOAKTIVNÍM LÁTKÁM 168
Klinická otázka 168
Kritéria výběru studií pro systematický přehled 168
VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ 168
SOUHRN ZJIŠTĚNÍ A TABULKY GRADE 174

PŘÍLOHA 2: METODOLOGIE SYSTEMATICKÝCH PŘEHLEDŮ 224
METODY 224
Kritéria posuzování studií pro účely této analýzy 224
Sběr a analýza dat 225
HLAVNÍ VÝSLEDKY 229

PŘÍLOHA 3: SCREENINGOVÉ NÁSTROJE URČENÉ K ORIENTAČNÍMU VYŠETŘENÍ NA UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK V RÁMCI PRENATÁLNÍ PÉČE, RESP. U TĚHOTNÝCH ŽEN 238

PŘÍLOHA 4: SLOŽENÍ TÝMŮ ZODPOVĚDNÝCH ZA ZPRACOVÁNÍ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ 240
ŘÍDÍCÍ SKUPINA WHO 240
SKUPINA PRO ZPRACOVÁNÍ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ 243
EXTERNÍ RECENZENTI 244

PŘÍLOHA 5: PROHLÁŠENÍ O STŘETU ZÁJMŮ 243
ČLENOVÉ SKUPINY PRO ZPRACOVÁNÍ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ 243
KONZULTANTKY SPOLUPRACUJÍCÍ S CDG 243
EXTERNÍ RECENZENTI 244

Doslov a krátká reflexe k českému vydání 245

Poděkování

Tyto doporučené postupy zpracovalo Oddělení WHO pro duševní zdraví a zneužívání návykových látek (sekce pro řešení problematiky zneužívání návykových látek) ve spolupráci s Oddělením WHO pro nepřenosné nemoci a duševní zdraví (PND) a Sekcí pro prevenci, léčbu a rehabilitaci (PTRS) Úřadu OSN pro drogy a kriminalitu (UNODC). Tvorbu těchto doporučených postupů koordinovali Vladimir Poznyak a Nicolas Clark pod vedením Shekhara Saxeny a ve spolupráci s Edouardem Tursan d'Espaignet a Lubnou Bhatti (WHO) a Elizabeth Mattfeld (UNODC).

Pro účely tohoto projektu byla ustanovena **řídící skupina WHO** ve složení Avni Amin, Lubna Bhatti, Nicolas Clark, Ahmet Metin Gulmezoglu, Mathews Mathai, Mario Merialdi, Vladimir Poznyak, Shekhar Saxena a Edouard Tursan d'Espaignet (profesní afiliace viz příloha).

Členy **pracovní skupiny zodpovědné za zpracování doporučených postupů (GDG)** byli Sawitri Assanangkornchai, Guilherme Borges (spolupředsedající), Grace Chang, Anju Dhawan Dutta, Elizabeth Elliott, Katherine Everett-Murphy, Gabriele Fischer, Erikson Furtado, Hendree Jones, Fareed A. Minhas, Alice Ordean a Gabrielle Katrine Welle-Strand (spolupředsedající) (profesní afiliace viz příloha).

Externími recenzenty byli Steve Allsop, Espen Ajo Arnevik, Matthew Chersich, Andreea Creangea, Marica Ferri, David A. Fiellin, Louise Floyd, Chris Howson, Irma Kirtadze, Yukiko Kusano, Andre B. Lalonde, Carla Marienfeld-Calderon, Nester Moyo, Michael Farrell, Dzianis Padruchny, Roland Simon a Anna Woods (profesní afiliace viz příloha).

WHO by ráda poděkovala následujícím osobám, které přispěly ke vzniku těchto doporučených postupů:

Konzultanti: Elizabeth Byrnes, Andrea Gordon, Lauren Jansson, Hendree Jones, Ingunn Olea Lund, Lana Popova, Ed Riley, Kathy Sulik (konzultace týkající se přehledových materiálů o dopadech užívání návykových látek v těhotenství a při kojení); Margaret Harris (konzultace v oblasti metodologie doporučených postupů WHO; zpracovala metodický dokument a působila jako poradkyně při jednání GDG v Ženevě); Keryn Murphy (autorka zprávy ze setkání konaného ve Washingtonu, D. C.); Nandi Siegfried (konzultantka WHO pro problematiku systematických přehledů, metodiku GRADE a metodiku zpracování doporučených postupů WHO a poradkyně při jednání GDG ve Washingtonu, D. C., která se podílela na zpracování přehledů a přípravě tabulek GRADE týkajících se efektivity intervencí zaměřených na poruchy způsobené užíváním návykových látek).

Stážisti WHO: Bonnie Cheuk, Helen Tam-Tham (stážisti podílející se na přípravě podkladů pro analýzu negativních dopadů užívání návykových látek v těhotenství); Elise Gehring, Ifeoma Onyeka, Derrick Ssewanyana (stážisti, kteří pracovali na systematických přehledech zaměřených na efektivitu intervencí během těhotenství, realizovali hodnotová a preferenční šetření a připravovali setkání v Ženevě).

Velkým přínosem byla spolupráce Panamerické zdravotnické organizaci (PAHO)/Regionálního úřadu WHO pro Ameriku při organizování prvního setkání pracovní skupiny odpovědné za zpracování doporučených postupů ve Washingtonu, D. C. (USA). Zvláštní dík pak v této souvislosti patří Maristele Monteiro, Jorgemu Rodriguezovi a Luizi Galvãovi.

V rámci prvního setkání pracovní skupiny konané ve Washingtonu, D. C. (USA) poskytli svůj odborný názor a připomínky tito přizvaní experti:

Andreea A. Creanga, Louise Floyd (Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí, USA); Anna Woods (Jihoaustralská rada pro adiktologické služby [Drug and Alcohol Services Council], Austrálie); Ed Riley (Mezinárodní společnost pro biomedicínský výzkum alkoholismu); Mary-Elizabeth Reeve, Christopher Howson (organizace March of Dimes); Margaret M. Murray, Kathy Sulik (Národní ústav pro otázky zneužívání alkoholu a alkoholismus [NIAAA]), USA); Cheryl Anne Boyce, Steve Gust, Samia Dawud Noursi (Národní ústav pro otázky zneužívání drog [NIDA]), USA); Kathy Mitchell (Národní organizace pro výzkum fetálního alkoholového syndromu [NOFAS], USA); Imani Walker (lidskoprávní projekt Rebecca, USA); Hedda van 't Land (Trimbos Institute, Nizozemsko).

Experti přizvaní na závěrečné setkání pracovní skupiny konané v Ženevě, kteří poskytli svůj odborný názor a podíleli se na externí oponentuře:

Andreea A. Creanga (Centrum pro kontrolu a prevenci nemocí, USA); Anna Woods (Jihoaustralská rada pro adiktologické služby [Drug and Alcohol Services Council]); Paul Peters (Evropská aliance pro výzkum spektra poruch fetálního alkoholového syndromu [EUFASD]); Andre Lalonde (Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví [FIGO]), Partnerství pro mateřskou, novorozeneckou a dětskou péči (PMNCH); Mary Hepburn (Služba pro speciální potřeby

v těhotenství, Glasgow); Nester Moyo (Mezinárodní konfederace porodních asistentek); Yukiko Kusano (Mezinárodní rada zdravotních sester); Margaret M. Murray, Kathy Sulik (NIAAA, USA), Anne Boyce, Steve Gust, Samia Dawud Noursi (NIDA, USA); Kathy Mitchell (Národní organizace pro výzkum fetálního alkoholového syndromu [NOFAS], USA); Imani Walker (lidskoprávní projekt Rebecca, USA); Hedda van 't Land (Trimbos Institute, Nizozemsko).

Financování: Projekt byl financován vládou Spojených států amerických (úřadem pro mezinárodní agendu v oblasti narkotik a vymáhání práva [Bureau for International Narcotics and Law Enforcement Affairs] federálního ministerstva zahraničí prostřednictvím Úřadu OSN pro drogy a kriminalitu a vládou Norského království. Americký Národní ústav pro otázky zneužívání drog (NIDA) a americký Národní ústav pro otázky zneužívání alkoholu a alkoholismus (NIAAA) poskytly finanční podporu pro dílčí analýzy vědeckých důkazů a účast delegátů prvního informativního setkání konaného ve Washingtonu, D. C.

Předmluva k prvnímu českému vydání

Vážení kolegové, uživatelé metodiky, přátelé,

postupný a viditelný vývoj dětské a dorostové adiktologie v České republice lze bezesporu chápat jako zúročení dlouhé a náročné snahy mnoha organizací, týmů a jednotlivců, kteří toto téma brali a berou vážně. Ačkoli mnoho let přetrvával jak v samotné adiktologii, tak mimo ni docela překvapivý předsudek a mylný předpoklad, že se jedná o marginální téma maskující ony pověstné „zlobivé děti," dnes s nástupem nových služeb a programů, aktuálních dat, konferencí a studií vidíme, o jak bohatou, svébytnou a perspektivní oblast se v adiktologii jedná. Je nejen vidět to velké množství reálných klientů a pacientů, ale také to, že jednotlivé cílové skupiny vyžadují mnohem větší pozornost, znalost a citlivost vůči svým specifickým potřebám. Často se jedná o tak nesmírně odlišné světy, že pro ně musíme vytvářet specifické, úzce profilované služby, jako je např. dětský detoxifikační program nebo komplexní mezioborové ambulance. Současně je ale také zřejmé, že vůči některým skupinám musíme vyvíjet specifické intervence a zprostředkovat trénink v těchto intervencích různým skupinám profesionálů mimo samotný obor adiktologie. To je případ mimo jiné právě krátkých intervencí určených těhotným uživatelkám návykových látek. Těhotenství není jen mimořádný fyziologický stav mající vliv na psychickou a sociální stránku uživatelky. Je to stav, který vyžaduje specifickou zdravotní péči a další podporu a kde užívání návykových látek reprezentuje velmi vážná rizika a komplikace pro matku i dítě. Je to proto také zcela unikátní příležitost dotknout se rozvíjející se uživatelské adiktologické kariéry žen ve věku a stadiu, kdy by za jiných okolností specializovanou pomoc ve většině případů nevyužily a z různých důvodů odmítly. Je to příležitost pomoci nejen samotné ženě-uživatelce, ale také jejímu nenarozenému dítěti a celé rodině, kde často není uživatelkou pouze těhotná žena a kde dnes jak z klinické, tak výzkumné evidence víme, že jde o vysoce rizikové prostředí. Různé typy poškození děti zasahují jak v biologické rovině, tak samozřejmě následně v rovině psychologické, výchovné a sociální. Jde o tak specifickou a vysoce citlivou a širokou tematickou oblast, že samotná adiktologie bez spolupráce s jinými obory nevystačí a kde vše začíná především efektivním screeningem a citlivým klinickým přístupem.

Po pěti letech od speciálního čísla Adiktologie, kde jsme se pokusili naznačit některá vynořující se témata a trendy a kde jsme krátce reflektovali rodící se koncept dětské a dorostové adiktologie (Miovský, Popov, 2016), jsme postoupili o kus dál. Možná by se tak nestor dětské a dorostové adiktologie prof. Jan Mečíř podivil, kde všude nachází jeho odkaz z konce padesátých let minulého století ozvěnu a uplatnění. Sekce dětské a dorostové adiktologie při SNN ČLS JEP (dále též Sekce DaDA), vzniklá v dubnu 2018, tak nyní přináší další dílek do mozaiky svých služeb a klíčových témat. Screening a krátká intervence zaměřená na těhotné uživatelky reprezentuje komplexní přístup propojující náš obor s gynekologií a porodnictvím a přináší šanci jak nabídnout a doručit pomoc v první linií tam, kam by se adiktologické služby za jiných okolností nikdy nedostaly. Současně tím dostává celá postupně se vyvíjející stavba klinické základny dětské a dorostové adiktologie nový rozměr. Navazujeme tím tedy na první krůček spojený s diskusí o doporučených postupech reprezentovaný českým překladem doporučených postupů z Velké Británie (Gilvarry et al., 2016), určených pro práci s mladými lidmi. Nyní tedy otevíráme další kapitolu, která těmito postupy dotčena nebyla. Současně je tento překlad a adaptace velmi specifická rozsahem a kvalitou zpracování. Jde o velice výjimečnou metodiku právě tím, jak precizně je provedeno review a doložena efektivita a bezpečnost.

Pro české vydání a adaptaci jsem si dovolil oslovit čtyři skvělé kolegy a odborníky, jejichž erudice a zkušenosti byly zárukou, že celá práce bude zvládnuta včas a kvalitně. Současně reprezentují naše partnerská pracoviště stojící od začátku při vzniku a vývoji naší Sekce dětské a dorostové adiktologie a patří k jejím nejvýraznějším tvářím. Pánové profesoři Pařízek a Mašata současně s námi nejen mnoho let spolupracují v této rovině, ale jsou také motorem různých studií a iniciativ směrem k našemu oboru (např. nyní se rozbíhající studie zaměřené na FAS – fetální alkoholový syndrom). Těší mě to o to více, že Gynekologicko-porodnická klinika 1. LF UK a VFN v Praze, která je jejich domovským pracovištěm, patří ke špičkovým pracovištím evropského formátu. Je úžasné vidět v tom určitou kontinuitu dříve publikovaných prací otvírajících u nás úspěšně celou tuto tematickou oblast, ať již šlo o publikaci zabývající se systematickou prací s těhotnými uživatelkami či matkami (např. Binder & Vavřínková, 2006 nebo Vavřinková & Binder, 2007), nebo o další práce zaměřené na problematiku porodů a novorozenců u drogově závislých matek (Čihař, 2009; Stará et al., 2009 a další).

Skvělým momentem pro celý projekt bylo získání spolupráce paní primářky a ředitelky Jaroslavy Lukešové (Dětské centrum Thomayerovy nemocnice v Krči) a paní doktorky Ilony Preslové, vedoucí Centra pro dítě a rodinu a odborné ředitelky programů SANANIM, z.ú. Obě dámy spolu s oběma pány profesory tvořili tým stojící za dokončením této české adaptace a bylo pro mě velikou ctí s nimi čtyřmi na ní

pracovat. V závěru publikace můžete také najít jejich společný doslov a reflexi. Současně nemohu s poděkováním zapomenout na našeho důležitého dlouhodobého partnera v podobě Nadace Sírius. Pomoc Dany Lipové a Kamily Badové byla důležitá nejen ihned v počátku, kdy Nadace zásadně přispěla na provedení prvního základního překladu, ale také když pomohla při dokončení celé práce a přípravě této publikace do tisku.

Své poděkování bych rád zakončil směrem k týmu Kliniky adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze, který celému projektu poskytoval nejen zázemí a podporu, ale propojoval dílčí části a zabezpečil hladký chod všem komponentám. Poděkování tak patří jak dr. Míše Malinové, tak týmu naší paní ekonomky Jany Konečné. Mohu proto s určitým optimismem hledět směrem do roku 2021 a věřím, že dokončení a vydání samotné české adaptace metodiky pomůže akcelerovat druhou a zásadní část projektu, kterou je vytvoření, akreditace, ověření a zajištění udržitelnosti dlouhodobého výcvikového a vzdělávacího on-line programu vycházejícího z této metodiky. Věřím, že jak adaptace zaměřená na lékaře-gynekology, tak adaptace zaměřená na gynekologické sestry získá podporu a zájem obou těchto cílových skupin a že u nich alespoň trochu vzbudí zájem o adiktologická témata a o porozumění této jejich specifické skupině pacientek, kterou sdílejí s naším oborem.

V Praze 1. prosince 2020

prof. PhDr. Michal Miovský, Ph.D.
přednosta Kliniky adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze
a vědecký sekretář Společnosti pro návykové nemoci
ČLS JEP

LITERATURA

Binder, T. & Vavřínková, B. (2006). Návykové látky v těhotenství. Praha: Triton.

Čihař, M. (2009). Novorozenec drogově závislé matky. In: Preslová, I. & Maxová, V. (Eds.). Ženy a drogy: sborník odborné konference. Praha: SANANIM. Str. 51–54.

Gilvarry, E. et al. (2016). Doporučené postupy pro práci s mladými lidmi s problémy souvisejícími s užíváním návykových látek. Praha: Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze/Královská akademie všeobecných lékařů, UK.

Miovský, M., Popov, P. (2016). Dětská a dorostová adiktologie na prahu emancipace? *Adiktologie, 16*(4), 272–279.

Stará, V., Lesná, P., Fencl, F. & Bláhová, K. (2009). Abstinenční syndrom novorozence a kojence a jeho léčba. *Pediatrie pro praxi, 10*(6), 382–384.

Vavřinková, B. & Binder, T. (2007). Vliv substituční terapie na porodní hmotnost novorozence, poporodní adaptaci, trofiku a průběh abstinenčního syndromu novorozence. *Česká gynekologie, 72*(4), 247–253.

TECHNICKÁ POZNÁMKA

Jako u každého odborného překladu, i zde odlišná praxe a odlišné reálie přinášejí rozdíly, na které je třeba domácího čtenáře upozornit, aniž bychom ohýbali původní text.

Ponecháváme formát citací, ačkoli původní český text by pracoval s normou APA nebo ISO v aktuálním znění.

Ponecháváme laboratorní jednotky originálu – např. hladina alkoholu v krvi je zde vyjadřována v g/dl, zatímco původní český text by ji vyjadřoval v promile.

Ponecháváme jména nepřechýlená do ženského rodu, s výjimkou ustálených termínů (např. škála dle Finneganové).

Přizpůsobili jsme ovšem seznam zkratek na str. 15. Nyní obsahuje nejen zkratky anglické, ale i zkratky české, jsou-li běžně užívány.

Komentáře k praxi uvádí poznámkový aparát. Poznámky jsou označeny písmeny, aby nekolidovaly s číselně značeným poznámkovým aparátem originálu.

Glosář pojmů užívaných v tomto materiálu

Abstinence
Stav, kdy člověk nepije alkohol ani neužívá drogy. Termín „abstinence“ by neměl být zaměňován s termínem „abstinenční syndrom“, kterým se označuje syndrom z odnětí návykové látky.

Alkohol
V chemické terminologii tvoří alkoholy rozsáhlou skupinu organických sloučenin odvozených od uhlovodíků a obsahujících jednu nebo více hydroxylových (-OH) skupin. Jednu z tříd těchto sloučenin tvoří etanol (C2H5OH, etylalkohol), který je hlavní psychoaktivní složkou alkoholických nápojů. V širším smyslu se výrazem „alkohol“ rozumí alkoholické nápoje. Alkohol má sedativní/hypnotické účinky podobné účinkům barbiturátů.

Antagonista
Látka působící proti účinkům jiné látky. Z farmakologického hlediska se antagonista váže na receptor a eliminuje působení látky (agonisty), která vyvolává specifické fyziologické nebo behaviorální účinky zprostředkovávané daným receptorem.

Amfetaminy
Třída sympatomimetických aminů se silným stimulačním účinkem na centrální nervovou soustavu. Patří sem amfetamin, dexamfetamin a metamfetamin. Farmakologicky příbuzné přípravky zahrnují metylfenidát, fenmetrazin a amfepramon (dietylpropion).

Barbituráty
Skupina látek s tlumivým účinkem na centrální nervovou soustavu. Z chemického hlediska se jedná o substituované deriváty kyseliny barbiturové. Patří sem například amobarbital, pentobarbital, fenobarbital a sekobarbital. Užívají se jako antiepileptika, anestetika, sedativa, hypnotika, méně často pak také jako anxiolytika, tj. přípravky proti úzkosti (viz sedativa/hypnotika). Akutní a chronické užívání vyvolává účinky podobné působení alkoholu.

Benzodiazepiny
Skupina strukturně příbuzných látek užívaných zejména jako sedativa/hypnotika, myorelaxancia a antiepileptika, které si dříve označovaly termínem „malé trankvilizéry“, od něhož se v současnosti upouští. Terapeutický účinek těchto přípravků má spočívat v umocnění působení kyseliny gama-aminomáselné (GABA) jako hlavního inhibičního neurotransmiteru.

Krví přenášená onemocnění
HIV, hepatitidy typu B a C a další onemocnění šířená kontaktem s infikovanou krví (např. při sdílení jehel).

Konopí
Generický termín označující několik psychoaktivních přípravků z rostliny konopí, *Cannabis sativa*. Patří sem marihuana (slangově též jako „tráva“, „marjánka“, „hulení“, roští“ nebo „zelí“ atd.), bhang, gandža nebo hašiš (získávaný z pryskyřice květenství samčích rostlin) a hašišový olej.

Kokain
Alkaloid získávaný z listů koky nebo syntetizovaný z ekgoninu nebo jeho derivátů. Kokain hydrochlorid se běžně užíval jako lokální anestetikum ve stomatologii, očním lékařství a při otorinolaryngologických (ORL) zákrocích, protože jeho silný vazokonstrikční efekt pomáhá

snižovat lokální krvácení. Kokain má silný stimulační účinek na centrální nervovou soustavu a mimo medicínský kontext se užívá k vyvolání euforie či bdělosti. Opakované užívání vede ke vzniku závislosti.

Závislost
Soubor fyziologických, behaviorálních a kognitivních jevů, kdy daná osoba užívání nějaké látky nebo skupiny látek mnohem více upřednostňuje před jinými činnostmi, které pro ni dříve byly významné. Nejcharakterističtějším rysem syndromu závislosti je touha (často silná až nezvladatelná) užít psychoaktivní přípravek (ať už předepsaný lékařem či nikoli), alkohol nebo tabák.

Detoxifikace
Detoxifikací se označuje proces, během něhož je jedinec zbavován působení účinků psychoaktivní látky. Ve smyslu klinického úkonu se detoxifikací (označovanou též jako „medikovaná“ či „asistovaná“) rozumí odvykací proces, který probíhá bezpečným a efektivním způsobem, jehož součástí je minimalizace příznaků z odnětí (abstinenčních příznaků) a průběžná péče o somatický i psychický stav pacienta.

Problém související s užíváním drog
Cokoli z širokého spektra nežádoucích jevů provázejících užívání drog, zejména nelegálních. „Související“ nemusí nutně znamenat příčinnou souvislost.

Fetální alkoholový syndrom (FAS)
Vzorec opožděného neuropsychologického i tělesného růstu a vývoje s typickými znaky obličejové dysmorfie vyskytující se u některých dětí vystavených během těhotenství alkoholu. FAS spadá do spektra tělesných a neurovývojových abnormalit, které jsou přičítány působení alkoholu na plod. Míra konzumace alkoholu v těhotenství vedoucí ke vzniku poruch fetálního alkoholového spektra (FASD) není známa. Závisí na genetických faktorech a dalších charakteristikách matky a plodu.

Škodlivé užívání návykových látek
Vzorec užívání psychoaktivních látek, který vede k poruše zdraví (MKN-10, kód F1x.1). Poškození může být somatické (např. hepatitida při injekční aplikaci drogy) nebo psychické.

Rizikové užívání návykových látek
Vzorec užívání návykových látek, který zvyšuje riziko škodlivých následků pro uživatelku i plod.

Intoxikace
Stav po podání nebo užití psychoaktivní látky vedoucí k poruchám úrovně vědomí, kognitivních funkcí, vnímání, úsudku, emotivity, chování a dalších psychofyziologických funkcí a reakcí.

Novorozenecký abstinenční syndrom / neonatální abstinenční syndrom
O novorozeneckém či neonatálním abstinenčním syndromu hovoříme v případě, že se u novorozence vyskytují abstinenční příznaky na základě jeho nitroděložní expozice psychotropním látkám.

Opioidová udržovací léčba
Používají se rovněž spojení „udržovací léčba opioidními agonisty“ nebo „opioidová substituční léčba“. Příkladem opioidové udržovací léčby je terapie založená na podávání metadonu a buprenorfinu. Délka udržovací léčby se může pohybovat od několika měsíců po více než 20 let a často bývá kombinována s dalšími formami terapie (např. psychosociální).

Psychosociální intervence
Jakákoli nefarmakologická intervence realizovaná v terapeutickém kontextu na úrovni jednotlivce, rodiny nebo skupiny. Spektrum psychosociálních intervencí sahá od strukturovaných

profesionálně vedených psychologických intervencí (např. kognitivně-behaviorální terapie nebo psychoterapie orientovaná na vhled) až po laické psychologické a sociální intervence (např. svépomocné skupiny a nefarmakologické intervence ze strany tradičních léčitelů, ale také nabídka ubytování, finanční či právní pomoci, poskytování informací a kontaktní práce).

Poruchy spojené s užíváním návykových látek

Pojem „poruchy spojené s užíváním návykových látek“ zahrnuje jak syndrom závislosti, tak i škodlivé užívání psychoaktivních látek, mezi něž patří alkohol, konopí, stimulancia amfetaminového typu (ATS), kokain, opioidy a benzodiazepiny.

Těkavé látky

Látky odpařující se při běžných teplotách okolního prostředí. Mezi těkavé látky inhalované kvůli jejich psychoaktivním účinkům (označované také jako inhalanty) patří organická rozpouštědla obsažená v mnoha přípravcích pro domácnost i průmyslové využití (např. v lepidlech, rozprašovačích, barvách, průmyslových rozpouštědlech, ředidlech, benzínu nebo čisticích prostředcích) a alifatické dusitany, např. amylnitrit.

Odvykací syndrom (abstinenční syndrom, syndrom z odnětí, odvykací stav)

Skupina různě kombinovaných příznaků různé závažnosti vyskytujících se při vysazení nebo snížení dávek psychoaktivní látky, která byla doposud užívána opakovaně, obvykle dlouhodobě nebo ve vysokých dávkách (MKN-10, kód F1x.3). Nástup a průběh odvykacího syndromu je časově omezený a souvisí s typem látky a dávky užité bezprostředně před vysazením látky nebo redukcí jejího užívání. Rysy typické pro odvykací syndrom jsou zpravidla opakem znaků akutní intoxikace.

Akronymy a zkratky

ALT	alaninaminotransferáza
AST	aspartáttransferáza
ASSIST	Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test/orientační test na užívání alkoholu, tabáku a jiných návykových látek
ATS	amphetamine-type stimulants/stimulanty amfetaminového typu
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test/test pro identifikaci poruch spojených s užíváním alkoholu
CDT	karbohydrát deficientní transferin
CI	confidence interval/interval spolehlivosti
CM	contingency management/incentivní terapie
CND	Commission on Narcotic Drugs/Komise OSN pro narkotika
CNS	centrální nervová soustava
DSM	Diagnostický a statistický manuál duševních poruch
EUFASD	European Fetal Alcohol Spectrum Disorders Alliance/Evropská aliance pro výzkum spektra poruch fetálního alkoholového syndromu
FAS	fetální alkoholový syndrom
FASD	fetal alcohol spectrum disorder/porucha fetálního alkoholového spektra
FIGO	International Federation of Gynecology and Obstetrics/ Mezinárodní federace gynekologie a porodnictví
GABA	gamma-aminobutyric acid/kyselina gama-aminomáselná
GDG	Guidelines Development Group/Skupina pro zpracování doporučených postupů
GA	gestational age/gestační věk (týden těhotenství)
GGT	gamma-glutamyl transpeptidáza
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation/metoda hodnocení kvality vědeckých důkazů
HIV	human immunodeficiency virus/virus lidské imunodeficience
ITT	intention-to-treat/analýza podle původního léčebného záměru
IUGR	intrauterine growth retardation/intrauterinní růstová restrikce
KBT	kognitivně-behaviorální terapie
MCV	mean corpuscular volume/střední objem erytrocytů
MD	mean differences/rozdíly průměrů
MET	motivational enhancement therapy/motivační terapie
MI	motivational interviewing/motivační rozhovor
MKN	Mezinárodní klasifikace nemocí
MSD	WHO Department of Mental Health and Substance Abuse/Oddělení WHO pro duševní zdraví a zneužívání návykových látek
N	number/počet
NAS	neonatal abstinence syndrome /novorozenecký (neonatální) abstinenční syndrom
NIAAA	National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism/Národní ústav pro otázky zneužívání alkoholu a alkoholismu (USA)
NIDA	National Institute on Drug Abuse/ Národní ústav pro otázky zneužívání drog (USA)
NOFAS	National Organization on Fetal Alcohol Syndrome/Národní organizace pro výzkum fetálního alkoholového syndromu
OR	odds ratio/poměr šancí
OSN	Organizace spojených národů
OT	opiová tinktura
PAHO/AMRO	Pan American Health Organization/WHO Regional Office for the Americas/ Panamerická zdravotnická organizace/Regionální úřad WHO pro Ameriku
PCP	fencyklidin
PMNCH	Partnership for Maternal, Newborn and Child Health/Partnerství pro mateřskou, novorozeneckou a dětskou péči

PMTCT	prevention of mother-to-child transmission of HIV/ prevence přenosu HIV z matky na dítě
PP	post partum, poporodní
PTRS	Prevention, Treatment and Rehabilitation Section/ Sekce pro prevenci, léčbu a rehabilitaci WIC(UNODC)
RCT	randomized controlled trial/randomizovaná kontrolovaná studie
RevMAN	Review Manager
RR	risk ratio/relativní riziko
SBIRT	screening, brief-intervention and referral to treatment/ orientační vyšetření, krátká intervence a následné zprostředkování léčby
SD	standard deviation/směrodatná odchylka
SE	standard error/směrodatná chyba
SNÚK	syndrom náhlého úmrtí kojenců (SIDS, sudden infant death syndrome)
THC	tetrahydrokanabinol
TLFB	timeline follow back/zpětné sledování v čase
UNODC	United National Office on Drugs and Crime/ Úřad OSN pro drogy a kriminalitu
WHO	World Health Organization/Světová zdravotnická organizace
WIC	women, infants and children/ženy, kojenci a děti

Shrnutí

Užívání alkoholu, nelegálních drog a dalších psychoaktivních látek během těhotenství může způsobit matce i dítěti mnoho zdravotních a sociálních problémů. Pití alkoholu v těhotenství může vést ke vzniku fetálního alkoholového syndromu a mít další negativní dopady, např. spontánní potrat, narození mrtvého dítěte, nízká porodní hmotnost dítěte, předčasný porod nebo vrozené vady.

Závislost na alkoholu a dalších návykových látkách může rovněž zásadním způsobem nepříznivě ovlivnit fungování jednotlivce v roli rodiče a životního partnera, může být původcem a spouštěčem genderově podmíněného a domácího násilí a výrazně tak poznamenat fyzický, duševní a emoční vývoj dětí.

Pro ženy, jejich partnery a další osoby žijící s nimi ve společné domácnosti může být těhotenství příležitostí ke změně jejich vzorců užívání alkoholu a dalších návykových látek. Zdravotníci, kteří o ženy s adiktologickými poruchami v době těhotenství pečují, musí být dobře obeznámeni s komplexností sociálních, duševních a fyzických problémů těchto žen, aby jim mohli během těhotenství i v poporodním období poskytnout adekvátní poradenství a podporu.

DŮVODY VZNIKU TĚCHTO DOPORUČENÝCH POSTUPŮ

Tyto doporučené postupy vznikly jako vodítko pro všechny zdravotníky pečující o těhotné ženy a čerstvé matky, které užívají alkohol nebo drogy nebo které trpí nějakou poruchou spojenou s užíváním návykových látek, díky němuž budou tito pracovníci schopni eliminovat zdravotní rizika hrozící jak těmto ženám, tak plodu či již narozenému dítěti. Doporučené postupy byly zpracovány v reakci na poptávku ze strany organizací, institucí i jednotlivců volajících po odborných metodických pokynech, jež by mohly pomoci při identifikaci a řešení problému užívání alkoholu a jiných návykových látek a poruch spojených s užíváním návykových látek u těhotných žen. Byly vytvořeny paralelně s doporučeními WHO pro prevenci a řešení problému užívání tabáku a pasivního kouření v těhotenství. Aktuálně není k dispozici žádný globálně koncipovaný metodický pokyn, v němž by byla formulována vědecky fundovaná doporučení týkající se diagnostikování a léčby užívání návykových látek, resp. poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství.[A] V některých vysokopříjmových zemích sice byly k tomuto tématu zpracovány národní doporučené postupy, nicméně v nízko- a středněpříjmových zemích nejsou taková doporučení doposud k dispozici.

A | Doporučené postupy vycházejí ze specifik dané země, ale také z odlišných studií, jejichž závěry jsou často nejednotné.

KOMU JSOU TYTO DOPORUČENÉ POSTUPY URČENY

Tyto doporučené postupy byly primárně sepsány pro potřeby subjektů poskytujících zdravotní péči ženám a jejich dětem v době od početí do porodu, jakož i v poporodním období.

CÍLE A TEMATICKÝ ZÁBĚR TĚCHTO DOPORUČENÝCH POSTUPŮ

Účelem těchto doporučených postupů je předložit poskytovatelům zdravotní péče odborné výzkumem podložené informace, které jim mohou být vodítkem při identifikaci a řešení problému užívání návykových látek a poruch spojených s užíváním návykových látek u těhotných žen. Díky těmto informacím budou zdravotníci schopni ve svých zemích lépe uplatnit vědecké principy veřejnozdravotního přístupu. Neméně důležitým cílem je poskytnout těhotným ženám možnost zdraví prospěšných rozhodnutí ve vztahu ke konzumaci alkoholu a dalších návykových látek v kontextu těhotenství a kojení.

Na základě komplexní analýzy potřeb této cílové skupiny a výzev, s nimiž se potýkají poskytovatelé zdravotní péče, kteří pracují s těhotnými ženami vykazujícími poruchy spojené s užíváním návykových látek, bylo rozhodnuto, že by se tyto doporučené postupy měly zaměřit na šest oblastí:

1. Orientační vyšetření (screening) a krátká intervence
2. Psychosociální intervence
3. Detoxifikace
4. Řešení závislosti
5. Výživa dítěte
6. Řešení abstinenčního syndromu u dítěte

JAK TENTO MATERIÁL VZNIKAL

Tyto doporučené postupy začaly vznikat v polovině roku 2012 jako společný projekt dvou oddělení WHO zaměřených na problematiku duševního zdraví a užívání návykových látek: *Department of Mental Health and Substance Abuse a Tobacco Free Initiative*. Prvotním výstupem této spolupráce byl návrh doporučených postupů, virtuální setkání Skupi-

ny pro zpracování doporučených postupů (*Guideline Development Group*, GDG) a následné schválení návrhu doporučení členy Výboru pro posuzování doporučených postupů WHO *(WHO Guidelines Review Committee)*. GDG jednala prostřednictvím telekonferencí a virtuálních setkání, ale proběhla také dvě zasedání, na nichž se členové skupiny setkali osobně. V rámci prvního takového setkání konaného ve Washingtonu, D. C (v době od 29. ledna do 1. února 2013) bylo provedeno zhodnocení dosavadních vědecky podložených poznatků o negativních dopadech jednotlivých vzorců užívání alkoholu a drog v těhotenství a byl stanoven rozsah a oblasti další práce s těmito daty. Na druhém a současně závěrečném zasedání, které proběhlo v ženevské centrále WHO (11.–13. září 2013), byly zjištěné skutečnosti prezentovány prostřednictvím profilů důkazů a tabulek GRADE *(Grading of Recommendations, Assessment, Development)* (viz příloha) a následně byla formulována finální doporučení. Na základě vyhodnocení průkaznosti účinku, v kombinaci s dalšími důkazy o negativech, pozitivech, postojích, preferencích, čerpaných prostředcích a proveditelnosti, pak GDG stanovila sílu jednotlivých doporučení (viz rozhodovací tabulky a profily důkazů).

Na základě **přesvědčivosti** shromážděných **vědeckých důkazů** byla **doporučení** rozdělena na:

„silná“, tj. doporučení, u nichž si členové skupiny pro zpracování doporučených postupů byli jistí, že vzhledem k míře prokázané efektivity v kombinaci s jistotou ve vztahu k hodnotovým postojům, preferencím, přínosu a proveditelnosti lze taková doporučení aplikovat na všechny okolnosti a jakákoli prostředí

a

„podmíněná“, tj. doporučení, u nichž panovala menší jistota ve vztahu ke kvalitě důkazů a hodnotovým postojům, preferencím, přínosu a proveditelnosti. Znamená to tedy, že na některé okolnosti nebo některá prostředí nebude vhodné tato doporučení aplikovat.

DOPORUČENÍ

Základní principy

GDG zaznamenala, že na všechna níže formulovaná doporučení lze vztáhnout určité principy. Tyto rámcové zásady zde uvádíme jako pomůcku pro snazší orientaci v procesu plánování, implementace a evaluace nejvhodnějších a nejrelevantnějších doporučení s ohledem na tuzemský kontext jednotlivých zemí a zdroje, které mají k dispozici.

I. Prevence jako priorita. Předcházení, omezování a eliminace užívání alkoholu a drog během těhotenství a poporodního období je zásadním prvkem optimalizace zdravotního stavu a osobní pohody žen i jejich dětí.

II. Zajištění přístupu k preventivní a léčebné péči. Všechny těhotné ženy a jejich rodiny potýkající se s poruchami spojenými s užíváním návykových látek by měly mít přístup k finančně dostupným preventivním a léčebným službám a intervencím poskytovaným se zvláštním zřetelem k zachovávání mlčenlivosti o důvěrných informacích a dodržování národní legislativy a mezinárodních norem týkajících se dodržování lidských práv. Ženám by neměl být odpírán přístup k zdravotní péči kvůli tomu, že užívají návykové látky.

III. Respektování svébytnosti pacientky. Vždy by měla být respektována svébytnost těhotné nebo kojící ženy a ženy, které trpí poruchami spojenými s užíváním návykových látek, je třeba při rozhodování o zdravotní péči detailně informovat o rizicích a pozitivech, které pro ně a jejich doposud nenarozené dítě mohou vyplývat z dostupných terapeutických možností.

IV. Poskytování komplexní péče. Služby poskytované těhotným a kojícím ženám trpícím poruchami spojenými s užíváním návykových látek by šíří svého záběru měly odpovídat komplexní a mnohovrstevné povaze poruch souvisejících s užíváním návykových látek a jejich příčin.

V. Ochrana proti diskriminaci a stigmatizaci. Preventivní a léčebné intervence by měly být těhotným a kojícím ženám poskytovány způsobem, který vyloučí jejich stigmatizaci, diskriminaci a marginalizaci a bude přispívat k vytváření rodinného, komunitního a sociální zázemí pro tyto ženy, jakož i k jejich sociálnímu začleňování na základě budování kontaktů s dostupnými službami v oblasti péče o děti, pracovních příležitostí, vzdělávání, bydlení apod.

IDENTIFIKACE A ŘEŠENÍ PROBLÉMU UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK A PORUCH Z UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK V TĚHOTENSTVÍ

Č.	Doporučení	Typ doporučení	Kvalita důkazů
Screening a krátká intervence zaměřené na rizikové a škodlivé užívání návykových látek v těhotenství			
1	Poskytovatelé zdravotní péče by se všech těhotných žen měli v co nejranější fázi těhotenství a při každém předporodním vyšetření dotazovat, zda užívají nebo v minulosti užívaly alkohol nebo jiné návykové látky.	silné	nízká
2	Poskytovatelé zdravotní péče by měli všem těhotným uživatelkám alkoholu nebo drog nabídnout krátkou intervenci.	silné	nízká
Psychosociální intervence zaměřené na poruchy spojené s užíváním návykových látek[1] v těhotenství			
3	Poskytovatelé zdravotních služeb, kteří mají v péči těhotné ženy a ženy po porodu, jež trpí poruchami spojenými s užíváním alkoholu nebo jiných návykových látek, by měli nabízet komplexní zhodnocení (diagnostiku)[2] a individualizovanou péči[3]	podmíněné	velmi nízká
Detoxifikační a odvykací programy zaměřené na látkové závislosti v těhotenství			
4	Poskytovatelé zdravotní péče by měli při první příležitosti vyzvat těhotnou ženu, která je závislá na alkoholu nebo jiných drogách, aby tyto látky přestala užívat a dle potřeby či situace ji nabídnout nebo poslat na medicínsky supervidovanou detoxifikaci.[4]	silné	velmi nízká
5	Těhotným ženám závislým na opioidech je třeba raději doporučit opioidovou udržovací léčbu[5] ve všech případech, kdy je tato forma terapie k dispozici, než se rozhodnout pro detoxifikaci od opioidů.	silné	velmi nízká
6	Těhotným ženám se závislostí na benzodiazepinech by se měly postupně snižovat dávky[6] za využití dlouhodobě působících benzodiazepinů.	silné	velmi nízká
7	Těhotným ženám, u nichž se po vysazení alkoholu rozvinou odvykací symptomy,[B] je třeba krátkodobě podávat dlouhodobě působící benzodiazepiny.[7]	silné	velmi nízká
8	Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen se závislostí na stimulantech lze mírnit příznaky psychiatrických poruch psychofarmaky, ale jejich podávání není rutinně vyžadováno.	silné	velmi nízká
Farmakoterapie (substituce a prevence relapsu) při látkové závislosti v těhotenství			
9	Farmakoterapie se u těhotných pacientek nedoporučuje k rutinní léčbě závislosti na stimulantech amfetaminového typu, konopí, kokainu a těkavých látkách.	podmíněné	velmi nízká
10	Vzhledem k doposud nezjištěné bezpečnosti a účinnosti medikace k léčbě alkoholové závislosti v těhotenství je třeba u každé ženy provést individuální analýzu rizik a přínosu.	podmíněné	velmi nízká
11	Těhotným pacientkám se závislostí na opioidech je třeba doporučit, aby pokračovaly nebo začaly s opioidovou udržovací terapií, ať už na bázi metadonu nebo buprenorfinu.	silné	velmi nízká
Kojení u matek se závislostí na alkoholu a/nebo jiných látkách			
12	A. Matky s poruchami spojenými s užíváním návykových látek je třeba podporovat v kojení, pakliže by rizika jednoznačně nepřevažovala nad pozitivy.	podmíněné	velmi nízká
	B. Kojící ženy užívající alkohol nebo drogy je třeba vyzvat a vést k tomu, aby přestaly alkohol nebo drogy užívat. Užívání návykových látek nicméně není nutně kontraindikací kojení.	podmíněné	velmi nízká

B | V závažných případech se v ČR doporučuje věnovat pozornost riziku náhlého vysazení u opiátové závislosti.

Č.	Doporučení	Typ doporučení	Kvalita důkazů
13	Tělesný kontakt je důležitý bez ohledu na volbu výživy a v případě matky s adiktologickou poruchou, která je schopna reagovat na potřeby dítěte, je třeba jej aktivně podporovat.	silné	nízká
14	Matky stabilizované na opioidové udržovací léčbě, ať už na bázi metadonu nebo buprenorfinu, je třeba vybízet ke kojení. Výjimkou jsou situace, kdy by rizika jednoznačně převažovala nad pozitivy.	silné	nízká
Péče o děti vystavené alkoholu a dalším psychoaktivním látkám			
15	Zdravotnická zařízení poskytující porodní péči by měla mít zavedeny postupy pro identifikaci, diagnostiku, monitoring a nefarmakologické i farmakologické intervence ve vztahu k novorozencům, kteří byli před porodem vystaveni opioidům.	silné	velmi nízká
16	V nutných případech je u novorozenců se syndromem z odnětí opioidů prvním terapeutickým krokem podání opioidu.	silné	velmi nízká
17	Vykazuje-li dítě znaky novorozeneckého abstinenčního syndromu v důsledku vysazení sedativ nebo alkoholu nebo není-li známo, jaké látce bylo dítě vystaveno, jeví se jako nejvhodnější prvotní terapeutická alternativa podání fenobarbitalu.	podmíněné	velmi nízká
18	Všechny děti narozené ženám s poruchami spojenými s užíváním alkoholu je třeba vyšetřit[C] na příznaky fetálního alkoholového syndromu.[8]	podmíněné	velmi nízká

1 | Termín „poruchy spojené s užíváním návykových látek“ zahrnuje syndrom závislosti a škodlivé užívání psychoaktivních látek, jako jsou alkohol, konopí, stimulanty amfetaminového typu (ATS), kokain, benzodiazepiny atd.
2 | Součástí komplexní diagnostiky žen užívajících alkohol a drogy v těhotenství a v poporodním období je zhodnocení vzorců užívání návykových látek, somatických a psychiatrických komorbidit, rodinného kontextu a sociálních problémů.
3 | Plánování individuální péče obnáší volbu odpovídajících psychosociálních a farmakologických intervencí vycházejících z komplexního zhodnocení.
4 | Těhotným ženám závislým na alkoholu a drogách, které souhlasí s absolvováním detoxifikace, by měla být v případě medicínské indikace nabídnuta asistovaná odvykací kúra v lůžkovém nebo nemocničním zařízení. Léčba musí být volena tak, aby bylo stejnou měrou zohledňováno zdraví matky i plodu.
5 | Udržovací léčba na bázi podávání metadonu nebo buprenorfinu.
6 | Po dobu, která by neměla být delší, než je z medicínského hlediska nezbytně nutné.
7 | Zvládání odvykacího stavu u alkoholu obvykle zahrnuje podávání tiaminu.
8 | Znaky fetálního alkoholového syndromu (FAS) zahrnují poruchy růstu, obličejovou dysmorfii (krátké štěrbiny očních víček, hladké nebo ploché philtrum, tenký horní ret) a abnormality centrální nervové soustavy.

C | V ČR se považuje za vhodné zohlednit i fakt, že dítě matky-uživatelky alkoholu nemusí vykazovat známky FAS (fenotyp) bezprostředně po porodu, ale v budoucnu se mohou problémy s matčiným abúzem alkoholu projevit (PMV, poruchy učení, poruchy chování), což ale může uniknout díky negativnímu závěru porodnice. Mohou se vyskytovat i jen některé symtomy FAS.

Úvod

Užívání alkoholu, nelegálních drog a dalších psychoaktivních látek během těhotenství, které je relativně běžným jevem, může způsobit matce i dítěti mnoho zdravotních a sociálních problémů.

Pití alkoholu v těhotenství může vést ke vzniku fetálního alkoholového syndromu a mít další negativní následky, mezi něž patří spontánní potrat, narození mrtvého dítěte, nízká porodní hmotnost, předčasný porod nebo vrozené vady. Užívání alkoholu a dalších návykových látek může rovněž zásadním způsobem nepříznivě ovlivnit fungování jednotlivce v roli rodiče a životního partnera, může být spouštěčem genderově podmíněného a domácího násilí a výrazně tak poznamenat fyzický, duševní a emoční vývoj dětí. Injekční užívání drog je navíc spojeno se zvýšeným rizikem přenosu HIV a virové hepatitidy na těhotné ženy a jejich děti.

Užívání alkoholu a jiných návykových látek ze strany budoucích matek a dalších osob, které s nimi žijí ve společné domácnosti, neškodí pouze zdraví matky a dítěte – viz tematická náplň Rozvojových cílů tisíciletí OSN *(UN Millennium Development Goals)* 2, 4, 5 a 6 – ale může také znehodnocovat pokrok, kterého bylo v mnoha nízko- a středněpříjmových zemích dosaženo v sociální a zdravotní oblasti.

Pro ženy, jejich partnery a další osoby žijící s nimi ve společné domácnosti může být těhotenství příležitostí ke změně jejich dosavadních vzorců užívání alkoholu a dalších návykových látek. Zdravotníci, kteří o ženy s adiktologickými poruchami v době těhotenství pečují, musí být dobře obeznámeni s komplexností sociálních, duševních a fyzických problémů těchto žen a být jim zdrojem užitečných informací a podpory během těhotenství i v době po porodu.

Důvody vzniku těchto doporučených postupů

Tyto doporučené postupy vznikly jako vodítko pro všechny zdravotníky pečující o těhotné ženy, které užívají alkohol nebo drogy nebo trpí nějakou poruchou spojenou s užíváním návykových látek, díky němuž budou tito pracovníci schopni eliminovat zdravotní rizika, která v této souvislosti hrozí. Aktuálně není k dispozici žádný globálně koncipovaný metodický pokyn, v němž by byla formulována vědecky fundovaná doporučení týkající se diagnostikování a léčby užívání návykových látek, resp. poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství. V některých vysokopříjmových zemích sice byly k tomuto tématu zpracovány národní doporučené postupy, nicméně v nízko- a středněpříjmových zemích nejsou taková doporučení doposud k dispozici.

Tento projekt vznikl v reakci na poptávku ze strany organizací, institucí i jednotlivců volajících po odborných metodických pokynech, jež mohou pomoci při identifikaci a řešení poruch spojených s užíváním návykových látek u těhotných žen. Tato doporučení byla zpracována paralelně s doporučeními WHO pro prevenci a řešení problému užívání tabáku a pasivního kouření v těhotenství.

Tyto doporučené postupy jsou rovněž reakcí na Rezoluci 63.13 Světového zdravotnického shromáždění (vytyčující a schvalující Globální strategii pro omezování škodlivého užívání alkoholu) a Politické prohlášení a akční plán o mezinárodní spolupráci v zájmu dosažení integrovaného a vyváženého postupu při potírání celosvětového drogového problému (schválenými segmentem na vysoké úrovni 52. zasedání Komise pro narkotika; CND).

Vytvoření těchto doporučených postupů je součástí širokého spektra aktivit realizovaných Oddělením WHO pro duševní zdraví a zneužívání návykových látek (MSD). Spadá sem mimo jiné vývoj a diseminace screeningového nástroje ASSIST určeného k provádění orientačních vyšetření na užívání návykových látek v kontextu zdravotní péče, příručka pro provádění krátké intervence související s aplikací nástroje ASSIST, intervenční aplikace WHO mhGAP určené k řešení akutních duševních a behaviorálních poruch, doporučené postupy WHO pro psychosociálně asistovanou farmakologickou léčbu závislosti na opioidech, diskusní materiál UNODC/WHO týkající se zásad léčby látkových závislostí a program UNODC/WHO věnovaný léčbě drogových závislostí.

STÁVAJÍCÍ RELEVANTNÍ METODICKÉ MATERIÁLY ZABÝVAJÍCÍ SE SOUVISEJÍCÍMI PROBLÉMY A PORUCHAMI

The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST): Manual for use in primary care http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599382_eng.pdf

Brief Intervention. The ASSIST-linked brief intervention for hazardous or harmful substance use. Manual for use in primary care. http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599399_eng.pdf

AUDIT: Alcohol Use Disorders Identification Test: Guidelines for use in primary care* http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf

Brief Intervention for Hazardous and Harmful Drinking: Manual for use in primary care* http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6b.pdf

Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence http://www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf

mhGAP – Intervention Guide http://www.who.int/mental_health/publications/mhGAP_intervention_guide/en/. Obsahuje doporučení týkající se péče o osoby s poruchami způsobenými užíváním alkoholu a drog v nepsychiatrických kontextech, jež lze uplatnit v rámci předporodní péče.

Working with Individuals, Families and Communities to Improve Maternal and Newborn Health http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_MPS_09.04_eng.pdf

Pregnancy, Childbirth, Postpartum and Newborn Care: A guide for essential practice http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/924159084x/en/index.html

PMTCT Strategic Vision 2010–2015 http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599030_eng.pdf. Obsahuje doporučení pro prevenci přenosu HIV z matky na dítě u injekčních uživatelů drog.

Guidelines on HIV and Infant Feeding 2010 http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241599535/en/index.html Obsahuje doporučení pro porodní péči u HIV pozitivních žen v souvislosti s injekčním užíváním drog.

Acceptable Medical Reasons for Use of Breast-milk Substitutes http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_FCH_CAH_09.01_eng.pdf Obsahuje doporučení týkající se situací, kdy by žena neměla kojit.

* Přestože byly tyto doporučené postupy vydány již v roce 2001, tj. před přijetím aktuální metodiky WHO vyžadující systematické přehledy vědeckých důkazů, efektivita krátkých intervencí ve vztahu k rizikové a škodlivé konzumaci alkoholu byla potvrzena v nedávno publikovaných pokynech WHO, schválených Výborem pro posuzování doporučených postupů WHO, a to včetně příručky pro intervenční program mhGAP, který je v této tabulce rovněž uveden.

KOMU JSOU TYTO DOPORUČENÉ POSTUPY URČENY

Cílovou skupinou těchto doporučených postupů jsou primárně poskytovatelé zdravotních služeb pečující o ženy a jejich děti po celou dobu těhotenství i v poporodním období.

CÍLE A TEMATICKÝ ZÁBĚR TOHOTO MATERIÁLU

Účelem těchto doporučených postupů je předložit poskytovatelům zdravotní péče odborné výzkumem podložené informace, které jim mohou být vodítkem při identifikaci a řešení problému užívání návykových látek u těhotných žen. Díky uváděným informacím budou uživatelé tohoto materiálu schopni ve svých zemích lépe uplatnit vědecké principy veřejnozdravotního přístupu. Neméně důležitým cílem je poskytnout těhotným ženám možnost zdraví prospěšných rozhodnutí ve vztahu ke konzumaci alkoholu a dalších návykových látek v kontextu těhotenství, kojení a poporodního období.

Na základě komplexního posouzení potřeb této cílové skupiny a výzev, s nimiž se potýkají poskytovatelé zdravotní péče, kteří pracují s těhotnými ženami vykazujícími poruchy spojené s užíváním návykových látek, bylo Skupinou pro zpracování doporučených postupů (GDG) odsouhlaseno, že se tyto doporučené postupy zaměří na šest oblastí:

1. Orientační vyšetření (screening) a krátká intervence
2. Psychosociální intervence
3. Detoxifikace
4. Řešení závislosti
5. Výživa dítěte
6. Řešení novorozeneckého abstinenčního syndromu

AUTORSKÝ TÝM DOPORUČENÝCH POSTUPŮ A SPOLUPRACUJÍCÍ SUBJEKTY

Řídící skupina WHO

Interní řídící skupinu tvořili zástupci oddělení WHO zabývajících se agendou duševního zdraví a zneužívání návykových látek, reprodukčního zdraví, rovnosti pohlaví a lidských práv a omezování konzumace tabákových výrobků. Kompletní jmenný seznam je obsahem přílohy 4.

Skupina pro zpracování doporučených postupů

Skupina pro zpracování doporučených postupů byla tvořena odborníky na danou problematiku s odpovídajícími zkušenostmi s poskytováním zdravotní péče v nízko- a středněpříjmových zemích a s erudicí v oblasti tvorby vědecky fundovaných metodických materiálů. Složení této skupiny bylo rovněž zárukou genderové a geografické vyváženosti. Své zastoupení zde měly všechny regiony WHO.

Skupina pro zpracování doporučených postupů úzce spolupracovala s konzultanty z řad odborníků na oblast systematického shromažďování vědeckých důkazů a metodiku GRADE. Kompletní seznam členů skupiny pro zpracování doporučených postupů a jednotlivých konzultantů včetně uvedení jejich specializace, profesní afiliace a geografické působnosti je uveden v příloze 4.

Skupina externích recenzentů

Externí recenzenti pocházeli z řad koncových uživatelů, institucí a partnerských subjektů působících v oblasti, jež je předmětem zájmu těchto doporučených postupů. Jejich jména, profesní afiliace, odborná zaměření a geografická působiště jsou obsahem přílohy 4.

Externí recenzenti byli požádáni o své hodnocení a připomínky v různých fázích tvorby těchto doporučených postupů. Někteří členové skupiny externích recenzentů se jako „zvláštní hosté“ zúčastnili prvního informativního setkání a závěrečného setkání, na němž se rozhodovalo o jednotlivých doporučeních, kde působili jako pozorovatelé s poradním hlasem, avšak neměli možnost ovlivnit přijímaná rozhodnutí. Měli možnost se vyjádřit k rámcovým otázkám, zamýšleným výstupům, důkazním profilům a k finální verzi metodického materiálu. Vyjádření recenzentů a jejich připomínky byly zohledněny ve finálním rozsahu doporučených postupů, předmětných výstupech a v definitivních formulacích doporučení.

Otázky střetu zájmů

Všichni členové skupiny pro zpracování doporučených postupů, externí recenzenti a konzultanti předložili vyplněná standardní prohlášení WHO o střetu zájmů. Několik členů GDG deklarovalo vědecké a finanční zájmy, které byly následně přezkoumány sekretariátem z hlediska možného střetu zájmů (viz přehled v příloze 5). Hendree Jones byla příjemcem finanční podpory od společnosti Reckitt Benckiser, jež je mimo jiné výrobcem buprenorfinu. Inkasovala drobné honoráře za příspěvky na konferencích a byl ji zdarma poskytnut buprenorfin pro účely klinických hodnocení. Gabriele Fischer pobírala za konzultační činnost nevelké finanční odměny od společnosti Reckitt Benckiser vyrábějící buprenorfin, společnosti Mundipharma vyrábějící morfin a společnosti Lannacher vyrábějící psychofarmaka. Anju Dhawan byla příjemcem finanční podpory pro účely klinického hodnocení od společnosti Rusan Pharmaceuticals, jež vyrábí metadon i buprenorfin. Jelikož tyto osoby jsou uznávanými vědeckými a klinickými pra-

covnicemi v daném oboru a vzhledem k výši předmětných finančních prostředků bylo konstatováno, že nebudou odvolány z GDG, nicméně že jejich potenciální konflikt zájmů bude eliminován tím, že tyto osoby budou vyloučeny z aktivní debaty a rozhodování o farmaceutických přípravcích vyráběných firmami, od nichž obdržely finanční plnění. Obě jednání byla zahájena otevřeným deklarováním možných střetů zájmu, načež bylo jednoznačně konstatováno, že členové skupiny pro zpracování doporučených postupů, kteří jsou nebo byli příjemci finančních prostředků od farmaceutického průmyslu, se nebudou moci účastnit diskusí o otázkách, které souvisejí s léčivými přípravky spojenými s konkrétními farmaceutickými firmami.

JAK DOPORUČENÉ POSTUPY VZNIKALY

Tyto doporučené postupy začaly vznikat v polovině roku 2012 jako společný projekt dvou oddělení WHO zaměřených na problematiku duševního zdraví a užívání návykových látek: *Department of Mental Health and Substance Abuse a Tobacco Free Initiative*. Prvotním výstupem této spolupráce byl návrh doporučených postupů, virtuální setkání Skupiny pro zpracování doporučených postupů (*Guideline Development Group*, GDG) a následné schválení návrhu doporučení členy Výboru pro posuzování doporučených postupů WHO *(WHO Guidelines review Committee)*. GDG jednala prostřednictvím telekonferencí a virtuálních setkání, ale proběhla také dvě zasedání, na nichž se členové skupiny setkali osobně. V rámci prvního takového setkání konaného v prostorách WHO ve Washingtonu, D. C. (v době od 29. ledna do 1. února 2013) bylo provedeno zhodnocení dosavadních vědecky podložených poznatků o negativních dopadech jednotlivých vzorců užívání alkoholu a drog v těhotenství a byl stanoven rozsah a oblasti další práce s těmito informacemi. Na druhém a současně závěrečném zasedání, které proběhlo v ženevské centrále WHO (11.–13. září 2013), byly zjištěné skutečnosti prezentovány prostřednictvím profilů důkazů a tabulek GRADE (viz příloha) a následně byla formulována finální doporučení. Ta byla poté předložena k vyjádření skupině externích recenzentů a prostřednictvím online diskusí a telekonferencí pak GDG připravila konečnou verzi dokumentu.

REŠERŠE A ZAJIŠTĚNÍ DOSTUPNÝCH INFORMACÍ

Na základě šesti hlavních tematických oblastí odsouhlasených GDG byly formulovány nejvhodnější otázky pro systematické vyhledávání relevantních vědeckých důkazů. V dubnu 2013 byla GDG vyzvána, aby provedla výběr sledovaných parametrů (výstupů) a ohodnotila je na škále od 1 do 9, kde 9 bude odpovídat nejvyšší (zásadní) důležitosti a 1 nejnižší důležitosti. Pro každý výstup byly vypočteny průměrné hodnoty a sedm výstupů s nejvyšším hodnocením pak použito k vyhodnocování získaných vědeckých důkazů, s výjimkou případů, u nichž se členové GDG shodli, že je nutné mít k dispozici více než sedm hodnocených parametrů (viz profily důkazů a tabulky GRADE v příloze 1).

Zajišťování dostupných vědeckých důkazů měli na starosti čtyři výzkumníci (dva konzultanti a dva stážisti WHO). Realizace rešerší byla svěřena informačnímu specialistovi WHO Tomasi Allenovi, který prohledával množství různých databází: PubMed, EmBase, CENTRAL, Psychinfo, CINAHL (podrobnější informace o deskriptorech MeSH atd. viz příloha 2). Základním cílem vyhledávací strategie bylo najít všechny randomizované kontrolované studie (RCT) a systematické přehledy zaměřené na problematiku těhotných žen užívajících alkohol nebo drogy a následně je roztřídit do jednotlivých kategorií a fixovat pro další využití. Na základě těchto rešerší bylo identifikováno přibližně 6 000 článků, které byly dále filtrovány podle názvu a abstraktu, následně pak celého (fulltextového) znění příspěvku (viz graf 1 a tabulky 1 a 2 níže). Jako důkazní základna byly použity veškeré nalezené cochranovské přehledy nebo jiné kvalitní systematické přehledy a jejichž výsledky byly prezentovány pomocí tabulek GRADE. V případech, kdy nebyl k dispozici žádný cochranovský přehled nebo jeho ekvivalent, byl za využití cochranovských metod zpracován systematický přehled identifikovaných RCT, včetně případné metaanalýzy, jehož výsledky byly následně vyhodnoceny prostřednictvím metodiky GRADE.

TABULKA 1. | POČET ZÁZNAMŮ DLE PROHLEDÁVANÉ DATABÁZE

Databáze	Počet záznamů
PubMed	1 479
EmBase	3 614
CENTRAL	84
PsychInfo	512
CINAHL	754
CELKEM	6 443
Deduplikováno	5 632

GRAF 1. | FILTROVÁNÍ VÝSLEDKŮ VYHLEDÁVÁNÍ NA RELEVATNÍ ČLÁNKY

TABULKA 2. | POČET ČLÁNKŮ A ROZHODNÝCH RCT PODLE SYSTEMATIZAČNÍ KATEGORIE

Intervence	Články	RCT
Screening a krátká intervence	17	10
Psychosociální intervence	30	15
Detoxifikace	0	0
Řešení závislosti	36	4
Kojení	0	0
Stav dítěte	5	4
Nezařazeno	5	není relevantní
Celkem	**93**	**33**

V zájmu kompenzace absence RCT v některých oblastech odborné literatury byly do jednotlivých dílčích kategorií vědeckých důkazů zařazeny také další studie identifikované v rámci systematických rešerší jako zdroj doplňujících informací pro účely profilů zpracovaných dle metodiky GRADE. Článků, které sice neodpovídaly kritériím na RCT, nicméně byly shledány relevantními z hlediska hlavních tematických oblastí těchto doporučených postupů, bylo 598.

V srpnu 2013 proběhl třítýdenní průzkum hodnotových postojů a preferencí. Jeho účastníci – zdravotníci, resp. těhotné (příp. nedávno těhotné) ženy – měli stanovit míru svých preferencí ve vztahu k navrženým zněním jednotlivých doporučení a uvést, jaký by na ně mohla mít vliv. Na závěrečném osobním setkání členů skupiny pro zpracování doporučených postupů konaném v září 2013 byla v rámci projednávání jednotlivých doporučení předložena analýza reakcí respondentů tohoto výzkumu. GDG pak takto vyjádřené hodnotové postoje a preference zohlednila při stanovování váhy jednotlivých doporučení. Příslušný formulář je k dispozici na adrese https://sryyz. enketo.formhub.org/webform.

Vyhodnocení důkazů a formulace doporučení

Při formulování konečného znění doporučení uplatnili členové GDG systém GRADE sloužící k vyhodnocování kvality vědeckých důkazů a k využívání takových důkazů při zdůvodňování přijímaných rozhodnutí. Ke každé ze šesti rámcových tematických oblastí byl sestaven profil důkazů jako souhrn získaných vědeckých poznatků, včetně průkazných zjištění týkajících se hodnotových postojů, preferencí, přínosu, rizik a proveditelnosti. Ve všech možných případech byly zjištěné skutečnosti analyzovány na základě metodiky GRADE a příslušné výsledky následně prezentovány prostřednictvím tabulek GRADE. Míra průkaznosti efektivity byla rozdělena na vysokou, střední, nízkou a velmi nízkou v závislosti na určitosti účinku kvantifikovaného v hodnocených studiích. U mnohých KLINICKÝCH otázek relevantní vědecké důkazy chyběly nebo byly k dispozici ve velmi omezené míře, což se odrazilo ve velmi nízkém hodnocení jejich kvality. Členové GDG konstatovali, že k zajištění dostatečného korpusu vědeckých důkazů pro fundovanou péči o těhotné ženy užívající návykové látky a trpící poruchami spojenými s užíváním takových látek je nutný rozsáhlý výzkum. K vyhodnocení a konsenzuálnímu stanovení kvality vědeckých důkazů a určitosti evidovaných rizik a pozitiv, hodnotových postojů a preferencí, proveditelnosti a dostupných zdrojů použili členové skupiny pro zpracování doporučených postupů rozhodovací tabulku (podrobnější informace o jednotlivých rozhodnutích popsaných v profilech důkazů 1–6 viz příloha).

Na základě **přesvědčivosti** shromážděných **vědeckých důkazů** byla **doporučení** rozdělena na:

„silná“, tj. doporučení, u nichž si členové skupiny pro zpracování doporučených postupů byli jistí, že vzhledem k míře prokázané efektivity v kombinaci s jistotou ve vztahu k hodnotovým postojům, preferencím, přínosu a proveditelnosti lze taková doporučení aplikovat na všechny okolnosti a jakákoli prostředí

a

„podmíněná“, tj. doporučení, u nichž panovala menší jistota ve vztahu ke kvalitě důkazů a hodnotovým postojům, preferencím, přínosu a proveditelnosti. Znamená to tedy, že na některé okolnosti nebo některá prostředí je nebude vhodné aplikovat.

Rozhodnutí byla obvykle přijímána konsenzuálně. V případě názorové nejednotnosti členové GDG hlasovali, přičemž k přijetí rozhodnutí byl vyžadován souhlas dvoutřetinové většiny. Pokud některý návrh nezískal napoprvé podporu dvoutřetinové většiny, bylo dohodnuto, že se doporučení přeformuluje a poté bude znovu předloženo k hlasování. Tento postup byl nutný pouze v jednom případě – u doporučení 8, které pojednává o zvládání odvykacího stavu u závislosti na stimulantech.

DOPORUČENÍ

Na základě rozsáhlé analýzy dostupných vědeckých poznatků vztahujících se ke každé z šesti rámcových oblastí se GDG shodla na formulování následujících doporučení ve vztahu k identifikaci a řešení problému užívání návykových látek a poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství. Za každým doporučením následuje komentář objasňující kontextové záležitosti a relevantní aspekty nastíněných řešení. V průběhu tvorby těchto doporučení členové GDG odhalili značné mezery v dosavadním výzkumu a sestavili společně seznam výzkumných priorit a otázek, jejichž výčet je uveden na konci doporučení.

Obecné zásady

Členové skupiny pro zpracování doporučených postupů zaznamenali, že na všechna níže formulovaná doporučení lze vztáhnout určité principy. Tyto obecné zásady zde uvádíme jako pomůcku pro snazší orientaci v procesu plánování, implementace a evaluace nejvhodnějších a nejrelevantnějších doporučení s ohledem na tuzemský kontext jednotlivých zemí a zdroje, které mají k dispozici.

I. Prevence jako priorita. *Předcházení, omezování a eliminace užívání alkoholu a drog během těhotenství a poporodního období je zásadním prvkem optimalizace zdravotního stavu a osobní pohody žen i jejich dětí.*

Tento úkol vyžaduje komplexní přístup obnášející realizaci multidisciplinárních opatření, včetně práva na co nejpřesnější informace o rizicích užívání alkoholu a drog v těhotenství, systém zdravotní péče, jehož nedílnou součástí jsou preventivní strategie a podpora zdravých rozhodnutí ohledně užívání návykových látek u žen v plodném věku, a aktivity v oblasti podpory zdraví, přispívající k vytváření zdravého domova a sociálního prostředí a pomáhající těhotným ženám a jejich partnerům činit zdravá rozhodnutí ohledně užívání návykových látek a chránící je před tla-

kem, který na ně může být ve vztahu ke konzumaci alkoholu či užívání jiných návykových látek vyvíjen.

II. Zajištění přístupu k preventivní a léčebné péči. *Všechny těhotné ženy a jejich rodiny potýkající se s poruchami spojenými s užíváním návykových látek by měly mít přístup k finančně dostupným preventivním a léčebným službám a intervencím poskytovaným se zvláštním zřetelem k zachovávání mlčenlivosti o důvěrných informacích a dodržování národní legislativy a mezinárodních norem týkajících se dodržování lidských práv. Ženám by neměl být odpírán přístup k zdravotní péči kvůli tomu, že užívají návykové látky.*

Poskytovatelé zdravotních služeb by měli být u těhotných žen schopni rozpoznat a řešit jejich užívání návykových látek a poruchy spojené s užíváním návykových látek. Zdravotnický systém by měl identifikovat adiktologické poruchy při první příležitosti a nabídnout kvalitní a finančně i jinak dostupnou léčebnou péči.[D] Specializované služby pro ženy s poruchami spojenými s užíváním návykových látek by měly být považovány za důležitou součást zdravotnického systému a jejich zajištění musí svým rozsahem odpovídat klinické potřebě. Při zajišťování adekvátního přístupu k zdravotním službám pro ženy s poruchami spojenými s užíváním návykových látek je třeba zohledňovat potřeby, které tyto ženy mají v souvislosti s péčí o své děti. Organizace péče má také dopad na zachovávání mlčenlivosti o důvěrných informacích, jež je jedním ze základních práv každého člověka, který čerpá zdravotní péči.

III. Respektování svébytnosti pacientky. *Vždy by měla být respektována svébytnost těhotné nebo kojící ženy a ženy, které trpí poruchami spojenými s užíváním návykových látek, je třeba při rozhodování o zdravotní péči detailně informovat o rizicích a pozitivech, které pro ně a jejich doposud nenarozené dítě mohou vyplývat z dostupných terapeutických možností.*

Svébytnost pacientky a péče zaměřená na pacientku jsou zásadní komponenty zdravotních služeb určených těhotným ženám. Rozhodnutí týkající se léčby by měla vycházet z všeobecně přijímaných etických zásad lékařské péče zohledňujících svébytnost ženy při rozhodování o poskytnuté péči a zdraví jejího dítěte, jakož i její právo na soukromí a zachování mlčenlivosti o důvěrných informacích při projednávání terapeutických možností. Nezbytnou podmínkou je, aby byly těhotné a kojící ženy jasně, přesně a uceleně informovány o rizicích konzumace alkoholu a užívání drog, a všechny ženy s poruchami spojenými s užíváním návykových látek by měly mít přístup k informacím o účinné antikoncepci.[E]

IV. Poskytování komplexní péče. *Služby poskytované těhotným a kojícím ženám trpícím poruchami spojenými s užíváním návykových látek by šíří svého záběru měly odpovídat komplexní a mnohovrstevné povaze poruch spojených s užíváním návykových látek a jejich příčin.*

Komplexní služby určené těhotným a kojícím ženám zahrnují řadu genderově citlivých preventivních a léčebných intervencí, jež mohou reagovat na jejich potřeby v různých oblastech, např. zajištění péče o dítě, komorbidní duševní a souběžné somatické problémy, krví přenosné a jiné infekční nemoci, špatná výživa nebo psychosociální problémy, které se mohou odvíjet od vztahů s partnerem/jinými lidmi bydlícími ve stejné domácnosti, bezdomovectví, chudoby nebo násilí. Komplexní služby nabízející celé kontinuum péče jsou pro zranitelné skupiny také obecně mnohem přístupnější.

V. Ochrana proti diskriminaci a stigmatizaci. *Preventivní a léčebné intervence by měly být těhotným a kojícím ženám poskytovány tak, aby nedocházelo k jejich stigmatizaci, diskriminaci a marginalizaci a aby se vytvářely podmínky pro budování rodinného, komunitního a sociálního zázemí pro tyto ženy, jakož i pro jejich sociální začleňování na základě budování kontaktů s dostupnými službami v oblasti péče o děti, pracovních příležitostí, vzdělávání, bydlení apod.*

Poskytovatelé zdravotní péče by měli usilovat o vytvoření vztahu mezi klinickým pracovníkem a pacientkou, který bude oproštěn od jakýchkoli projevů diskriminace nebo stigmatizace. Všechny důležité informace o rizicích užívání návykových látek a prospěšnosti léčby je třeba sdělovat neodsuzujícím, ohleduplným, nestigmatizujícím a empatickým způsobem při současném citlivém zohlednění věku a případných kulturních a jazykových odlišností. Všechny důležité informace je nutné sdělovat ústně i písemně, a to takovou formou, která bude odpovídat stupni gramotnosti pacientky, resp. jejím schopnostem porozumět psanému a mluvenému projevu. Poskytovatelé zdravotní péče by měli citlivě reagovat na informace osobní a bolestivé povahy (týkající se např. genderově podmíněného násilí nebo sebepoškozování).

D | Identifikace adiktologické poruchy při první příležitosti není vždy reálná ani možná a často vyžaduje zkušeného odborníka v adiktologii. Tlak na rychlou identifikaci může vést ke špatným závěrům a nespolupráci ženy.

E | V ČR uživatelky návykových látek často nadužívají antikoncepci z důvodu nedostatku financí, i v souvislosti s životním stylem.

Screening a krátká intervence zaměřené na rizikové a škodlivé užívání návykových látek v těhotenství

(Profil důkazů 1: viz příloha 1, strana 41)

Mnohé z poznatků, o něž se opírají závěry o efektivitě screeningu a krátkých intervencí v těhotenství, pocházejí z doby, kdy se ještě běžně nepracovalo se standardizovanými způsoby vykazování výsledků a neměřilo se zkreslení. Kvalita vědeckých důkazů je v těchto případech tedy hodnocena jako nízká nebo velmi nízká. Z dohledané literatury nicméně vyplývá, že systematické a detailní dotazování na užívání alkoholu a jiných návykových látek může zvýšit povědomí ženy o rizicích spojených s užíváním alkoholu a jiných návykových látek a může přivodit změnu v jejím chování.

Bylo zjištěno, že krátká motivační intervence snižuje v poporodním období množství vypitého alkoholu a počet dní, během nichž dochází k intenzivní konzumaci alkoholu. U těhotných žen, které konzumují alkohol ve větší míře, existuje možnost, že po absolvování krátké intervence společně se svým partnerem, pití omezí.

Dále bylo zjištěno, že těhotné dospívající dívky s poruchou spojenou s užíváním návykových látek toto užívání po jednorázové standardizované krátké intervenci omezí. Veškeré podrobnosti o vyhodnocovaných studiích, negativech a pozitivech, proveditelnosti a dostupných prostředcích a kapacitách jsou obsahem přílohy 1 na straně 41 .

DOPORUČENÍ 1

Poskytovatelé zdravotní péče by se všech těhotných žen měli v co nejranější fázi těhotenství a při každém předporodním vyšetření dotazovat, zda užívají nebo v minulosti užívaly alkohol nebo jiné návykové látky.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:

- Je důležité se ptát při každé návštěvě, neboť některé ženy se spíše podělí o citlivé informace až poté, co získají k ošetřujícímu lékaři větší důvěru.
- Těhotné ženy by měly být upozorněny na potenciální zdravotní rizika, která v důsledku užívání alkoholu a drog hrozí jim samým i jejich dětem.
- K dispozici jsou validizované screeningové nástroje k provádění orientačního vyšetření na užívání alkoholu a jiných návykových látek, resp. adiktologické poruchy (viz příloha 3).
- Pokud poskytovatel zdravotní péče zjistí, že těhotná žena užívá nebo užívala alkohol a/nebo jiné návykové látky, měl by být připraven přijmout sám příslušná opatření anebo pacientku předat do péče jiného odborníka.
- Bylo rozhodnuto, že navzdory nízké průkaznosti účinku převažují u krátké psychosociální intervence pozitiva, tj. potenciální snížení míry užívání alkoholu a jiných návykových látek, nad potenciálními negativy, které lze považovat za minimální. Poměr pozitiv a negativ tak vyzníval jednoznačně ve prospěch předmětné intervence, a to i přes nejistotu ohledně míry dosaženého přínosu. V neposlední řadě je třeba zmínit minimální implementační nároky.

DOPORUČENÍ 2

Poskytovatelé zdravotní péče by měli všem těhotným uživatelkám alkoholu nebo drog nabídnout krátkou intervenci.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:

- Krátká intervence je strukturovaná časově nenáročná (obvykle 5–30 minut) terapie nabízená s cílem pomoci dané osobě přestat užívat psychoaktivní látky nebo jejich užívání omezit. Je určena zejména pro praktické lékaře a další zdravotnické pracovníky v primární péči.
- Poskytovatelé zdravotní péče by měli být odpovídajícím způsobem proškoleni a obdržet příslušné referenční materiály.
- Krátkou intervenci je třeba individualizovat a zahrnout do ní zpětnou vazbu a rady, jak ukončit nebo omezit užívání alkoholu a jiných návykových látek během těhotenství. Na krátkou intervenci lze navázat dalšími konzultacemi s možností zprostředkování odborné péče u těch pacientek, které nejsou schopny takové užívání samy omezit nebo eliminovat.
- Přístup/postoje poskytovatelů zdravotní péče jsou důležitým faktorem, který se podílí na efektivitě krátkých intervencí.
- Stejně jako u doporučení 1 bylo rozhodnuto, že přes nedostatečně prokázanou efektivitu tohoto postupu, by měl být rozhodně doporučen, neboť je pravděpodobné, že potenciální pozitiva krátké psychosociální intervence, tj. snížení míry užívání alkoholu a/nebo jiných návykových látek, převažují nad jakýmikoli potenciálními negativy, které lze nadto považovat za minimální. Převaha pozitiv nad negativy tak byla zcela evidentní,

přestože nebylo možné s jistotou určit míru dosaženého přínosu. V neposlední řadě je třeba zmínit minimální implementační nároky.

Psychosociální intervence zaměřené na poruchy spojené s užíváním návykových látek v těhotenství

(Profil důkazů 2: viz příloha 1, strana 70)

Termín „poruchy spojené s užíváním návykových látek" zahrnuje syndrom závislosti a škodlivé užívání psychoaktivních látek, jako jsou alkohol, konopí, stimulanty amfetaminového typu (ATS), kokain, opioidy a benzodiazepiny. V rámci analýzy dostupných vědeckých důkazů se hledaly studie hodnotící účinnost psychosociálních intervencí, včetně studií zaměřených na kognitivně-behaviorální terapii (KBT), motivační rozhovory (MI), incentivní terapii (CM) a domácí návštěvy. Všechny tyto studie byly prováděny v zařízeních specializujících se na řešení problematiky užívání návykových látek v těhotenství. Spíše než absence psychosociální podpory se za „obvyklou péči" *(treatment-as-usual)* v tomto kontextu považuje nějaká forma nestrukturované psychosociální intervence.

- Z dosavadních poznatků vyplývá, že KBT může mít ve srovnání s obvyklou péčí lepší výsledky, pokud jde o setrvání v léčbě, omezení rizikových sexuálních a injekčních praktik a výskyt předčasných porodů.

- Zjištěná fakta vypovídají o lepších výsledcích incentivní terapie (CM) než obvyklé péče, pokud jde o setrvání v léčbě, procento negativních testů moči a počet týdnů nepřetržité abstinence od kokainu.

- Na základě dostupných poznatků nebylo prokázáno, že by se prostřednictvím metody motivačního rozhovoru dosahovalo ve srovnání s běžnou péčí nebo edukací lepších výsledků; podobné výsledky byly u sledovaných matek zaznamenány jak u setrvání v léčbě, tak u zneužívání návykových látek.

- Z analýzy randomizovaných studií vyplývá, že zvýšená četnost domácích návštěv po porodu nesnižuje míru užívání návykových látek u matek, ani nepřispívá k lepšímu dodržování režimu adiktologické léčby.

DOPORUČENÍ 3

Poskytovatelé zdravotních služeb, kteří mají v péči těhotné ženy a ženy po porodu, jež trpí poruchami spojenými s užíváním alkoholu nebo jiných návykových látek, by měli nabízet komplexní zhodnocení (diagnostiku) a individualizovanou péči.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Součástí komplexní diagnostiky žen užívajících alkohol a drogy v těhotenství a v poporodním období je zhodnocení vzorců užívání návykových látek, somatických a psychiatrických komorbidit, rodinného kontextu a sociálních problémů.

- Plánování individuální péče obnáší volbu odpovídajících psychosociálních intervencí různé intenzity vycházejících z konkrétních potřeb těhotných žen a dostupných kapacit a zdrojů. Psychosociální intervence zahrnují různé typy psychoterapie a sociální podpory různého stupně intenzity. Psychosociální péče a podpora, o níž se hovoří v tomto oddíle, představuje intenzivnější soubor intervencí, které typicky zajišťují osoby se zvláštní kvalifikací pro řešení poruch spojených s užíváním návykových látek a jejíž součástí je obvykle opakovaný kontakt s pacientem. Mezi specifické psychologické techniky řazené do této kategorie patří kognitivně-behaviorální terapie, incentivní terapie a motivační rozhovor/zvyšování motivace. Sociální podpora, jež je zmiňována v tomto oddíle, zahrnuje pomoc s bydlením, kvalifikační kurzy, aktivity zaměřené na rozvíjení rodičovských dovedností, nácvik tzv. životních dovedností, právní poradenství, domácí návštěvy a kontaktní práci.

- Přestože pozitiva psychosociální péče převyšují možná negativa, toto doporučení bylo vyhodnoceno jako podmíněné s ohledem na absenci dostatečně přesvědčivých důkazů a potenciální náročnost na potřebné kapacity a prostředky.[F]

Detoxifikační a odvykací programy zaměřené na závislosti na alkoholu a dalších návykových látkách v těhotenství

(Profil důkazů 3: viz příloha 1, strana 126)

Lze konstatovat, že odvykací syndrom vyžadující farmakologickou léčbu v těhotenství se vyskytuje ve spojitosti s třemi látkami: benzodiazepiny, alkoholem a opioidy. U odvykacího syndromu souvisejícího s vysazením jiných látek (např. psychostimulantů) nebylo použití psychofarmak shledáno jako opodstatněné. V případě těhotných žen, jejichž odvykací stav byl úspěšné zvládnut pomocí medikace, nebyl během detoxifikace zaznamenán výraznější fetální distres, ani zvýšené riziko úmrtí plodu nebo předčasného porodu.

F | V dlouhodobé praxi s těhotnými uživatelkami návykových látek v ČR (25 let) se ukazuje, že pomoc a stabilizace v psychosociální oblasti významně zvyšuje úspěšnost ve smyslu udržení vazby matka-dítě, i motivaci ke zvládnutí a omezení užívání.

U závislosti na opioidech existuje vedle doporučení přestat opioidy užívat možnost předepsat dlouhodobě působící opioidy (metadon nebo buprenorfin) k udržování stabilní hladiny opioidů (viz také profil důkazů 4 v příloze 1). Přestože tento způsob léčby obnáší riziko neonatálních příznaků z odnětí opioidů, opioidy při stabilních hladinách nejsou v zásadě toxické. Vysazení opioidů naproti tomu představuje zvýšené riziko recidivy nestabilních vzorců užívání opioidů s krátkodobým účinkem (např. heroinu). Rozhodujeme se tedy mezi opioidovou udržovací (substituční) léčbou s vědomým rizikem odvykacího stavu u novorozence, ale nízkým rizikem relapsu na jedné straně a detoxifikací od opioidů, která, je-li úspěšná, nenese žádné riziko novorozeneckého abstinenčního syndromu, ale je-li neúspěšná, představuje vysoké riziko negativních dopadů na novorozence, včetně novorozeneckého abstinenčního syndromu a intrauterinní růstové restrikce (IUGR), jakož i nepříznivých dopadů na stav matky, např. předávkování, na straně druhé.

Bylo konstatováno, že u závislosti na jiných látkách žádná reálná možnost substituční léčby není k dispozici.

DOPORUČENÍ 4

Poskytovatelé zdravotní péče by měli při první příležitosti vyzvat těhotnou ženu, která je závislá na alkoholu nebo jiných drogách, aby tyto látky přestala užívat a dle potřeby či situace ji nabídnout nebo poslat na medicínsky supervidovanou detoxifikaci.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Těhotným ženám závislým na alkoholu a drogách, které souhlasí s absolvováním detoxifikace, by měla být v případě medicínské indikace nabídnuta asistovaná odvykací kúra v lůžkovém nebo nemocničním zařízení.
- Detoxifikaci lze podstoupit v jakékoli fázi těhotenství. V žádné fázi by se však neměli k urychlení detoxifikačního procesu používat antagonisté (např. naloxon nebo naltrexon, v případě odvykání od opioidů).
- Během detoxifikace je třeba terapeutický postup modifikovat tak, aby bylo stejnou měrou zohledňováno zdraví matky i plodu.
- Výjimku z tohoto doporučení tvoří závislost na opioidech a benzodiazepinech, která je předmětem doporučení 5, resp. 6.
- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení bude označeno jako „silné“, a to i přes velmi nízkou kvalitu důkazů o efektivitě této zdravotnické intervence, protože evidentní průkaznost negativního dopadu matčina přetrvávajícího užívání návykových látek na plod a pozitivní dopad vysazení alkoholu a/nebo jiných návykových látek pod lékařským dohledem na matku i plod silně převažuje nad jakýmikoli potenciálními negativy.

DOPORUČENÍ 5

Těhotným ženám závislým na opioidech je třeba raději doporučit opioidovou udržovací léčbu ve všech případech, kdy je tato forma terapie k dispozici, než se rozhodnout pro detoxifikaci od opioidů.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Opioidovou udržovací léčbou se v tomto kontextu míní udržovací léčba založená na podávání buď buprenorfinu, nebo metadonu.
- Těhotné pacientky se závislostí na opioidech, které si přejí podstoupit detoxifikaci, je třeba upozornit, že k relapsu k užívání opioidů dochází po prodělání medicínsky asistované detoxifikace častěji než při absolvování opioidové udržovací léčby.
- Medicínsky asistované odvykání od opioidů je třeba podstupovat pouze v lůžkovém zařízení za postupného snižování dávek metadonu nebo buprenorfinu. Možnost lůžkové péče je také třeba zvážit pro zahájení a optimalizaci udržovací terapie.
- Nedílnou součástí takové léčby by měla být psychosociální terapie.
- Těhotným ženám, kterým se nepodaří úspěšně absolvovat medicínsky asistovanou odvykací kúru, je třeba nabídnout farmakoterapii na bázi opioidních agonistů.
- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení bude označeno za „silné“, navzdory nízké kvalitě důkazů o efektivitě pocházejících z randomizovaných kontrolovaných studií. Důvodem je prokázaná vysoká míra relapsu užívání opioidů po absolvované detoxifikaci a katastrofální riziko újmy pro matku i plod v důsledku neúspěšné detoxifikace v porovnání s velmi nízkým rizikem negativních dopadů opioidové udržovací léčby.[G]

G | V ČR může být zásadní překážkou nedostupnost kvalifikované substituce – vzdálenost, kapacita.

DOPORUČENÍ 6

Těhotným ženám se závislostí na benzodiazepinech by se měly postupně snižovat dávky za využití dlouhodobě působících benzodiazepinů.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Dlouhodobě působící benzodiazepiny by se měly používat pouze po dobu, která by neměla být delší, než je z medicínského hlediska nezbytně nutné k zvládnutí odvykacího stavu při odnětí benzodiazepinů.
- Po celou dobu odvykání od benzodiazepinů je třeba nabízet psychosociální intervence.
- Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen závislých na benzodiazepinech je třeba zvažovat možnost lůžkové péče.
- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení bude označeno jako „silné“, navzdory velmi nízké kvalitě důkazů o efektivitě, protože přetrvávající užívání benzodiazepinu v těhotenství se pojí s významným rizikem újmy. Náhlé vysazení benzodiazepinů může současně způsobit těžký odvykací syndrom, včetně křečí a psychózy. Vzhledem k tomu je postupné snižování dávek jedinou schůdnou alternativou. Z bohatých klinických zkušeností vyplývá, že tento postup je proveditelný a bezpečný. Členové GDG se tudíž shodli, že pozitiva postupného snižování dávek převažují nad negativy jak pokračujícího užívání, tak náhlého vysazení látky.[H]

DOPORUČENÍ 7

Těhotným ženám, u nichž se po vysazení alkoholu rozvinou odvykací symptomy, je třeba krátkodobě podávat dlouhodobě působící benzodiazepiny.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Zvládání odvykacího stavu u alkoholu obvykle zahrnuje podávání tiaminu.
- Pomůckou při zvládání odvykacího stavu při odnětí alkoholu může být některý z nástrojů sloužících k měření závažnosti odvykacího syndromu při závislosti na alkoholu, např. škála CIWA-Ar.
- Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen závislých na alkoholu je třeba zvážit hospitalizaci.
- Abstinenční syndrom při závislosti na alkoholu může být závažný a život ohrožující stav provázený křečemi a deliriem. U jiných populací než těhotných žen se při odvykacím stavu v důsledku odnětí alkoholu osvědčily při předcházení křečím a deliriu dlouhodobě působící benzodiazepiny. Vzhledem k závažnému průběhu odvykacího stavu při závislosti na alkoholu a absenci významnějších negativních dopadů užívání krátkodobě působících benzodiazepinů a vědeckých důkazů hovořících ve prospěch využívání benzodiazepinů při zvládání odvykacího stavu při odnětí alkoholu v obecné populaci se členové GDG rozhodli, že toto doporučení by mělo být označeno jako „silné“, navzdory nízké kvalitě důkazů ve vztahu k těhotným ženám.

DOPORUČENÍ 8

Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen se závislostí na stimulantech lze mírnit příznaky psychiatrických poruch psychofarmaky, ale jejich podávání není rutinně vyžadováno.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- S výjimkou řešení akutní intoxikace se při zvládání odvykacího stavu souvisejícího se závislostí na stimulantech amfetaminového typu (ATS) nebo závislostí na kokainu u těhotných žen nepodávají psychofarmaka jako součást primárního způsobu léčby. Neexistují žádné důkazy o tom, že by medicínsky asistované odvykání těhotným ženám s těmito typy poruch prospělo.
- Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen závislých na stimulantech je třeba zvážit možnost lůžkové péče.
- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení bude označeno jako „silné“, navzdory velmi nízké kvalitě důkazů o efektivitě, protože z dosavadního výzkumu vyplývá, že přetrvávající užívání stimulantů má silně negativní dopad na matku i plod. Velmi nízká jsou rizika vhodných krátkodobě působících neteratogenních léčiv podávaných v těhotenství po omezenou dobu na zmírnění příznaků, které pro pacientku představují zvýšenou psychickou zátěž. Potenciální pozitiva tohoto přístupu tak značně převažují nad negativy psychofarmakologické léčby symptomů, je-li nutné k ní během odvykacího stavu u závislosti na psychostimulantech přistoupit.

H | Často se jedná o skrytou cílovou skupinu, která nepoutá pozornost ve zdravotní péči.

Farmakoterapie (substituce a prevence relapsu) při závislosti na alkoholu a jiných návykových látkách v těhotenství

(Profil důkazů 4: viz příloha 1, strana 132)

Byly realizovány systematické přehledy různých forem psychofarmakologické léčby u těhotných žen s poruchami spojenými s užíváním návykových látek (metadon versus buprenorfin a metadonová udržovací léčba v porovnání s podáváním morfinu s pomalým uvolňováním) a následně byla vyhodnocena průkaznost jejich účinku (podrobnější informace viz tabulky GRADE a souhrny zjištění v příloze 1).

Stručné shrnutí poznatků:

- Byla prokázána úspěšnost farmakoterapie při léčbě závislosti na opioidech a benzodiazepinech. Metadon i buprenorfin vykazují při léčbě závislosti na opioidech srovnatelnou účinnost. Zatímco metadon může mít lepší výsledky z hlediska udržení matky v léčbě, při podávání buprenorfinu byly zaznamenány mírnější NAS, nižší míra předčasných porodů a vyšší porodní hmotnost.

- Dosavadní poznatky ukazují na lepší výsledky farmakoterapie v kombinaci s psychosociálními intervencemi než farmakoterapie samotné.

- Nebyly nalezeny žádné studie zabývající se využíváním medikace k předcházení relapsu u závislosti na alkoholu v těhotenství (acamprosat, disulfiram, nalmefen, naltrexon).

- Nebyly nalezeny žádné výsledky RCT týkající se užívání naltrexonu k předcházení relapsu užívání opioidů v těhotenství.

- Nebyly zajištěny žádné vědecké důkazy týkající se aplikace substituční léčby u závislosti na benzodiazepinech v těhotenství.

DOPORUČENÍ 9

Farmakoterapie se u těhotných pacientek nedoporučuje k rutinní léčbě závislosti na stimulantech amfetaminového typu, konopí, kokainu a těkavých látkách.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- U těhotných pacientek, které užívají konopí, stimulanty amfetaminového typu, kokain a inhalanty by mělo těžiště léčby spočívat na psychosociálních intervencích.
- Vzhledem k naprosté absenci výzkumu v této oblasti bylo doporučení zařazeno mezi „podmíněné“.

DOPORUČENÍ 10

Vzhledem k doposud nezjištěné bezpečnosti a účinnosti medikace k léčbě alkoholové závislosti v těhotenství je třeba u každé ženy provést individuální analýzu rizik a přínosu.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Těhotným pacientkám se závislostí na alkoholu je třeba nabídnout psychosociální intervence.

- Vzhledem k naprosté absenci výzkumu v této oblasti bylo doporučení zařazeno mezi „podmíněné“.

DOPORUČENÍ 11

Těhotným pacientkám se závislostí na opioidech je třeba doporučit, aby pokračovaly nebo začaly s opioidovou udržovací terapií, ať už na bázi metadonu nebo buprenorfinu.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Těhotným pacientkám je třeba doporučovat, aby začaly s farmakologickou léčbou na bázi podávání opioidních agonistů, která by měla být kombinována s psychosociálními intervencemi.

- Těhotným ženám závislým na opioidech, které již podstupují udržovací opioidovou léčbu na bázi metadonu, by s ohledem na riziko syndromu z odnětí opioidů nemělo být doporučováno, aby přešly na buprenorfin. Těhotným ženám závislým na opioidech, které užívají buprenorfin, by nemělo být doporučováno, aby přecházely na metadon, pakliže na stávající terapii nebudou špatně reagovat.

- U těhotných žen závislých na opioidech by se měly užívat raději jednosložkové přípravky s buprenorfinem než přípravky kombinující buprenorfin s naloxonem.

- Bez ohledu na volbu medikace by měly být nedílnou součástí terapie psychosociální intervence.

- Těhotným pacientkám závislým na opioidech, které si přejí absolvovat farmakologickou léčbu na bázi opioidních antagonistů, je třeba se takový postup snažit rozmluvit.

- I přes nízkou kvalitu vědeckých důkazů bylo rozhodnuto formulovat toto doporučení jako „silné“. Důvodem je vysoká míra relapsu užívání opioidů po absolvované detoxifikaci a katastrofální riziko újmy v důsledku neúspěšné detoxifikace v porovnání s malým rizikem negativních dopadů opioidové udržovací léčby.

Kojení a užívání návykových látek u matek
(Profil důkazů 5: viz příloha 1, strana 156)

Posílení citové vazby mezi matkou a dítětem kojením je obzvláště významné zejména u žen, které pociťují vinu kvůli tomu, že v době před porodem užívaly návykové látky, a také u těch, které pochybují o svých rodičovských dovednostech. Kojení, resp. mateřské mléko, může u dětí vystavených opioidům redukovat výskyt, příp. intenzitu novorozeneckého abstinenčního syndromu.

Prokazatelně nižší odezva na stres a vyšší vagální tonus, jež jsou ukazatelem lepší autonomní regulace, u žen v laktaci v porovnání s ženami, které nekojí, hraje u žen s látkovou závislostí zásadní roli. Stres může být významným faktorem pro rozvoj psychiatrických symptomů a pojí se také s relapsem užívání návykových látek. V porovnání s těhotenstvím dochází často v poporodním období ke konzumaci alkoholu, nárazovému pití, kouření nebo užívání konopných drog ještě ve vyšší míře („jo-jo efekt“). Vzhledem k souvislosti mezi depresí a užíváním návykových látek mohou být čerstvé matky stižené poporodní depresí vystaveny vysokému riziku užívání návykových látek nebo jeho recidivě. Poporodní psychopatologie je u žen s látkovou závislostí častější než v obecné populaci a relativně často se pojí s chybným úsudkem, který zvyšuje riziko fyzické újmy pro kojené dítě. Matčina somnolence, nepravidelný spánkový rytmus nebo snížená reakční doba v důsledku konzumace alkoholu nebo drog může zvýšit riziko takové újmy, včetně případů, kdy matka při kojení usne a dítě zalehne.

DOPORUČENÍ 12

A. Matky s poruchami spojenými s užíváním návykových látek je třeba podporovat v kojení, pakliže by rizika jednoznačně nepřevažovala nad pozitivy.

B. Kojící ženy užívající alkohol nebo drogy je třeba vyzvat a vést k tomu, aby přestaly alkohol nebo drogy užívat. Užívání návykových látek nicméně není nutně kontraindikací kojení.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:
- V rámci posouzení rizik je třeba zohlednit nebezpečí expozice alkoholu a drogám prostřednictvím mateřského mléka, HIV status, konkrétní vzorec užívání návykových látek v jednotlivých případech, přístup k bezpečným a cenově dostupným náhražkám mateřského mléka, jakož i přístup k pitné vodě a sterilizačním pomůckám a věk kojence/dítěte. Například každodenní intenzivní konzumace alkoholu, běžná u osob závislých na alkoholu, by pro kojence znamenala vysoké riziko a při dostupnosti bezpečných alternativ k mateřskému mléku by bylo v takovém případě lepší od kojení upustit.

- Výzvy k abstinování od návykových látek během laktace by měly být kojícím uživatelkám alkoholu a drog sdělovány takovým způsobem, který nebude mít negativní vliv na potenciální prospěšnost kojení.

- Riziko expozice kojením je možné omezit změnou časového režimu kojení nebo pomocí přechodných řešení, např. vytváření zásob (zmrazeného) mateřského mléka nebo náhražky mateřského mléka, jsou-li takové přípravky snadno dostupné a je bezpečné je užívat. Ženy, které užívají alkohol občasně, by neměly kojit dříve než dvě hodiny po konzumaci jedné standardní jednotky alkoholického nápoje (10 g čistého alkoholu) a dříve než 4–8 hodin poté, co vypijí více než jeden takový nápoj při jedné příležitosti. Pokyny týkající se kojení adresované HIV pozitivním ženám by měly rovněž zohledňovat riziko přenosu tohoto viru (bližší informace o tomto tématu obsahují doporučené postupy WHO k problematice kojení a HIV).

- Odpovídající informace a podpora by měly být v souvislosti s kojením poskytnuty matkám kojenců s novorozeneckým abstinenčním syndromem.

- S ohledem na rozdílné hodnotové postoje a preference jednotlivých žen a nedostatek přesvědčivých vědeckých důkazů bylo toto doporučení zařazeno mezi „podmíněné“.

DOPORUČENÍ 13

Tělesný kontakt je důležitý bez ohledu na volbu výživy a v případě matky s adiktologickou poruchou, která je schopna reagovat na potřeby dítěte, je třeba jej aktivně podporovat.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:
- I navzdory velmi nízké kvalitě důkazů bylo u tohoto doporučení rozhodnuto, že bude vydáno jako „silné“.

Důvodem bylo minimální riziko újmy, nulové nároky na kapacity a zdroje, hodnotové postoje a preference svědčící ve prospěch doporučení a konstatování jednoznačné převahy pozitiv nad negativy.

DOPORUČENÍ 14

Matky stabilizované na opioidové udržovací léčbě, ať už na bázi metadonu nebo buprenorfinu, je třeba vybízet ke kojení. Výjimkou jsou situace, kdy by rizika jednoznačně převažovala nad pozitivy.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:

- Ženy, kterým byly předepsány opioidy, jako je metadon nebo buprenorfin, a které si přejí přestat kojit, mohou své děti postupně odstavit od mateřského mléka, aby tak snížily riziko rozvoje odvykacích symptomů.

- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení by mělo být považováno za „silné“, neboť navzdory malé průkaznosti účinku bylo shledáno vysoce pravděpodobným, že přínos eliminace odvykacích symptomů u kojence výrazně převáží nad jakýmikoli potenciálními negativy. Hodnotové postoje a preference vyjádřené v průzkumu koncovými uživateli vyznívaly silně ve prospěch tohoto doporučení a jistota panovala také ohledně poměru mezi pozitivy a vynaloženými prostředky.

Péče o děti vystavené alkoholu a dalším psychoaktivním látkám

(Profil důkazů 6: viz příloha 1, strana 168)

Pozn.: V zájmu zachování jednoty s nomenklaturou WHO se zde pracuje s termínem „novorozenecký abstinenční syndrom“ (NAS), ale běžně se jako synonymum používá také „neonatální abstinenční syndrom”.

Malý rozsah studií a riziko zkreslení u hodnocených studií znamená, že průkaznost terapeutické efektivity je velmi nejistá. Doporučené postupy pro péči o děti s novorozeneckým abstinenčním syndromem doznaly za posledních více než 40 let značných změn. První terapeutická doporučení se orientovala na hmotnost dítěte a publikovány byly referenční tabulky pro podávání fenobarbitalu a opiové tinktury. Stávající léčba je založena na podávání opioidů, zejména morfin sulfátu nebo opiové tinktury, případně sedativ, obvykle fenobarbitalu. Příležitostně se využívá také benzodiazepin. Zahájení léčby, substituce a vysazení medikace se většinou řídí intenzitou odvykacího stavu zjištěného pomocí příslušných skórovacích systémů. Vzhledem k tomu, že neexistuje žádná jednotná diagnostická metoda pro zjišťování intenzity odvykacího stavu u novorozence, ani nějaký předepsaný léčebný postup, a zdravotnická praxe se v různých částech světa liší, lze jen obtížně s jistotou určit, jakým způsobem se v mezinárodním kontextu při péči o děti s novorozeneckým abstinenčním syndromem postupuje.[I]

DOPORUČENÍ 15

Zdravotnická zařízení poskytující porodní péči by měla mít zavedeny postupy pro identifikaci, diagnostiku, monitoring a nefarmakologické i farmakologické intervence ve vztahu k novorozencům, kteří byli před porodem vystaveni opioidům.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:

- Vzhledem k nedostatečně prokázanému vztahu dávka-odezva mezi opioidovou udržovací léčbou a novorozeneckým abstinenčním syndromem je třeba provádět příslušné vyšetření u všech dětí.

- Děti exponované opioidům během těhotenství by měly po porodu zůstat v nemocnici minimálně 4–7 dní a prostřednictvím některého z validizovaných posuzovacích nástrojů vyšetřovány na přítomnost symptomů novorozeneckého abstinenčního syndromu. První test by měl proběhnout dvě hodiny po porodu a další vyšetření by měla následovat ve čtyřhodinových intervalech.

- U všech novorozenců vystavených před porodem alkoholu a drogám by měly být aplikovány nefarmakologické intervence, mezi něž patří umístění na málo osvětleném a tichém místě, zavinutí a tělesný (skin-to-skin) kontakt.

- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení by mělo být i přes malou průkaznost účinku považováno za „silné“, neboť členové GDG se shodli, že pozitiva tohoto přístupu výrazně převažují nad jakýmikoli potenciálními negativy. Hodnotové postoje a preference koncových uživatelů vyzněly ve prospěch tohoto doporučení a s jistotou bylo také možné konstatovat, že přes vynaložení určitých prostředků pozitiva výrazně převyšují vynaložené náklady. Velký význam byl spatřován ve zjištění preventabilního utrpení u novorozenců stižených tímto stavem.

I | V podmínkách ČR se ke zhodnocení stavu dítěte s NAS plošně používá škála Finneganové. Tato škála se používá mezinárodně.

DOPORUČENÍ 16

V nutných případech je u novorozenců se syndromem z odnětí opioidů prvním terapeutickým krokem podání opioidu.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Dlouhodobější léčba novorozeneckého syndromu z odnětí opioidů podáváním opioidů není obvykle nutná a neměla by pokud možno trvat déle, než je nezbytně nutné.

- V případě souběžného užívání dalších látek během těhotenství, zejména benzodiazepinů, a nedaří-li se symptomy novorozeneckého abstinenčního syndromu adekvátně tlumit pouze opioidem, lze uvažovat o možnosti doplnění léčby podáváním fenobarbitalu. Fenobarbital lze rovněž použít jako alternativní terapii, nejsou-li k dispozici opioidy.

- Děti vykazující známky novorozeneckého abstinenčního syndromu, aniž je známo, že by matka užívala opioidy, je třeba komplexně vyšetřit na možnou expozici benzodiazepinům, sedativům nebo alkoholu.

- Síla doporučení používat spíše opioidy než fenobarbital, vydaného navzdory nedostatečné průkaznosti efektivity takového postupu, vychází z rozsáhlých klinických zkušeností s podáváním opioidů při zvládání odvykacích stavů při odnětí opioidů u dospělých i novorozenců. Klinické zkušenosti s využitím fenobarbitalu jsou doposud jen velmi omezené. Doporučení se rovněž opírá o hodnotové postoje a preference koncových uživatelů a členové GDG se navíc shodli na nezpochybnitelném poměru mezi pozitivy a vynaloženými prostředky.

DOPORUČENÍ 17

Vykazuje-li dítě znaky novorozeneckého abstinenčního syndromu v důsledku vysazení sedativ nebo alkoholu nebo není-li známo, jaké látce bylo dítě vystaveno, jeví se jako nejvhodnější prvotní terapeutická alternativa podání fenobarbitalu.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Děti vykazující známky novorozeneckého abstinenčního syndromu, aniž je známo, že by matka užívala opioidy, je třeba komplexně vyšetřit na možnou expozici benzodiazepinům, sedativům nebo alkoholu.

- Toto doporučení bylo označeno jako „podmíněné“ z důvodu absence dostatečně kvalitních důkazů a nejistoty ohledně poměru mezi klady a zápory.

DOPORUČENÍ 18

Všechny děti narozené ženám s poruchami spojenými s užíváním alkoholu je třeba vyšetřit na příznaky fetálního alkoholového syndromu.[J]

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Znaky fetálního alkoholového syndromu (FAS) zahrnují poruchy růstu, obličejovou dysmorfii (krátké štěrbiny očních víček, hladké nebo ploché philtrum, tenký horní ret) a abnormality centrální nervové soustavy, včetně mikrocefalu.

- V rámci vyšetřování těchto dětí je třeba věnovat pozornost následujícím položkám:
  – porodní hmotnost a míra
  – obvod hlavy
  – obličejová dysmorfie
  – délka těhotenství
  – prenatální expozice alkoholu
  – u dětí vykazujících známky FAS je třeba zajistit provádění následných kontrol

- Toto doporučení bylo označeno jako „podmíněné“ z důvodu absence dostatečně kvalitních důkazů a nejasností ohledně reálnosti implementace doporučovaného postupu ve všech prostředích.

J | Viz poznámka C) na str. 21.

Výzkumné priority a mezery

Rozsáhlé vyhledávání existujících informací o efektivních intervencích při řešení poruch spojených s užíváním alkoholu a jiných návykových látek v těhotenství se stalo zdrojem užitečných podkladů, ale upozornilo současně na značné mezery v dosavadních poznatcích. Členové GDG vymezili prioritní oblasti a otázky, jimiž je třeba se zabývat, aby bylo možné s větší jistotou určit, které postupy jsou při péči o těhotné ženy s adiktologickými poruchami nejúčinnější.

Obecné postřehy

Členové GDG vyzývají vědeckou komunitu k následujícímu:

- zkvalitnit popis stávající klinické praxe – včetně rutinních údajů o klinických výstupech;
- dospět ke shodě ohledně standardizovaných výstupů;
- provádět observační studie zkoumající rizika a přínos farmakoterapie v těhotenství;
- provést globální kohortovou studii, jejíž součástí by byla standardizovaná měření zdravotních ukazatelů pacientů a datový archiv;
- realizovat kvalitativní výzkum zaměřený na etické otázky;
- podněcovat větší množství výzkumných aktivit v nízkopříjmových zemích;
- vyhodnocovat pozitiva modelů komplexní péče (např. psychosociální, spirituální podpora nebo programy pro děti velmi nízkého věku, jež byly před porodem vystaveny návykovým látkám);
- zajistit kvalitnější data týkající se užívání preskribovaných opioidů.

Nitroděložní expozice různým návykovým látkám a léčivům

Členové GDG vyzývají vědeckou komunitu k realizaci dalšího výzkumu zabývajícího se dopadem užívání návykových látek na:

- zdraví matky
- zdraví plodu
- zdraví novorozence
- další vývoj exponovaných dětí.

Nezodpovězena zůstává řada zásadních otázek týkajících se optimálního uplatňování konkrétních intervencí u těhotných žen.

Screening

- Jaký je nejlepší způsob, kterým mohou zdravotníci provádět u těhotných žen orientační vyšetření na užívání alkoholu a jiných návykových látek, resp. poruchy spojené s užíváním návykových látek, aniž by to vyznívalo zaujatě?
- Jaké nástroje jsou nejúčinnější?
- Jaký typ proškolení je zárukou efektivního screeningu?
- Jaká je účinnost a nákladová efektivita screeningu v běžné klinické praxi?
- Jaké jsou optimální screeningové metody – u jednotlivých látek/v různém prostředí, např. v nízkopříjmových zemích? Chybí systematický přehled aktuálně používaných screeningových nástrojů.
- Jaké jsou optimální způsoby organizace screeningu a krátké intervence v různých prostředích?
- Jaké faktory ovlivňují míru ochoty k uvádění pravdivých informací?

Krátké intervence

Krátké intervence by měly být předmětem klinických studií se standardizovaným designem hodnotících vzájemně porovnatelné parametry, jejichž prostřednictvím lze zjistit:

- na koho je třeba se zaměřit
- zda existují rozdíly podle míry užívání návykových látek a typu užívané látky
- které prvky krátké intervence jsou účinné
- jaká míra krátké intervence je nejúčinnější
- jaké kategorie zdravotníků mohou účinně poskytovat krátké intervence
- v jaké fázi může být krátká intervence ještě účinná

Psychosociální intervence

- Je třeba zkvalitnit způsob vykazování informací a dosáhnout shodu ohledně standardizovaných designů a výstupů.
- Chybí přesvědčivější důkazy o účinku těchto intervencí vycházející z výsledků RCT, které by porovnávaly intervence různé míry intenzity a modely péče různé míry komplexnosti a obsahovaly by také analýzu nákladové efektivnosti.

Detoxifikace

- Jaké typy režimu snižování dávek benzodiazepinu nejlépe fungují u jednotlivých typů pacientů?
- Jaké typy medikace jsou nejbezpečnější a nejúčinnější u matky a plodu při odnětí alkoholu?
- Je dobré monitorovat plod za účelem stanovení relativní bezpečnosti detoxifikace během těhotenství?
- Jaké posuzovací nástroje jsou nejvhodnější k měření intenzity odvykacího stavu u těhotných žen?
- Jak lze nejlépe zvládat odvykací stav při závislosti na kokainu, konopí, ATS, alkoholu nebo těkavých rozpouštědlech u těhotných žen?
- Jak lze monitorovat fetální stres a potenciální odvykací stav plodu, podstupuje-li matka detoxifikaci od opioidů a jiných drog?

Farmakologická léčba

- K odhalování potenciálních rizik a pozitiv farmakoterapie aplikované u poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství by mohla přispět existence důvěrného registru případů těhotenství s expozicí různým návykovým látkám, včetně psychotropní medikace užívané k léčbě poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství.
- Další studie by se mohly zabývat zkoumáním optimální metody léčby metadonem a buprenorfinem v těhotenství (včetně dalších studií sledujících závislost účinku na podané dávce).
- Chybí data týkající se bezpečnosti farmakoterapie při závislosti na alkoholu v těhotenství.

Kojení

- Vliv kojení na novorozence u matek užívajících návykové látky není ještě dostatečně objasněn.
- Jak lze ve vhodných situacích, např. u matek podstupujících opioidovou udržovací léčbu, ideálně dosáhnout toho, že žena začne kojit a bude v kojení pokračovat?
- Do jaké míry jsou jednotlivé drogy nebo medikamenty vylučovány do mateřského mléka?
- Jak bezpečné je kojení u matky, která současně užívá různé návykové látky nebo psychofarmaka?
- Jaký má kojení dopad na novorozenecký abstinenční syndrom u matek podstupujících substituční léčbu metadonem nebo buprenorfinem?

Porod

- Jaké jsou optimální možnosti léčby, včetně tlumení bolesti, během porodu?

Péče o kojence vystavené alkoholu nebo drogám *in utero*

- Jaká je senzitivita a specificita orientačního vyšetření na FAS v neonatálním období a jaká jsou rizika a přínos včasného rozpoznání a intervence, včetně prostředí s nedostatkem kapacit a prostředků?

PLÁNOVANÁ DISEMINACE, ADAPTACE A IMPLEMENTACE TĚCHTO DOPORUČENÍ

Tato doporučení poslouží jako vodítko při identifikaci a řešení problému užívání návykových látek a poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství prostřednictvím celé řady navazujících publikací, včetně školících materiálů a manuálu popisujících nejlepší způsoby praktické aplikace těchto doporučení. Tyto materiály budou v rozsáhlé míře šířeny prostřednictvím regionálních a národních poboček WHO, spolupracujících pracovišť, profesních organizací a partnerských subjektů.

Místní adaptace/implementace těchto doporučení

Adaptace těchto doporučení pro příslušnou aplikační praxi bude probíhat na základě zpracovávání vhodných školících materiálů ve spolupráci se zainteresovanými subjekty na regionální, národní i místní úrovni. Součástí adaptace bude překlad do jednotlivých jazyků a zajištění přijatelnosti intervencí z hlediska místních sociokulturních kontextů a jim odpovídajících systémů zdravotní péče.

VYHODNOCOVÁNÍ DOPADU TĚCHTO DOPORUČENÍ

Evaluace dopadu těchto doporučení bude probíhat následujícím způsobem:

- posouzení zlepšení zdravotních parametrů matky a dítěte v dané populaci na základě zdravotních indikátorů týkajících se matky a dítěte;
- hodnocení výsledků rozšíření rutinního screeningu v jednotlivých zemích/doporučených postupech o orientační vyšetření na alkohol a drogy;
- studie WHO mapující dostupné prostředky na prevenci a léčbu poruch spojených s užíváním návykových látek;
- vyhodnocování jakéhokoli rozšiřování specializované péče o těhotné ženy s poruchami spojenými s užíváním návykových látek;
- vyhodnocování počtu odkazů na doporučené postupy WHO v odborné lékařské literatuře.

AKTUALIZACE

Nepředpokládá se, že by tato doporučení bylo nutné aktualizovat dříve než v roce 2016. Vývoj v oboru bude nicméně průběžně sledován, a pokud dojde k významným změnám v praxi a/nebo dostupných poznatcích, které by měly vliv na kterékoli z uvedených doporučení, jejich aktualizace může proběhnout i dříve.

PŘÍLOHA 1: PROFILY DŮKAZŮ

PROFIL DŮKAZŮ 1: SCREENING A KRÁTKÉ INTERVENCE

Klinická otázka:

Má u těhotných žen a žen po porodu užívajících alkohol a drogy orientační vyšetření (screening) na užívání alkoholu a drog následované krátkou intervencí (u žen s podezřením na závislost pak případně předáním do příslušné odborné péče) příznivější dopad na sledované parametry (výstupy) matky, plodu nebo novorozence (viz samostatný přehled výstupů) než obvyklá péče (obvykle absence screeningu, resp. krátkých intervencí, a příležitostně předání k léčbě)?

Kritéria výběru pro systematický přehled:

Design studie: RCT

Populace: Těhotné ženy a ženy po porodu užívající alkohol nebo drogy (do některých studií byly zařazeny i ženy, které užívaly alkohol nebo drogy pouze v minulosti; do analýzy byly ještě zahrnuty i studie, u nichž tato kategorie tvořila až jednu třetinu participantek).

Intervence: Systematický screening všech pacientek následovaný krátkou intervencí. Použita byla definice krátké intervence v rámci obecné populace dle cochranovského přehledu (cokoli s výjimkou jednoduché rady nebo informace v rozsahu max. 4 sezení) s akceptováním jakéhokoli zprostředkování další léčby u pacientů se závažnějším stavem.

Porovnávaná alternativa: stručná rada nebo informace, případně bez intervence.

VÝSTUPY: JAKO DŮLEŽITÉ BYLY OZNAČENY NÁSLEDUJÍCÍ VÝSTUPY:

Výstup	Důležitost (0–9)
Matka: zjištění užívání návykových látek	8,89
Matka: poskytnutí intervence zaměřené na užívání návykových látek	8,22
Matka: zprostředkování příslušné adiktologické léčby	8,22
Matka: užívání návykových látek přetrvává i v těhotenství	7,33
Dítě: vrozené vady	6,00
Dítě: týden těhotenství při porodu	6,00
Dítě: porodní hmotnost	5,89
Dítě: spontánní potrat	5,44
Dítě: obvod hlavy při narození	5,44

VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ

Screening a krátké intervence zaměřené na užívání alkoholu a jiných návykových látek během těhotenství realizované v prostředí všeobecné zdravotní péče.

Souhrn důkazů: „třídění“ důkazů dle metodiky GRADE viz souhrn zjištění a tabulky GRADE níže

Důkazy z RCT – do přehledové analýzy bylo zahrnuto 10 studií. Většina studií byla poddimenzovaná a nepracovala se stejným designem a způsobem měření stanovených parametrů, což omezovalo možnosti metaanalýzy. V důsledku toho byla míra kvality důkazů u většiny výstupů nízká nebo velmi nízká. Byly nicméně zaznamenány konzistentní, byť nijak markantní, výsledky, které hovoří ve prospěch screeningu a krátkých intervencí jak u alkoholu, tak v menší míře i u drog.

Další důkazy:[K]

- Ke změně chování může stačit jednoduchý dotaz na užívání alkoholu a jiných návykových látek (Goler et al., 2008; Klesges et al., 2001; Nilsen, 2009).

- Budeme-li se ženy detailně a komplexně dotazovat na užívání alkoholu nebo jiných návykových látek, může

K | S uvedenými body lze jednoznačně souhlasit, z českého kontextu však opakovaně vyplývá, že se na určité záležitosti (např. užívání návykových látek, neuspořádané rodinné poměry nebo dokonce násilí v rodině) odborníci z praxe nechtějí ptát, jednak kvůli GDPR, jednak proto, aby své klienty neztratili. Jde sice o citlivé oblasti, ale tyto údaje jsou důležitou součástí anamnézy dítěte, resp. celé rodiny.

jí to přimět k zamyšlení nad skutečnou mírou konzumace a k následné korekci jejího chování (Delrahim-Howlett, 2011).

- Bylo prokázáno, že krátká motivační intervence snižuje riziko expozice alkoholu v těhotenství (Floyd, 2007).
- Bylo zjištěno, že krátká intervence zaměřená na konzumaci alkoholu snižuje množství vypitých jednotek alkoholu a počet dní intenzivní konzumace v poporodním období (Fleming et al., 2008). U těhotných žen, které konzumují alkohol ve větší míře, existuje možnost, že po absolvování krátké intervence společně s jejich partnerem pití omezí (např., Chang, 2005).
- Bylo zjištěno, že těhotné dospívající dívky s poruchou spojenou s užíváním návykových látek toto užívání po jednorázové standardizované krátké intervenci omezí (Whicher et al., 2012).

Pozitiva a negativa

Pozitiva	• diskuse o alkoholu a nelegálních drogách během těhotenství má edukační aspekt (Chang et al., 2000) • v závislosti na užívané látce jsou krátké intervence spojovány s těmito pozitivními výsledky: – snížení míry škodlivé konzumace – snížení rizika pro plod – vyšší porodní hmotnost – větší procento zachycení škodlivého užívání a zprostředkování léčby – zlepšení celkového zdravotního stavu těhotné ženy – zlepšení psychické pohody matky – menší riziko fetotoxicity – lepší perinatální výsledky (např. nižší míra předčasných porodů, celkově vyšší porodní hmotnost, menší počet novorozenců s nízkou porodní hmotností) – snížení míry vrozených vad nebo anomálií
Negativa	• nepříjemné symptomy spojené s redukcí nebo eliminací užívání alkoholu nebo jiných návykových látek • možné právní nebo sociální důsledky přiznání se k užívání návykových látek • sociální důsledky – problematická interakce s partnerem/blízkými osobami a přáteli v souvislosti s omezováním nebo abstinováním od alkoholu nebo jiných návykových látek • abstinence může zasáhnout do aktivit každodenního života • doporučení odvykací intervence může být časově a finančně náročné[L]

Hodnotové postoje a preference

Pro:

Těhotné ženy	• pozitivně hodnotí příležitost pro intenzivnější osobní kontakt a podporu • pozitivně hodnotí příležitost pro rozvoj strategií zvládání zátěžových situací • pozitivně hodnotí kladné reakce ze strany svých partnerů, rodinných příslušníků a kolegů
Zdravotníci	• pozitivně hodnotí příležitost pro časné identifikování problému • pozitivně hodnotí příležitost pro intervenci • pozitivně hodnotí příležitost pro opatření směřující k ochraně zdraví plodu

Proti:

Těhotné ženy	• obávají se stigmatizace v důsledku pití alkoholu nebo užívání nelegálních drog v těhotenství[M] • vadí jim otázky na soukromý život/chování • obávají se dopadů případné adiktologické léčby – její předpokládaná časová, finanční a logistická náročnost • strach z možných negativních reakcí poskytovatelů zdravotní péče, partnera, rodiny, přátel a ostatních žen z jejich okolí

L | Nudný aspekt zvlášť v oblasti zdravotnictví – může vyvolat riziko skrývání či popírání, vznik „skryté populace“.
M | V české praxi výrazně časté. Používá se termín „dvojí stigmatizace“.

Zdravotníci	• může jim vadit čas navíc nutný k provedení screeningu. Odhadovaný časový rozsah screeningu se značně liší vzhledem k relativně velkému počtu dostupných screeningových nástrojů, které se nabízejí. [Byť je již dřívějšího data, velmi užitečný přehled všech těchto nástrojů obsahuje materiál *CSAP Special Report 13: Maternal substance use assessment methods reference manual: a review of screening and clinical assessment instruments for examining maternal use of alcohol, tobacco, and other drugs Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Substance Abuse and Mental Health Services Administration (Center for Substance Abuse Prevention, 1993)*]. Některé mohou sestávat ze čtyř otázek, zatímco jiné čítají více než 100 položek, některé může administrovat ústně klinický pracovník, jiné mají formu dotazníku, který je nutné vyplnit. • mohou mít obavy z nepříjemné situace při interakci s osobou, u níž zjistí, že užívá návykové látky • může jim vadit zdržení a komplikace související s nutným předáním dané osoby do péče jiného odborníka • nemusejí být ochotni poskytnout intervenci • mohou se domnívat, že k provedení screeningu nejsou dostatečně kompetentní: bylo zjištěno (Gassman, 2003), že největší překážkou implementace screeningu a krátké intervence u porodníků je jejich subjektivní představa o (ne)kompetentnosti k realizaci této intervence.

Náklady a proveditelnost

Náklady a čerpání prostředků	• při zakomponování intervence do rutinní péče by měly být dodatečné náklady z hlediska časových nároků na pracovníky minimální. Nejsou však k dispozici žádné směrodatné odhady nákladů ať už na screening, nebo krátkou intervenci, neboť krátká intervence může mít formu pouhé rady udělené v ordinaci lékaře, ale může také obnášet behaviorální intervenci strukturovaně a standardizovaně administrovanou poradcem; • odpovídající proškolení pracovníků se neobejde bez vynaložení prostředků • je třeba zajistit odpovídající intenzivní léčbu, na níž je možné osobu poslat, pokud se u ní zjistí užívání alkoholu/drog; na tuto péči pak musí dále navazovat systém dlouhodobé podpory • nákladová efektivita krátkých intervencí byla vyhodnocena jako vysoká (Windsor, 1985; Ershoff, 1989; Dornelas, 2006: Parker, 2007)

Proveditelnost (včetně ekonomických dopadů)	• Screening na bázi sebeposuzování vykazuje vysokou výpovědní hodnotu. Yonkers et al. (2011) zjistili při testování 168 těhotných žen na přítomnost konopí a kokainu vysokou míru shody mezi toxikologií moči a tím, co testované osoby samy uváděly. Bylo dále zjištěno, že pokud je pro poskytování takových informací k dispozici větší interval než pro toxikologický screening, je při sebeposuzování pozitivita uváděna častěji, což vede k závěru, že sebeposuzování může být lepším indikátorem užívání. • Někdy musí poskytovatel péče výsledky screeningu buď doplnit, nebo aktualizovat. Diekman et al. (2000) uvádějí, že v USA používá standardizované nástroje k zjištění užívání návykových látek pouze 23 % porodníků, ačkoli výzkum prokázal (např. Bailey & Sokol, 2008; Svikis & Reid-Quinones, 2003), že tyto nástroje podstatně zvyšují míru detekce takového užívání. Oser et al. (2011) zjistili, že standardizované screeningové nástroje používá méně než 50 % amerických porodníků a z těch, kteří nějaký takový nástroj používají, většina pracovala s testem CAGE,[N] který nebyl specificky vyvinut pro populaci těhotných žen. • Efektivní intervence se neobejde bez vynaložené práce. Poskytnutí tištěného materiálu není tak efektivní jako krátká intervence. Poradenství ohledně abstinování od alkoholu (a jiných návykových látek) by mělo mít formu osobního kontaktu (Calabro, 1996). • Z výsledků dalších studií vyplývá, že všechny specialisty mimo obory zaměřené na duševní zdraví lze k provádění krátkých intervencí v prostředí všeobecné zdravotní péče proškolit.

N | Akronym široce používaného testu na problémové pití a potenciální problémy s alkoholem vychází z jeho čtyř otázek:
1. Have you ever felt you needed to Cut down on your drinking? 2. Have people Annoyed you by criticizing your drinking? 3. Have you ever felt Guilty about drinking? 4. Have you ever felt you needed a drink first thing in the morning (Eye-opener) to steady your nerves or to get rid of a hangover?

LITERATURA

Bailey B. A., Sokol R. J. Pregnancy and alcohol use: evidence and recommendations for prenatal care. Clin Obstet Gynecol 2008;51:436-44.

Calabro K., Taylor W. C., Kapadia A. Pregnancy, alcohol use and the effectiveness of written health education materials. Patient Educ Couns 1996;29:301-9.

Center for Substance Abuse Prevention. CSAP Special Report 13: Maternal substance use assessment methods reference manual : a review of screening and clinical assessment instruments for examining maternal use of alcohol, tobacco, and other drugs Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 1993.

Chang G., McNamara T. K., Orav E. J., et al. Brief intervention for prenatal alcohol use: a randomized trial. Obstet Gynecol 2005;105:991-8.

Delrahim-Howlett K., Chambers C. D., Clapp J. D., et al. Web-based assessment and brief intervention for alcohol use in women of childbearing potential: a report of the primary findings. Alcohol Clin Exp Res 2011;35:1331-8.

Diekman S. T., Floyd R. L., Decoufle P., et al. A survey of obstetrician-gynecologists on their patients‘ alcohol use during pregnancy. Obstet Gynecol 2000;95:756-63.

Dornelas E. A., Magnavita J., Beazoglou T., et al. Efficacy and cost-effectiveness of a clinic-based counseling intervention tested in an ethnically diverse sample of pregnant smokers. Patient Educ Couns 2006;64:342-9.

Ershoff D. H., Mullen P. D., Quinn V. P. A randomized trial of a serialized self-help smoking cessation program for pregnant women in an HMO. Am J Public Health1989;79:182-7.

Fleming M. F., Lund M. R., Wilton G., et al. The Healthy Moms Study: the efficacy of brief alcohol intervention in postpartum women. Alcohol Clin Exp Res 2008;32:1600-6.

Floyd R. L., Sobell M., Velasquez M. M., et al. Preventing alcohol-exposed pregnancies: a randomized controlled trial. Am J Prev Med 2007;32:1-10.

Gassman R. A. Medical specialization, profession, and mediating beliefs that predict stated likelihood of alcohol screening and brief intervention: targeting educational interventions. Subst Abus 2003;24:141-56.

Goler N. C., Armstrong M. A., Taillac C. J., et al. Substance abuse treatment linked with prenatal visits improves perinatal outcomes: a new standard. J Perinatol 2008;28:597-603.

Klesges L. M., Johnson K. C., Ward K. D., et al. Smoking cessation in pregnant women. Obstet Gynecol Clin North Am 2001;28:269-82.

Nilsen P. Brief alcohol intervention to prevent drinking during pregnancy: an overview of research findings. Curr Opin Obstet Gynecol 2009;21:496-500.

Oser C., Biebel E., Harris M., et al. Gender differences in provider‘s use of a standardized screening tool for prenatal substance use. J Addict Med 2011;5:36-42.

Parker D. R., Windsor R. A., Roberts M. B., et al. Feasibility, cost, and cost-effectiveness of a telephone-based motivational intervention for underserved pregnant smokers. Nicotine Tob Res 2007;9:1043-51.

Svikis D. S., Reid-Quinones K. Screening and prevention of alcohol and drug use disorders in women. Obstet Gynecol Clin North Am 2003;30:447-68.

Whicher E. V., Utku F., Schirmer G. D. P., et al. Pilot Project to Evaluate the Effectiveness and Acceptability of Single-session Brief Counseling for the Prevention of Substance Misuse in Pregnant Adolescents. Addictive Disorders & Their Treatment 2012;11:43-9.

Windsor R. A., Cutter G., Morris J., et al. The effectiveness of smoking cessation methods for smokers in public health maternity clinics: a randomized trial. Am J Public Health 1985;75:1389-92.

Yonkers K. A., Howell H. B., Gotman N., Rounsaville B. J. Self-report of illicit substance use versus urine toxicology results from at-risk pregnant women. J Subst Use. 2011 Oct 1;16(5):372-389.

NÁVRH DOPORUČENÍ:

- Ve všech prostředích poskytování zdravotní péče (např. primární péče a porodnická péče) se u těhotných žen doporučuje provádět plošný screening na užívání alkoholu a jiných návykových látek.
- Těhotné ženy uvádějící rizikové nebo škodlivé užívání alkoholu nebo jiných návykových látek by měly podstoupit krátkou intervenci.
- Těhotné ženy, u nichž se zjistí, že jsou závislé na alkoholu nebo jiných návykových látkách, je třeba předat do specializované péče, pokud je taková péče k dispozici.

FINÁLNÍ DOPORUČENÍ

DOPORUČENÍ 1

Poskytovatelé zdravotní péče by se všech těhotných žen měli v co nejranější fázi těhotenství a při každém předporodním vyšetření dotazovat, zda užívají nebo v minulosti užívaly alkohol nebo jiné návykové látky.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:
- Je důležité se ptát při každé návštěvě, neboť některé ženy se spíše podělí o citlivé informace až poté, co získají k ošetřujícímu lékaři větší důvěru.
- Těhotné ženy by měly být upozorněny na potenciální zdravotní rizika, která v důsledku užívání alkoholu a drog hrozí jim samým i jejich dětem.
- K dispozici jsou validizované screeningové nástroje k provádění orientačního vyšetření na užívání alkoholu a jiných návykových látek, resp. adiktologické poruchy (viz příloha 3).
- Pokud poskytovatel zdravotní péče zjistí, že těhotná žena užívá nebo užívala alkohol a/nebo jiné návykové látky, měl by být připraven přijmout sám příslušná opatření anebo pacientku předat do péče jiného odborníka.
- Bylo rozhodnuto, že navzdory nízké průkaznosti účinku převažují u krátké psychosociální intervence pozitiva, tj. potenciální snížení míry užívání alkoholu a jiných návykových látek, nad potenciálními negativy, které lze považovat za minimální. Poměr pozitiv a negativ tak vyzníval jednoznačně ve prospěch předmětné intervence, a to i přes nejistotu ohledně míry dosaženého přínosu. V neposlední řadě je třeba zmínit minimální implementační nároky.

DOPORUČENÍ 2

Poskytovatelé zdravotní péče by měli všem těhotným uživatelkám alkoholu nebo drog nabídnout krátkou intervenci.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:
- Krátká intervence je strukturovaná časově nenáročná (obvykle 5–30 minut) terapie nabízená s cílem pomoci dané osobě přestat užívat psychoaktivní látky nebo jejich užívání omezit. Je určena zejména pro praktické lékaře a další zdravotnické pracovníky v primární péči.
- Poskytovatelé zdravotní péče by měli být odpovídajícím způsobem proškoleni a obdržet příslušné referenční materiály.
- Krátkou intervenci je třeba individualizovat a zahrnout do ní zpětnou vazbu a rady, jak ukončit nebo omezit užívání alkoholu a jiných návykových látek během těhotenství. Na krátkou intervenci lze navázat dalšími konzultacemi s možností zprostředkování odborné péče u těch pacientek, které nejsou schopny takové užívání samy omezit nebo eliminovat.
- Přístup/postoje poskytovatelů zdravotní péče jsou důležitým faktorem, který se podílí na efektivitě krátkých intervencí.
- Stejně jako u doporučení 1 bylo rozhodnuto, že přes nedostatečně prokázanou efektivitu tohoto postupu, by měl být rozhodně doporučen, neboť je pravděpodobné, že potenciální pozitiva krátké psychosociální intervence, tj. snížení míry užívání alkoholu a/nebo jiných návykových látek, převažují nad jakýmikoli potenciálními negativy, které lze nadto považovat za minimální. Převaha pozitiv nad negativy tak byla zcela evidentní, přestože nebylo možné s jistotou určit míru dosaženého přínosu. V neposlední řadě je třeba zmínit minimální implementační nároky.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ROZHODOVÁNÍ O TYPU DOPORUČENÍ (DOPORUČENÍ 1 A 2):

Faktor	Rozhodnutí
Existují důkazy vysoké nebo střední kvality? Čím vyšší kvalita důkazů, tím vyšší síla doporučení.	Ne
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy na jedné straně a negativy a možnou újmou na straně druhé? Převažují v případě kladného doporučení (doporučení konkrétního postupu) pozitiva nad negativy? Převažují v případě záporného doporučení (doporučení vyhnout se určitému postupu) negativa nad pozitivy?	Ano
Vypovídají předpokládané hodnotové postoje a preference jednoznačně ve prospěch daného doporučení?	Ano
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy a vynakládanými prostředky? Panuje v případě kladného doporučení (doporučuje se postupovat určitým způsobem) jistota, že pozitiva odpovídají nákladům na vynaložené prostředky? Panuje v případě záporného doporučení (doporučuje se určitým způsobem nepostupovat) jistota, že náklady na vynaložené prostředky nejsou úměrné dosaženému přínosu?	Ano

Mezery ve výzkumu

Není dostatek důkazů z nízkopříjmových zemí. Mezi tematické oblasti, které je třeba dále zkoumat, patří proškolování v oblasti screeningu a krátkých intervencí, způsoby screeningu (volba vhodného nástroje), nákladová efektivita, zda provádět screening na alkohol a drogy společně, zda se současně dotazovat na užívání tabáku a zda toto orientační vyšetření nekombinovat i s diagnostikou případných komorbidit (např. depresí). Chybí také větší množství studií zaměřených na efektivitu intervence v reálném provozu a systematický přehled screeningových nástrojů.

SOUHRN ZJIŠTĚNÍ A TABULKY GRADE

SCREENING A KRÁTKÁ INTERVENCE VERSUS OBVYKLÁ PÉČE PŘI ŠKODLIVÉM UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK V TĚHOTENSTVÍ

Pacient nebo populace: pacientky, které v těhotenství škodlivým způsobem užívají návykové látky
Prostředí: všeobecná předporodní a poporodní zdravotní péče
Intervence: screening a krátká intervence versus obvyklá péče

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Srovnání**	**Screening a krátká intervence versus obvyklá péče**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Pozn.**
Abstinence od drog v posledních 4 týdnech – analýza ITT Katamnéza: průměrně 38,6 dní	**Zkoumaná populace** **733 na 1000**	**602 na 1000** (248 na 875)	**OR 0,55** (0,12 až 2,55)	30 (1 studie)	NÍZKÁ [1,2,3]	
Celkový počet jednotek alkoholu v posledních 28 dnech Katamnéza: průměrně 6 měsíců	Průměrný celkový počet jednotek alkoholu v posledních 28 dnech v kontrolních skupinách činil **27,1 standardních jednotek**.	Průměrný celkový počet jednotek alkoholu v posledních 28 dnech v intervenčních skupinách byl **o 7,3 nižší** (o 12,61 až 1,99 méně)		235 (1 studie)	NÍZKÁ [1,4]	
Počet dnů s intenzivní konzumací alkoholu v posledních 28 dnech Katamnéza: průměrně 6 měsíců	Průměrný počet dnů s intenzivní konzumací alkoholu v posledních 28 dnech v kontrolních skupinách činil **2,6 dnů**.	Průměrný počet dnů s intenzivní konzumací alkoholu v posledních 28 dnech v intervenčních skupinách byl **o 0,9 nižší** (o 1,59 až 0,21 méně)		235 (1 studie)	NÍZKÁ [1,4]	
Počet standardních jednotek alkoholu týdně Katamnéza: průměrně 33 dnů	Průměrný počet standardních jednotek alkoholu týdně v kontrolních skupinách činil **0,13 standardních jednotek**.	Průměrný počet standardních jednotek alkoholu týdně v intervenčních skupinách byl o **0,19 vyšší** (v rozmezí od hodnoty nižší o 0,31 po hodnotu vyšší o 0,69)		50 (1 studie)	NÍZKÁ [1,3]	
Odhadovaná maximální hladina alkoholu v krvi Katamnéza: 1–2 měsíce	Průměrná odhadovaná maximální hladina alkoholu v krvi v kontrolních skupinách činila **0,004 g/dl**	Průměrná odhadovaná maximální hladina alkoholu v krvi v intervenčních skupinách byla **vyšší o 0** (v rozmezí od hodnoty nižší o 0,01 po hodnotu vyšší o 0,01)		50 (2 studie)	NÍZKÁ [1,3]	
Skóre testu AUDIT Katamnéza: průměrně 58 dnů	Průměrné **skóre** testu **AUDIT** v kontrolních skupinách bylo **2,22**	Průměrné **skóre** testu **AUDIT** v intervenčních skupinách bylo o **1,69 nižší** (o 2,88 až 0,5 méně)		179 (1 studie)	NÍZKÁ [1,4,6]	
Motivace ke změně Katamnéza: průměrně 38,6 dnů	Průměrná motivace ke změně v kontrolních skupinách činila **77,4 na vizuální analogové škále**	Průměrná motivace ke změně v intervenčních skupinách byla o **11,4 vyšší** (o 0,08 až 22,72 více)		30 (1 studie)	NÍZKÁ [1,2]	

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Srovnání**	**Screening a krátká intervence versus obvyklá péče**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Pozn.**
Spontánní potrat	**Zkoumaná populace**		**OR 0,84** (0,34 až 2,06)	753 (3 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3,4]	
	28 na 1000	**24 na 1000** (10 až 57)				
Obvod hlavy Katamnéza: průměrně 33 dnů	Průměrný obvod hlavy v kontrolních skupinách činil **34,1 cm**	Průměrný obvod hlavy v intervenčních skupinách byl **o 0,27 menší** (o 1,1 až 0,56 méně)		50 (1 studie)	NÍZKÁ [1,3]	
Poporodní deprese Katamnéza: průměrně 6 měsíců	Průměrná intenzita poporodní deprese v kontrolních skupinách činila **8,06 Edinburské škály poporodní deprese**	Průměrná intenzita poporodní deprese v intervenčních skupinách byla **o 1,22 nižší** (v rozmezí od hodnoty nižší o 2,71 po hodnotu vyšší o 0,27)		205 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,4,6,7]	
Porodní hmotnost – všechny participantky	Průměrná porodní hmotnost u všech participantek v kontrolních skupinách činila **3 240 gramů**	Průměrná porodní hmotnost u všech participantek v intervenčních skupinách byla **o 57,8 vyšší** (v rozmezí od hodnoty nižší o 77,26 po hodnotu vyšší o 192,86)		555 (3 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3,4,6,8,9]	
Podstoupení adiktologické léčby Katamnéza: průměrně 38,6 dnů	**Zkoumaná populace**		**OR 0,31** (0,01 až 8,28)	30 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	
	67 na 1000	**22 na 1000** (1 až 372)				
Porodní hmotnost při konzumaci 1 standardní jednotky alkoholu při jedné příležitosti nebo za den (post-hoc analýza)	Průměrná porodní hmotnost při konzumaci 1 standardní jednotky alkoholu při jedné příležitosti nebo za den (post-hoc analýza) v kontrolních skupinách činila **3 134 gramů**	Průměrná porodní hmotnost při konzumaci 1 standardní jednotky alkoholu při jedné příležitosti nebo za den (post-hoc analýza) v intervenčních skupinách byla **o 199,63 vyšší** (o 57,06 až 342,19 více)		168 (2 studie)	NÍZKÁ [1,4,6,10]	

***** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; OR: poměr šancí („odds ratio").

Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Kontrolní skupina absolvovala screeningové sezení.
2 | Až třetinu participantek tvořily ženy, které nebyly intenzivními konzumentkami alkoholu.
3 | Široký interval spolehlivosti
4 | Klastrová randomizovaná studie jako taková nebyla analyzována
5 | Velký úbytek
6 | Hodnocení výstupů nebylo zaslepeno
7 | Post-hoc analýza, selektivní referování o hodnocených výstupech
8 | Nebylo uvedeno žádné vysvětlení
9 | Připomínka týkající se trychtýřového grafu publikačního zkreslení
10 | Post-hoc analýza

Autoři: Nicolas C. Clark, Elise Gehring, Ifeoma N. Onyeka, Nandi Siegfried
Datum: 2. 9. 2013

OTÁZKA: SCREENING A KRÁTKÁ INTERVENCE VERSUS OBVYKLÁ PÉČE PŘI ŠKODLIVÉM UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK V TĚHOTENSTVÍ

Prostředí: všeobecná předporodní a poporodní zdravotní péče
Bibliografie: Clark N. C., Gehring E., Onyeka I. N., Siegfried N. Screening a krátké intervence při škodlivém užívání návykových látek v těhotenství.

		Posuzování kvality				
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Abstinence od drog v posledních 4 týdnech – analýza ITT (katamnestické sledování průměrně 38,6 dní)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení	bez závažnější inkonzistence	závažná [1,2]	závažná [3]	žádné
Celkový počet jednotek alkoholu v posledních 28 dnech (katamnestické sledování průměrně 6 měsíců; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence	závažná [1]	bez závažnější nepřesnosti	žádné
Počet dnů s intenzivní konzumací alkoholu v posledních 28 dnech (katamnestické sledování průměrně 6 měsíců; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence	závažná [1]	bez závažnější nepřesnosti	žádné
Počet standardních jednotek alkoholu týdně (katamnestické sledování průměrně 33 dnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení	bez závažnější inkonzistence	závažná [1]	závažná [3]	žádné
Odhadovaná maximální hladina alkoholu v krvi (katamnestické sledování 1–2 měsíce; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
2	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení	bez závažnější inkonzistence	závažná [1]	závažná [3]	žádné
Skóre testu AUDIT (katamnestické sledování průměrně 58 dnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [4,6]	bez závažnější inkonzistence	závažná [1]	bez závažnější nepřesnosti	žádné
Motivace ke změně (katamnestické sledování průměrně 38,6 dnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení	bez závažnější inkonzistence	velmi závažná [1,2]	bez závažnější nepřesnosti	žádné
Spontánní potrat						
3	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence	závažná [1,2]	závažná [3]	žádné
Obvod hlavy (kontrolní sledování průměrně 33 dnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení	bez závažnější inkonzistence	závažná [1]	závažná [3]	žádné
Poporodní deprese (kontrolní sledování průměrně 6 měsíců; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	velmi závažné [4,6,7]	bez závažnější inkonzistence	závažná [1]	bez závažnější nepřesnosti	žádné
Porodní hmotnost – všechny participantky (čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
3	randomizované studie	závažné [4,6]	závažná [8]	závažná [1,2]	závažná [3]	žádné [8]

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Screening a krátká intervence versus obvyklá péče	**Kontrolní soubor**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
9/15 (60 %)	11/15 (73,3 %)	OR 0,55 (0,12 až 2,55)	o 131 méně na 1000 (od hodnoty menší o 485 po hodnotu vyšší o 142)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
122	113	_	MD o 7,3 nižší (o 12,61 až 1,99 méně)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
122	113	_	MD o 0,9 nižší (o 1,59 až 0,21 méně)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
27	23	_	MD o 0,19 vyšší (od hodnoty menší o 0,31 po hodnotu vyšší o 0,69)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
27	23	_	nulový MD (od hodnoty menší o 0,01 po hodnotu vyšší o 0,01)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
97	82	_	MD o 1,69 nižší (o 2,88 až 0,5 méně)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
15	15	_	MD o 11,4 vyšší (o 0,08 až 22,72 více)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
9/367 (2,5 %)	11/386 (2,8 %)	OR 0,84 (0,34 až 2,06)	o 4 méně na 1000 (od hodnoty menší o 19 po hodnotu vyšší o 28)	VELMI NÍZKÁ	
27	23	_	MD o 0,27 nižší (od hodnoty menší o 1,1 po hodnotu vyšší o 0,56)	NÍZKÁ	VYSOKÁ
97	108	_	MD o 1,22 nižší (od hodnoty menší o 2,71 po hodnotu vyšší o 0,27)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
267	288	_	MD o 57,8 vyšší (od hodnoty menší o 77,26 po hodnotu vyšší o 192,86)	VELMI NÍZKÁ	VYSOKÁ

		Posuzování kvality				
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Podstoupení adiktologické léčby (katamnestické sledování průměrně 38,6 dnů)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení	bez závažnější inkonzistence	velmi závažná [1,2]	závažná [3]	žádné
Porodní hmotnost při konzumaci 1 standardní jednotky alkoholu při jedné příležitosti nebo za den (post-hoc analýza) (čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
2	randomizované studie	závažné [4,6,10]	bez závažnější inkonzistence	závažná [1]	bez závažnější nepřesnosti	žádné

1 | Kontrolní skupina absolvovala screeningové sezení
2 | Až třetinu participantek tvořily osoby, které nebyly intenzivními konzumenty alkoholu
3 | Široký interval spolehlivosti
4 | Klastrová randomizovaná studie jako taková nebyla analyzována
5 | Vysoká míra vypadnutí z péče
6 | Vyhodnocování výsledků nebylo zaslepeno
7 | Post-hoc analýza, selektivní referování o dosažených výsledcích
8 | Nebylo uvedeno žádné vysvětlení
9 | Připomínka týkající se trychtýřového grafu publikačního zkreslení
10 | Post-hoc analýza

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Screening a krátká intervence versus obvyklá péče	**Kontrolní soubor**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
0/15 (0 %)	1/15 (6,7 %)	OR 0,31 (0,01 až 8,28)	o 45 méně na 1000 (od hodnoty menší o 66 po hodnotu vyšší o 305)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
81	87	_	MD o 199,63 vyšší (o 57,06 až 342,19 více)	NÍZKÁ	VYSOKÁ

SCREENING A KRÁTKÁ INTERVENCE VS. OBVYKLÁ PÉČE PŘI ŠKODLIVÉM UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK V TĚHOTENSTVÍ

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH RCT: CELKEM 9

Id. č. studie	Metody	Participantky
Chang 1999	TYP STUDIE: RCT ZEMĚ: USA PROSTŘEDÍ: Brigham and Women's Hospital –všeobecná předporodní ambulantní péče DÉLKA NÁBORU: jeden rok DÉLKA STUDIE: 22 měsíců KATAMNÉZA: poporodní katamnestický rozhovor	KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: těhotné ženy s pozitivním výsledkem na rizikové nebo škodlivé užívání alkoholu zjištěné při orientačním vyšetření formou dotazníku v rámci předporodní péče. KRITÉRIA PRO VYŘAZENÍ: (1) délka gravidity nad 28 týdnů (44 %), (2) abstinence od alkoholu během šesti měsíců, které bezprostředně předcházely účasti na studii (19 %), (3) potrat v období mezi screeningem a telefonickým rozhovorem (14 %), (4) záměr změnit poskytovatele předporodní péče (7 %), (5) neznalost anglického jazyka (3 %), (6) záměr podstoupit interrupci nebo falešná gravidita (3 %), (7) aktuálně probíhající adiktologická léčba (1 %) a (8) jiné (9 %). Screening absolvovalo: 1 165 S účastí souhlasilo: 886 Pozitivní nález: 532 Kritéria pro zařazení/vyřazení splnilo: 250 Počet randomizovaných participantek: 250 (123 přiřazeno k intervenční skupině a 127 ke kontrolní skupině) Katamnestické sledování absolvovalo: 247 Do analýzy zahrnuto: 250

Intervence	Výstupy	Poznámky
INTERVENČNÍ SKUPINA: Screening a komplexní zhodnocení a krátká intervence. Struktura krátké intervence: (1) zjišťování informací o celkovém zdravotním stavu pacientky a o dosavadním průběhu těhotenství, (2) zjišťování informací o změnách v životním stylu, které u pacientky během těhotenství nastaly, včetně pracovního režimu, pohybových aktivit, výživy, kouření a pití alkoholu, (3) pacientka je vyzvána, aby formulovala své cíle týkající se alkoholu během těhotenství a důvody, které ji ke stanovení těchto cílů vedou, (4) pacientka má za úkol uvést okolnosti, kdy by mohla mít nutkání se napít, (5) jak jinak než pitím by takové nutkání mohla řešit a (6) uzavřít sezení vypíchnutím čtyř hlavních bodů (cíl ohledně pití, motivace, rizikové situace z hlediska konzumace alkoholu a alternativy k alkoholu) a jejich zapsáním do příručky „Jak předcházet problémům s alkoholem“, kterou si pacientka odnese s sebou domů. Tato příručka byla vytvořena na základě materiálů zpracovaných v rámci projektu WHO Amethyst (Babor et al., 1987; Babor & Grant, 1992; WHO Brief Intervention Study Group, 1996). Všechny pacientky absolvující krátkou intervenci byly informovány o doporučení amerického ministra zdravotnictví, kdy nejmoudřejším cílem z hlediska konzumace alkoholu v těhotenství je abstinence. Délka intervence: 45 minut KONTROLNÍ SKUPINA: screening a komplexní zhodnocení. Komplexní zhodnocení v trvání dvou hodin prováděl asistent výzkumu. Použity byly tyto nástroje: (1) moduly týkající se zneužívání alkoholu a drog ze strukturovaného klinického rozhovoru pro DSM-III-R ke stanovení standardních diagnóz (SCID, Spitzer et al., 1990); (2) Index závažnosti návykového chování (Addiction Severity Index, ASI, McLellan et al., 1980); (3) Test pro identifikaci poruch spojených s užíváním alkoholu (Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT, Bohn, Babor & Kranzler, 1995); (4) Krátký michiganský test alkoholismu (Short Michigan Alcoholism Screening test, SMAST, Selzer, Vinokur & van Rooijen, 1975); (5) Zpětné sledování v čase (Timeline Followback, TLFB) – rozhovor zaměřený na zjišťování množství a frekvence konzumace alkoholu během 90 dní bezprostředně před hodnocením pro účely studie (Sobell & Sobell, 1992); (6) škála bažení po alkoholu (Alcohol Craving Scale), vizuální analogová škála k měření intenzity touhy se napít pociťované v daný moment a během uplynulého týdne (Wewers, Rachfal & Ahijevych, 1990); (7) škála pro celkové hodnocení fungování (Global Assessment of Functioning, GAF, Endicott et al., 1976) a (8) dotazník situační sebejistoty (Situational Confidence Questionnaire), nástroj k měření jistoty subjektů ohledně svých schopností zvládat situace rizikové z hlediska konzumace alkoholu (Annis, 1981). V rámci rozhovoru zaměřeného na zpětné sledování v čase byly pacientky dotazovány na jakoukoli konzumaci alkoholu, včetně případů, kdy si jen „cucly“ (Allen & Columbus, 1995). Konzumace alkoholu byla v této studii kvantifikována na základě vypitých jednotek alkoholu za den, kdy zkoumaná osoba alkohol pila, neboť málokterá z těhotných žen pije denně (Jacobson et al., 1991). Počítány byly rovněž epizody konzumace alkoholu, jejichž počátek byl vždy vymezen dnem, kdy se žena napila, a konec uplynutím sedmi po sobě jdoucích dnů abstinence. Další podrobnosti o diagnostice užívání alkoholu viz např. Chang et al., 1998.	MATKA: konzumace alkoholu, počet standardních jednotek alkoholu vypitých během dne, kdy došlo ke konzumaci DÍTĚ: porodní hmotnost, skóre APGAR	ETIKA: schváleno etickou komisí pro výzkum na lidských subjektech Brighamské ženské nemocnice INFORMOVANÝ SOUHLAS: získán FINANCOVÁNÍ: tato studie byla podpořena z grantu ROI AA 9670 poskytnutého americkým Národním ústavem pro otázky zneužívání alkoholu a alkoholismus (Dr. Chang)

Id. č. studie	Metody	Participantky
Chang 2005	TYP STUDIE: RCT ZEMĚ: Spojené státy PROSTŘEDÍ: jeden ze tří klinických provozů (ambulance, oddělení fakultní nemocnice, resp. přidružená soukromá praxe) Brighamovy ženské nemocnice v Bostonu DÉLKA NÁBORU: únor 2000 až září 2002 KATAMNÉZA: poporodní katamnestický rozhovor	KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: 1) pozitivní výsledek testu T-ACE – celkové skóre 2 a více, 2) riziko užívání alkoholu v těhotenství, jež bylo definováno jako konzumace alkoholu v jakémkoli množství během tří měsíců před zařazením do studie (během gravidity) nebo jako konzumace alespoň jedné standardní jednotky alkoholu za den v době 6 měsíců před zařazením do studie, případně pití v průběhu předchozího těhotenství, 3) délka gravidity pod 28 týdnů a záměr plod donosit. KRITÉRIA PRO VYŘAZENÍ: 1) aktuální adiktologická léčba nebo léčba somatického onemocnění souvisejícího s užíváním alkoholu nebo drog, 2) aktuální fyzická závislost na alkoholu vyžadující medicínsky supervidovanou detoxifikaci, 3) aktuální užívání opioidů, kokainu nebo jiných nelegálních návykových látek. Počet participantek, které absolvovaly screening: 2 927 Počet pozitivních výsledků: 802 Počet participantek, s nimiž se podařilo následně navázat kontakt: 399 Počet randomizovaných: 304 (skupina vystavená krátké intervenci: 152, počet participantek z intervenční skupiny, které se nezúčastnily katamnestického sledování: 10 Kontrolní skupina: 152, počet participantek z kontrolní skupiny, které se nezúčastnily katamnestického sledování: 6 Do analýzy zahrnuto: 152 z každé skupiny
Fleming 2008	TYP STUDIE: klastrová randomizovaná kontrolovaná studie ZEMĚ: USA PROSTŘEDÍ: 34 porodnických pracovišť z 15 okresů státu Wisconsin DÉLKA NÁBORU: nábor porodníků probíhal v roce 2001. Konkrétní délka náboru nebyla uvedena. Nábor žen v poporodní fázi probíhal mezi lety 2002 a 2004. DÉLKA STUDIE: 2002 až 2005 KATAMNÉZA: matky v měsíčním intervalu absolvovaly dvě 15minutové návštěvy: první obnášela krátkou intervenci a druhá kontrolní („upevňovací“) sezení. Na každé osobní setkání navazoval ještě po dvou týdnech telefonát. Během období osmi týdnů tedy proběhly celkem čtyři kontakty s participantkami. Katamnestické sledování zahrnovalo telefonický rozhovor, realizovaný po uplynutí 6 měsíců externím členem výzkumného týmu.	KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: Lékaři: porodníci a gynekologové, u nichž výkon lékařské praxe představuje minimálně 50 % jejich činnosti a kteří umožnili výzkumnému týmu pracovat s jejich pacienty, zpřístupnit jim citlivé informace o těchto pacientech a kteří současně souhlasili s tím, že jejich administrativní personál bude zpracovávat výzkumné protokoly. Ženy po porodu, ve věku 18 let a více, které se dostavily na poporodní vyšetření prováděné porodníkem nebo kvalifikovaným středním zdravotnickým personálem a které v posledních 28 dnech vypily 20 a více standardních jednotek alkoholu nebo 4 a více standardních jednotek při čtyřech a více příležitostech nebo se v posledních 28 dnech napily během 20 různých dnů. Všechny pacientky v poporodním období starší 18 let byly požádány, aby vyplnily screeningový dotazník mapující různé zdravotní ukazatele. Participantky byly na základě počítačového algoritmu zařazeny v rámci každé ordinace buď do experimentální, nebo kontrolní skupiny. Počet randomizovaných pacientek: 235 (jednotkou randomizace byly jednotlivé pacientky). 122 ženy v poporodním období byly náhodně přiděleny k intervenční skupině a 113 žen bylo přiděleno ke kontrolní skupině. Mezi oběma skupinami nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly ve výchozích datech.

Intervence	Výstupy	Poznámky
INTERVENČNÍ SKUPINA: krátká intervence ve formě jednorázového sezení s pacientkou a jejím partnerem KONTROLNÍ SKUPINA: pouze screeningový a diagnostický rozhovor	MATKA: konzumace alkoholu	
INTERVENČNÍ SKUPINA: skupina vystavená krátké intervenci Participantky v experimentální skupině obdržely edukační brožuru (týkající se obecně problematiky zdraví) a absolvovaly individuální 30minutové sezení, na které o 6 měsíců později navazoval katamnestický kontakt. KONTROLNÍ SKUPINA: skupina, které se dostalo obvyklé péče Osoby přiřazené ke kontrolní skupině obdržely edukační brožuru (týkající se obecně problematiky zdraví) a o 6 měsíců později byly kontaktovány v rámci katamnestického sledování. DODRŽOVÁNÍ INTERVENČNÍHO REŽIMU (COMPLIANCE): Participantky si brožuru odnesly domů a mezi jednotlivými návštěvami jí používaly k plnění různých domácích úkolů. Mezi jednotlivými návštěvami měly také vyplňovat kartičky určené k evidenci vypitého alkoholu a plnění limitů na konzumovaný alkohol stanovovaných při každé návštěvě bylo ověřováno formou navazujících telefonátů, které rovněž sloužily k zjišťování problémů s omezováním konzumace alkoholu a nabízení průběžné podpory. DOPLŇKOVÉ INTERVENCE: Participantkám byla v případě dodržení vyžadovaných postupů vyplacena odměna v celkové výši 150 amerických dolarů.	MATKA: Primární: užívání alkoholu měřeno celkovým počtem vypitých standardních jednotek, počtem dnů, kdy žena pila, a počtem dnů, kdy pila intenzivně (4 a více standardních jednotek za den) během předchozích 28 dnů. Sekundární: další relevantní výstupy jako deprese, nehody, úrazy, řízení pod vlivem návykové látky a čerpání zdravotní péče.	ETIKA: Protokol studie schválila etická komise pro zdravotnický výzkum s lidskými subjekty Wisconsinské univerzity a 11 dalších etických komisí pro výzkum na lidských subjektech vztahujících se k různým systémům zdravotní péče. INFORMOVANÝ SOUHLAS: Všechny participantky udělily písemný informovaný souhlas s účastí na studii. FINANCOVÁNÍ: NIH NIAAA, grant č. R01 AA12522

Id. č. studie	Metody	Participantky
Handmaker 1999	TYP STUDIE: randomizovaná kontrolovaná studie ZEMĚ: USA PROSTŘEDÍ: porodnické ambulance fakultní nemocnice při University of New Mexico (UNM) DÉLKA NÁBORU: neuvedeno DÉLKA STUDIE: neuvedeno KATAMNÉZA: těhotné ženy absolvovaly katamnestický rozhovor za využití škály Follow-up Drinker Profile (FDP)	KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: neuvedena KRITÉRIA PRO VYŘAZENÍ: neuvedena Počet randomizovaných participantek: 42 (20 náhodně přiřazeno k intervenční skupině a 22 ke kontrolní skupině). Nebylo uvedeno, zda mezi oběma skupinami existovaly statisticky významné rozdíly ve výchozích datech.
Magnusson 2005	TYP STUDIE: randomizovaná kontrolovaná studie ZEMĚ: Švédsko PROSTŘEDÍ: dvě ambulance poskytující předporodní péči z centrální části Stockholmu DÉLKA NÁBORU: 1. září 2001 a 30. květen 2002 KATAMNÉZA: screeningový rozhovor provedený po standardním přijetí do péče. Po vyhodnocení byla pacientkám v intervenční skupině odebrána krev na analýzu biomarkerů.	KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: 1 106 pacientek v období mezi 1. září 2001 a 30. květnem 2002, z nichž bylo randomizováno 303 na základě nabídky účasti učiněné všem pacientkám docházejícím do ambulance v náhodně prostřídaných všedních dnech v zájmu eliminace zkreslení způsobeného možností, že by se ženy s rizikovým užíváním alkoholu nechtěly objednávat těsně po víkendu. Počet randomizovaných participantek: 303 Intervenční skupina: 147 participantek Kontrolní skupina: 156 participantek

Intervence	Výstupy	Poznámky
Všechny participantky podstoupily úvodní test na užívání alkoholu za využití škály Brief Drinker Profile (BDP) doplněné o kalendář, jež slouží k snazší rekonstrukci časové osy konzumace alkoholu během uplynulých dvou měsíců. Následně tazatel v přítomnosti jen konkrétní osoby otevřel připravenou obálku, jež obsahovala informaci o jejím randomizovaném přiřazení do jedné ze skupin. INTERVENČNÍ SKUPINA: Těhotné ženy v intervenční skupině vyplnily nástroj SOCRATES určený k měření motivace ke změně. Hodinový motivační rozhovor spočíval ve zjišťování míry obeznámenosti participantky s dopady požívání alkoholu v těhotenství, okomentování míry intenzity její konzumace alkoholu a ilustrování vývoje plodu na grafickém modelu týdnů těhotenství. Katamnéza proběhla o dva měsíce později. KONTROLNÍ SKUPINA: Osoby zařazené do kontrolní skupiny obdržely dopis, ve kterém byly informovány o možných rizicích konzumace alkoholu během těhotenství a vyzvány k tomu, aby kontaktovaly svého poskytovatele zdravotní péče, a o 2 měsíce později u nich proběhla katamnéza. DODRŽOVÁNÍ INTERVENČNÍHO REŽIMU (COMPLIANCE): neuvedeno DOPLŇKOVÉ INTERVENCE: Za účelem ověření údajů uváděných samotnými participantkami byly také pomocí formuláře speciálně navrženého pro tyto účely provedeny rozhovory s jejich blízkými osobami (se svolením participantek), a to jak při zahájení studie, tak v rámci katamnestického sledování. Všem participantkám bylo za podstoupení vstupního hodnocení vyplaceno 20,00 amerických dolarů, všichni účastníci katamnestických sezení byli dále zařazeni do slosování o finanční odměnu ve výši 50 USD a ženy v intervenční skupině dostaly zaplaceno 10 dolarů za opětovné vyplnění dotazníku SOCRATES po skončení rozhovoru.	MATKA: Konzumace alkoholu měřená na základě standardního obsahu alkoholu (SEC), odhadované maximální hladiny alkoholu v krvi (BAC) a celkového počtu dní abstinence během posledních dvou měsíců těhotenství. DÍTĚ: neuvedeno	ETIKA: neuvedeno INFORMOVANÝ SOUHLAS: Všechny participantky udělily informovaný souhlas s účastí na studii. Nebylo specifikováno, jednalo-li se o ústní, nebo písemný souhlas. FINANCOVÁNÍ: částečně podpořeno z grantu rady pro péči o osoby s vývojovými postiženími státu Nové Mexico a z grantů amerického Národního ústavu pro otázky zneužívání alkoholu a alkoholismus č. T32-AA07460 a K05-AA00133.
INTERVENČNÍ SKUPINA: ženy v intervenční skupině byly nezávisle na běžné předporodní péči a nad její rámec posouzeny porodní asistentkou tvořící současně výzkumný tým. Po vyhodnocení byla pacientkám odebrána krev na analýzu biomarkerů. Aplikované screeningové metody: 1) TLFB: časové intervaly zkoumané v rámci TLFB se lišily v závislosti na týdnu těhotenství v době návštěvy ambulance (medián [rozmezí] = 12 [8–24] týdnů). Administrace nástroje TLFB obnášela základní prvky této techniky. 2) AUDIT: vztaženo na chování v posledních 12 měsících před těhotenstvím. 3) Biomarkery: po absolvování rozhovoru byl v rámci běžných rutinních laboratorních vyšetření proveden odběr žilní krve k provedení analýzy následujících biomarkerů (u každého uvedena horní mez referenčního intervalu): MCV (76–96 fl), GGT (< 0,80 µkat/*l*), AST (< 0,60 µkat/l), ALT (< 0,60 µkat/l) a CDT (< 1,5 %). KONTROLNÍ SKUPINA: ženám v kontrolní skupině byla nadále poskytována obvyklá péče.	MATKA: skóry dosažené při aplikaci nástrojů TFLB a AUDIT, hladiny biomarkerů DÍTE: bez výstupů	ETIKA: projekt byl realizován v souladu s Helsinskou deklarací a byl schválen etickou komisí pro výzkum na lidských subjektech pro oblast Stockholm-jih (199/00). INFORMOVANÝ SOUHLAS: participantky udělily svůj informovaný souhlas FINANCOVÁNÍ: financování studie poskytly Stockholmský fond pro vědu a výzkum, švédské ministerstvo sociálních věcí a nadace pro výzkum švédského státního monopolu na alkohol.

Id. č. studie	Metody	Participantky
Marais 2011	TYP STUDIE: klastrová randomizovaná studie ZEMĚ: JAR PROSTŘEDÍ: 8 ambulancí ve zvolené administrativně-správní oblasti DÉLKA NÁBORU: od března do září 2007 DÉLKA STUDIE: včetně katamnestických rozhovorů trvala studie celkem 9 měsíců. KATAMNÉZA: rozhovor v rámci úvodního zhodnocení trval jednu hodinu. Dva katamnestické rozhovory (v intervalu měsíc a půl od sebe) a poslední katamnestický rozhovor před porodem.	KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: 1) všechny těhotné ženy navštěvující některou z osmi ambulancí v dané oblasti, 2) délka gravidity nepřesahující 20 týdnů, 3) věk nad 15 let. Ženy, které uvedly, že vůbec nepijí, nebyly ze studie vyloučeny. Počet participantek splňujících kritéria: 711 Vyřazeno: 517 Velikost výběrového souboru: 194 Byla provedena klastrová randomizace všech ambulancí v předmětné oblasti, tj. 8. Intervenční skupina: 98 žen ze 4 randomizovaných ambulancí Kontrolní skupina: 96 žen ze 4 randomizovaných ambulancí náhodně přiřazených k intervenční, resp. kontrolní skupině. Počet participantek z intervenční skupiny zahrnutých do analýzy: 97 Počet participantek z kontrolní skupiny zahrnutých do analýzy: 82
O'Connor 2007	TYP STUDIE: klastrová randomizovaná kontrolovaná studie ZEMĚ: Spojené státy PROSTŘEDÍ: komunitní péče; 12 středisek zvláštního sociálního programu potravinové pomoci pro ženy, kojence a děti organizace Public Health Foundation Enterprises (PHFE-WIC) DÉLKA NÁBORU: od června 2001 do března 2004 KATAMNÉZA: ženy absolvovaly screening při každém z pravidelných měsíčních předporodních vyšetření a v případě, že nepřestaly s pitím, podstoupily krátkou intervenci, nebo pouze vyšetření. Ženy byly sledovány do třetího trimestru.	Screening absolvovalo: 4 980 S účastí souhlasilo: 4 084 Počet žen, které užily alkohol po početí: 972 Počet žen, které aktuálně pily alkohol: 369 Počet randomizovaných participantek: 345 Intervenční skupina: 162 Kontrolní skupina: 183 Počet žen zařazených do analýzy: Intervenční skupina: 117 Kontrolní skupina při katamnéze: 138 Z 369 aktuálně pijících žen bylo 24 předáno (před randomizací) na protialkoholní léčbu.
Ondersma 2005	TYP STUDIE: randomizovaná kontrolovaná studie ZEMĚ: USA PROSTŘEDÍ: velká městská porodnice v Detroitu DÉLKA NÁBORU: v době od 9. září 2003 do 26. února 2004 DÉLKA STUDIE: neuvedeno KATAMNÉZA: asistent výzkumu bez povědomí o výsledcích randomizace participantky opětovně telefonicky kontaktoval za účelem katamnestického posouzení v průměru po 38,6 dnech (rozmezí 25–77).	KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: Všechny participantky tvořily ženy v poporodním období, které porodily ve velké městské porodnici a které současně uvedly, že během jednoho měsíce před otěhotněním užily nějakou nelegální drogu. Účast na studii se dále omezovala na ty ženy, které již od porodu spaly, rozuměly mluvené angličtině, byly ve věku od 18 do 45 let, a kterým nebyly v posledních třech hodinách podány léky proti bolesti s narkotickými účinky. KRITÉRIA PRO VYŘAZENÍ: neuvedena Počet randomizovaných participantek: 30 (15 náhodně přiřazeno k intervenční skupině a 15 ke kontrolní skupině). Participantky vykazovaly vysokou míru užívání konopí a kokainu. Mezi intervenční a kontrolní skupinou nebyly zaznamenány žádné významné rozdíly ve výchozích hodnotách proměnných týkajících se užívání návykových látek.

Intervence	Výstupy	Poznámky
INTERVENČNÍ SKUPINA: 1) Úvodní zhodnocení – v délce jedné hodiny – zahrnovalo podepsání informovaného souhlasu, vyplnění osobního dotazníku a absolvování testu pro identifikaci poruch spojených s užíváním alkoholu (AUDIT), vysvětlení výsledků získaných na základě vyhodnocení nástroje AUDIT, krátká intervence zahrnující stanovení cílů z hlediska konzumace alkoholu a zapsání potřebných informací do edukační brožurky zaměřené na problematiku alkoholu, kterou si pacientky odnášejí s sebou. 2) V rámci dvou katamnestických rozhovorů (realizovaných vždy s odstupem měsíce a půl) sestávala krátká intervence v rekapitulaci chování ve vztahu k užívání alkoholu v předchozím období, zvažování různých alternativ, stanovování cílů a upevňování nově osvojeného chování a přístupu. Byl vyplněn dotazník zaměřený na změny v chování týkajícího se pití alkoholu a vytváření vazby matky k dítěti. Tyto rozhovory trvaly v průměru 20 minut. 3) Poslední katamnestický rozhovor před porodem sestával z krátké intervence a rekapitulace chování ve vztahu k užívání alkoholu v předchozím období, vyplnění dotazníku týkajícího se změn v chování ve vztahu k pití alkoholu a opakovaného absolvování testu AUDIT. Rozhovory byly vedeny dvěma proškolenými terénními pracovníky. Všem účastníkům studie byly jako pozornost rozdány potravinové balíčky. KONTROLNÍ SKUPINA: Kontakt s respondenty se omezoval na eticky přípustné minimum: 1) Úvodní zhodnocení zahrnovalo podepsání informovaného souhlasu, vyplnění osobního dotazníku a absolvování testu pomocí nástroje AUDIT, předání písemného materiálu, tj. edukační brožurky zaměřené na problematiku alkoholu, kterou si pacientky mohly odnést s sebou domů, a sjednání termínu katamnestického rozhovoru, 2) poslední katamnestický rozhovor těsně před porodem se skládal z opakovaného absolvování testu AUDIT a vyplnění dotazníku týkajícího se změn v chování ve vztahu k pití alkoholu.	MATKA: účinek intervence měřený skóry dosaženými při opakované aplikaci nástroje AUDIT po realizaci intervence DÍTĚ: bez výstupů	ETIKA: protokol studie byl z etického hlediska schválen univerzitní etickou komisí INFORMOVANÝ SOUHLAS: všem participantkám byl informovaný souhlas předložen k podpisu při prvním rozhovoru FINANCOVÁNÍ: studii finančně podpořil Úřad pro sociální rozvoj provincie Západní Kapsko
INTERVENČNÍ SKUPINA: V 6 střediscích zařazených do režimu s krátkou intervencí participantky absolvovaly totéž komplexní zhodnocení z hlediska užívání alkoholu plus standardizovanou krátkou intervenci s využitím pracovního sešitu zaměřenou speciálně na pomoc ženám při redukci konzumace alkoholu v těhotenství. Ženy absolvovaly screening při každém z pravidelných měsíčních předporodních vyšetření a v případě že nepřestaly s pitím, podstoupily krátkou intervenci nebo pouze vyšetření. Krátká intervence logicky navazovala na individuální edukaci ohledně výživy, která již ženám zařazeným do programu WIC byla poskytována. Pracovní sešit ke krátké intervenci byl realizátory studie navržen tak, aby podle něj mohli nutriční poradci intervenci provádět standardizovaným způsobem. Pracovní sešit obsahoval tradiční techniky krátké intervence, včetně edukace a zpětné vazby, kognitivně-behaviorálních postupů, stanovování cílů a uzavírání dohod. KONTROLNÍ SKUPINA: v 6 střediscích přiřazených pouze k režimu diagnostického zhodnocení absolvovaly aktuální konzumentky alkoholu komplexní vyšetření na užívání alkoholu a byly vyzvány, aby během těhotenství nepily.	MATKA: 1) Maximální počet standardních jednotek alkoholu vypitých při jedné příležitosti 2) průměrný výsledek testu TWEAK 3) užívání konopí 4) užívání kokainu DÍTĚ: 1) Týden těhotenství při porodu 2) porodní hmotnost 3) porodní míra	ETIKA: Protokoly a formuláře informovaného souhlasu byly schváleny etickou komisí Kalifornské univerzity v Los Angeles. Záruku mlčenlivosti poskytl Národní ústav pro otázky zneužívání alkoholu a alkoholismu. INFORMOVANÝ SOUHLAS: Ženám účastnícím se této studie byl srozumitelně popsán protokol studie, načež podepsaly informovaný souhlas.
INTERVENČNÍ SKUPINA: diagnostické zhodnocení plus intervence Participantkám byly jednotlivé intervenční komponenty, tj. personalizovaná zpětná vazba, pozitiva a negativa užívání drog a fakultativní stanovování cílů, zobrazovány ve vyváženém pořadí. Po každém takto prezentovaném komponentu následovaly tři položky vizuální analogové škály motivace ke změně. KONTROLNÍ SKUPINA: pouze diagnostické zhodnocení Participantky byly pouze vyšetřovány na užívání drog.	MATKA: motivace ke spolupráci s adiktologickými službami při katamnéze DÍTĚ: bez výstupů	ETIKA: etická komise Waynské státní univerzity INFORMOVANÝ SOUHLAS: Všechny participantky udělily ústní informovaný souhlas se screeningem a písemný informovaný souhlas s účastí na studii jako takové. FINANCOVÁNÍ: granty DA00516 a DA14621 poskytnuté americkým Národním institutem pro užívání drog (NIDA).

Id. č. studie	Metody	Participantky
Tzilos 2011	TYP STUDIE: randomizovaná kontrolovaná studie ZEMĚ: USA PROSTŘEDÍ: městská ambulance poskytující předporodní péči (stát Michigan, konkrétní město neuvedeno) DÉLKA NÁBORU: neuvedeno DÉLKA STUDIE: neuvedeno KATAMNÉZA: ženy absolvovaly katamnestické testování po měsíci od realizované intervence, průměrný časový odstup činil 33 dní (SD: 7,9, rozmezí: 25–72 dní). Katamnestický rozhovor probíhal telefonicky po dobu cca 10–15 minut a zahrnoval aplikaci nástroje TLFB zaměřené na zjištění konzumace alkoholu v uplynulém měsíci.	KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: těhotenství (s předpokládanou dobou do porodu minimálně jeden měsíc), věk od 18 do 45 let, schopnost porozumět mluvené angličtině a buď (1) naplnění kritérií pro problémové užívání alkoholu dle nástroje T-ACE, (2) překračování hranic „normálního“ rozumného pití stanovených Národním ústavem pro otázky zneužívání alkoholu a alkoholismu (NIAAA) v době před otěhotněním (více než sedm standardních jednotek alkoholu týdně nebo více než dvě jednotky při jedné příležitosti) nebo (3) uvádění konzumace alkoholu minimálně jednou za měsíc během těhotenství. KRITÉRIA PRO VYŘAZENÍ: neschopnost udělit informovaný souhlas (např. v důsledku psychózy, intoxikace nebo jiných evidentních kognitivních deficitů), neschopnost komunikovat v anglickém jazyce a absence přístupu k telefonu (kvůli katamnéze). Počet randomizovaných participantek: 50 (27 náhodně přiřazeno k intervenční skupině a 23 ke kontrolní skupině).
Whaley 2003	TYP STUDIE: klastrová randomizovaná studie ZEMĚ: USA PROSTŘEDÍ: pracoviště podílející se na realizaci programu WIC organizace Public Health Foundation Enterprises DÉLKA STUDIE: 25 měsíců: od května 2000 do května 2002	Z celkových 53 center podílejících se na realizaci programu PHFE-WIC v okresech Los Angeles a Orange bylo náhodně vybráno 12 pracovišť, které měly všem těhotným ženám administrovat sebeposuzovací screeningový nástroj týkající se užívání alkoholu. Zbývajících 41 pracovišť zapojených do programu WIC pokračovalo v poskytování péče, která je v rámci programu standardně nabízena. Z těchto 41 středisek bylo pro účely zamýšlené analýzy vybráno 12 kontrolních pracovišť (odpovídajících intervenční skupině objemem případů, velikostí hispánské populace, věkem a dosaženým vzděláním matek). KRITÉRIA PRO ZAŘAZENÍ: do výběrového souboru byly zařazeny těhotné ženy, které v průběhu studie navštěvovaly vždy v měsíčních intervalech některé z 24 pracovišť podílejících se na realizaci programu WIC.

Intervence	Výstupy	Poznámky
INTERVENČNÍ SKUPINA: elektronicky administrovaná samostatně aplikovaná jednorázová krátká intervence v trvání 15–20 minut. Člen výzkumného týmu byl k dispozici pro případ, že by participantky potřebovaly s řešením zadání nějak pomoci. Počítačový program přizpůsobil obsah aktuální situaci každé participantky ve vztahu k užívání alkoholu. Ženy, které uvedly, že již s pitím přestaly, navedl průvodce programem na oddíl zaměřený na prevenci relapsu („Můj plán na dodržení abstinence“) a vyzval je, aby uvedly důvody, pro které se rozhodly k této změně, resp. co pozitivního jim to přineslo. Ostatní ženy byly dotázány na své případné plány týkající se abstinence. Ty, které uvedly, že by chtěly okamžitě přestat, přešly rychleji k části odpovídající druhé fázi motivačního rozhovoru (primárně stanovení cílů), zatímco těm, které nechtěly přestat, byly nabídnuty prvky korespondující s první fází dle techniky motivačního rozhovoru (např. zvažování pro a proti, zpětná vazba apod.). KONTROLNÍ SKUPINA: participantkám byla položena řada otázek ohledně televizních pořadů, videí s populárními osobnostmi/pořady, u nichž měly vyjádřit své subjektivní preference. Délkou provedení bylo toto zadání srovnatelné s úkolem intervenční skupiny. DOPLŇKOVÉ INTERVENCE: všichni participanti splňující příslušná kritéria obdrželi za svou účast na studii v rámci vstupní návštěvy dárkové poukazy (v hodnotě 30 USD). Ženy, které absolvovaly i katamnestické hodnocení obdržely poštou ještě jeden dárkový poukaz (v hodnotě 5 USD).	MATKA: Praktická využitelnost elektronické aplikace měřená mírou záchytu případů rizikového pití a podílem žen absolvujících danou intervenci. Přijatelnost elektronické administrace nástroje SBIRT měřená uváděnou snadností použití, přínosností a celkovou spokojeností. Míra užívání alkoholu posuzovaná na základě frekvence, množství a případů nárazového pití uváděných po realizaci intervence. DÍTĚ: Týden těhotenství, porodní hmotnost a obvod hlavy dle informací ze zdravotní dokumentace.	ETIKA: etická komise Waynské státní univerzity a komise pro etiku výzkumu Detroitského střediska zdravotní péče INFORMOVANÝ SOUHLAS: Participantky podepsaly informovaný souhlas. FINANCOVÁNÍ: Výzkum byl financován ze vzdělávacího grantu NIAAA č. AA16256 (příjemci G. K. T. jako školitel a S. J. O.).
INTERVENČNÍ SKUPINA: Screeningový nástroj týkající se užívání alkoholu v sobě integruje dvě metody, které v předchozím výzkumu prokázaly s ohledem na jejich snadné použití a senzitivitu největší přesnost při posuzování konzumace alkoholu. V položkách zaměřených na kvantitu a frekvenci je participantka dotazována na typické vzorce užívání, včetně množství vypitého alkoholu během průměrného dne, kdy ke konzumaci dochází (kvantita) a průměrného počtu dní, kdy respondentka alkohol pila (frekvence). V rámci screeningového nástroje se rovněž pracovalo s metodou zpětného sledování v čase, která poskytuje detailní obrázek o tom, jak hodnocená osoba pila v průběhu vymezeného časového úseku, a která byla navíc předmětem rozsáhlé evaluace na klinických i neklinických populacích. KONTROLNÍ SKUPINA: 12 kontrolních zařízení poskytujících nadále péči standardně nabízenou v rámci realizace programu WIC.	MATKA: pokračující užívání návykových látek během těhotenství DÍTĚ: bez výstupu	

BIBLIOGRAFICKÉ ÚDAJE K CITOVANÝM STUDIÍM

Chang 1999
Publikovaná i nepublikovaná data

Chang G., Wilkins-Haug L., Berman S., Goetz M. A. Brief intervention for alcohol use in pregnancy: a randomized trial. Addiction 1999;94(10):1499-1508.

Chang 2005
Publikovaná i nepublikovaná data

Chang Grace, McNamara Tay K., Orav E. John, Koby Danielle, Lavigne Alyson, Ludman Barbara, et al. Brief intervention for prenatal alcohol use: a randomized trial. Obstetrics and Gynecology 2005;105(51):991-998.

McNamara, T. K., Orav, E. J., Wilkins-Haug, L. Chang, G. Risk during pregnancy--self-report versus medical record. Am J Obstet Gynecol 2005;193(6):1981-5.

Fleming 2008
Fleming Michael F., Lund Michael R., Wilton Georgiana, Landry Mary, Scheets Dawn. The Healthy Moms Study: the efficacy of brief alcohol intervention in postpartum women. Alcoholism, clinical and experimental research 2008;(9):1600-6.

Wilton, G., Moberg, P., Fleming, M. F. The effect of brief alcohol intervention on postpartum depression. MCN The American Journal of Maternal/Child Nursing 2009;34(5):297-302.

Handmaker 1999
Handmaker, N. S., Miller, W. R., Manicke, M. Findings of a pilot study of motivational interviewing with pregnant drinkers. Journal of Studies on Alcohol 1999;(2):285-7.

Magnusson 2005
Magnusson Asa, Göransson Mona, Heilig Markus. Unexpectedly high prevalence of alcohol use mong pregnant Swedish women: failed detection by antenatal care and simple tools that improve etection. Journal of Studies on Alcohol 2005;(2):157-64.

Marais 2011
Publikovaná i nepublikovaná data

Marais Sandra, Jordaan Esmé, Viljoen Dennis, Olivier Leanade, Waal Johanna, Poole Caroline. The effect of brief interventions on the drinking behaviour of pregnant women in a high-risk rural South African community: a cluster randomized trial. Early Child Development and Care 2011;181(4):463-474.

O'Connor 2007
Publikovaná i nepublikovaná data

O'Connor Mary J., Whaley Shannon E. Brief intervention for alcohol use by pregnant women. American Journal of Public Health 2007;97(2):252-258.

Ondersma 2005
Publikovaná i nepublikovaná data

Ondersma Steven J., Chase Sara K., Svikis Dace S., Schuster Charles R. Computer-based brief motivational intervention for perinatal drug use. J Subst Abuse Treat 2005;28(4):305-12.

Tzilos 2011
Publikovaná i nepublikovaná data

Tzilos, G. K., Ondersma, S. J. A Randomized phase i trial of a brief computer-delivered intervention for alcohol use during pregnancy. Journal of Women's Health 2011;20(10):1517-1524.

Whaley 2003
Publikovaná i nepublikovaná data

Whaley Shannon E., O'Connor Mary J. Increasing the report of alcohol use among low-income pregnant women. Am J Health Promot 2003;17(6):369-72.

VYŘAZENÉ STUDIE

Armstrong 2009
Armstrong Mary Anne, Kaskutas Lee Ann, Witbrodt Jane, Taillac Cosette J, Hung Yun-Yi, Osejo Veronica M, et al. Using drink size to talk about drinking during pregnancy: a randomized clinical trial of Early Start Plus. Soc Work Health Care 2009;48(1):90-103.

Hingson 1986
Hingson R, Zuckerman B, Amaro H, Frank D A, Kayne H, Sorenson J R, et al. Maternal marijuana use and neonatal outcome: uncertainty posed by self-reports. Am J Public Health 1986;76(6):667-9.

Osterman 2012
Osterman Robin L, Dyehouse Janice. Effects of a motivational interviewing intervention to decrease prenatal alcohol use. West J Nurs Res 2012;34(4):434-54.

PROBÍHAJÍCÍ STUDIE

Van der Wulp 2012
Publikovaná i nepublikovaná data

Van Der Wulp, N. Y., Hoving, C., Van Dalen, W., De Vries, H. Preventing prenatal alcohol use via health counseling by midwives and Internet-based computer tailored feedback: A randomized controlled trial. Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology 2012;19(3):e419-e420.

Wilson 2012
Pouze nepublikovaná data

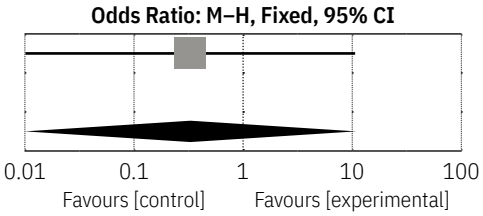
Wilson Graeme B, McGovern Ruth, Antony Grace, Cassidy Paul, Deverill Mark, Graybill Erin, et al. Brief intervention to reduce risky drinking in pregnancy: study protocol for a randomized controlled trial. Trials 2012;13:174.

FOREST PLOTS – Analýza

Figure 1 (Analysis 1.1)

	Experimental		Control			Odds Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Ondersma 2005	0	15	1	15	100.00%	0.31 [0.01, 8.28]
Total (95% CI)		**15**		**15**	**100.00%**	**0.31 [0.01, 8.28]**
Total events	0		1			

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.70 (P = 0.49)

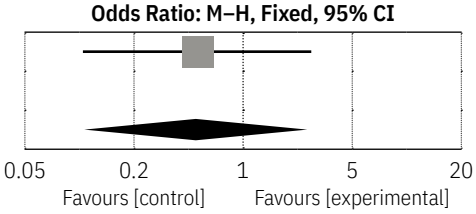


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention vs Screening Alone, outcome: 1.1 Atending substance abuse treatment.

Figure 2 (Analysis 1.3)

	Experimental		Control			Odds Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Ondersma 2005	9	15	11	15	100.00%	0.55 [0.12, 2.55]
Total (95% CI)		**15**		**15**	**100.00%**	**0.55 [0.12, 2.55]**
Total events	9		11			

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.77 (P = 0.44)

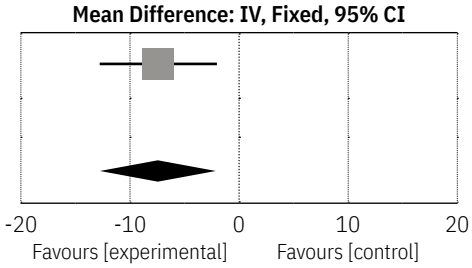


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention vs Screening Alone, outcome: 1.3 Abstinence from drug use in the last 4 weeks – analysis.

Figure 3 (Analysis 1.4)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Fleming 2008	19.8	19.2	122	27.1	22.1	113	100.00%	-7.30 [-12.61, -1.99]
Total (95% CI)			**122**			**113**	**100.00%**	**-7.30 [-12.61, -1.99]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.69 (P = 0.037)

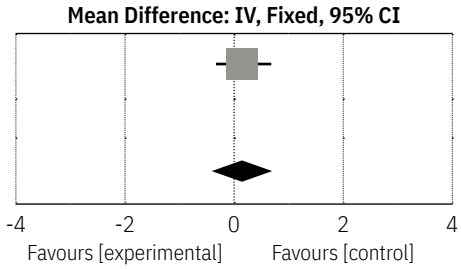


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention vs Screening Alone, outcome: 1.4 Total number of drinks in the past 28 days.

Figure 4 (Analysis 1.8)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Tzilos 2011	0.32	1.22	27	0.13	0.46	23	100.00%	019 [-0.31, 0.69]
Total (95% CI)			**27**			**23**	**100.00%**	**019 [-0.31, 0.69]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.75 (P = 0.45)

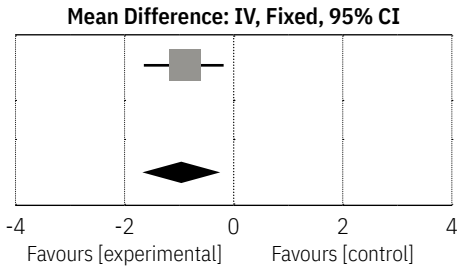


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention versus usual care, outcome: 1.8 Number of standard drinks per week.

Figure 5 (Analysis 1.6)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Fleming 2008	1.7	2.22	122	2.6	3.1	113	100.00%	-0.90 [-1.59,-0.21]
Total (95% CI)			**122**			**113**	**100.00%**	**-0.90 [-1.59,-0.21]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.55 (P = 0.01)

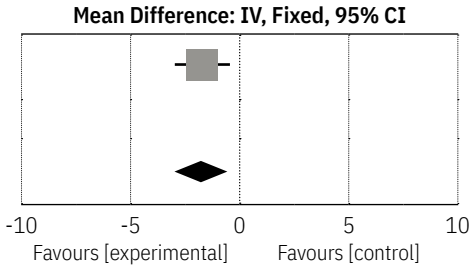


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention vs Screening Alone, outcome: 1.6 Number of heavy drinking days in the past 28 days.

Figure 6 (Analysis 1.15)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Marais 2011	0.53	2.4	97	2.22	5.06	82	100.00%	-1.69 [-2.88,-0.55]
Total (95% CI)			**97**			**82**	**100.00%**	**-1.69 [-2.88,-0.55]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.77 (P = 0.006)

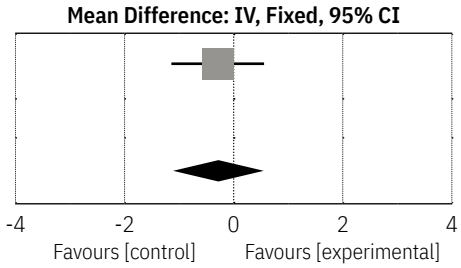


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention versus usual care, outcome: 1.15 Audit score.

Figure 7 (Analysis 1.24)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Tzilos 2011	33.83	1.61	27	34.1	1.4	23	100.00%	-0.27 [-1.10, 0.56]
Total (95% CI)			**27**			**23**	**100.00%**	**-0.27 [-1.10, 0.56]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.63 (P = 0.53)

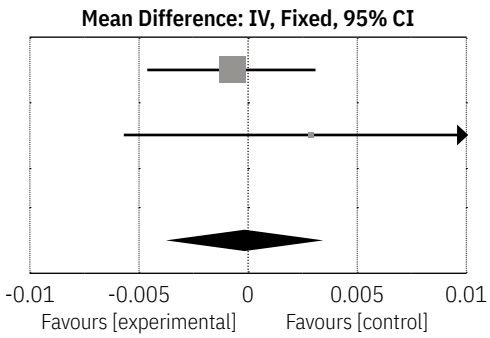


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention versus usual care, outcome: 1.24 Head Circumference.

Figure 8 (Analysis 1.13)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Events**	**SD**	**Total**	**Events**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Handmaker 1999a	0.0032	0.0047	16	0.0039	0.0065	18	83.7%	-0.00 [-0.00, 0.00]
Tzilos 2011	0.007	0.02	27	0.004	0.01	23	16.3%	-0.00 [-0.01, 0.01]
Total (95% CI)			**43**			**41**	**100.0%**	**-0.00 [-0.00, 0.00]**
Total events	0			1				

Heterogenity: Chi² = 0.60, df = 1 (P = 0.44); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 0.06 (P = 0.96)

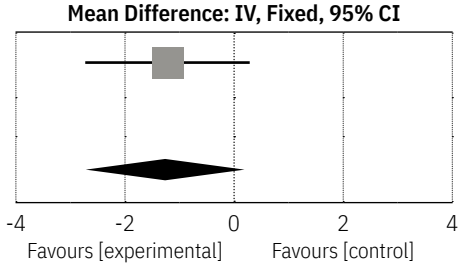


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention vs Screening Alone, outcome: 1.13 Estimated peak BAC.

Figure 9 (Analysis 1.26)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Fleming 2008	6.84	5.2	97	8.06	5.7	108	100.00%	-1.22 [-2.71, 0.27]
Total (95% CI)			**97**			**108**	**100.00%**	**-1.22 [-2.71, 0.27]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.60 (P = 0.11)

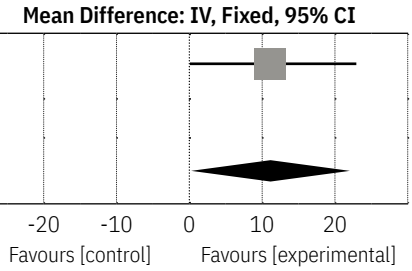


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention versus usual care, outcome: 1.26 Depression post partum.

Figure 12 (Analysis 1.19)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Ondersma 2005	88.8	10	15	77.4	20	15	100.00%	11.40 [0.08, 22.72]
Total (95% CI)			**15**			**15**	**100.00%**	**11.40 [0.08, 22.72]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.97 (P = 0.05)

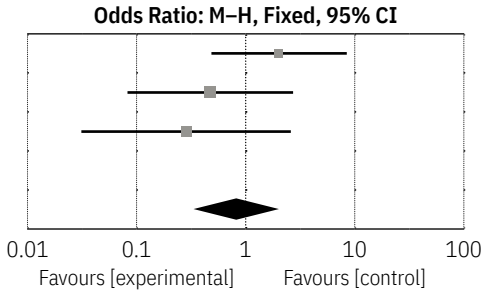


Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention vs Screening Alone, outcome: 1.19 Motivation to change.

Figure 13 (Analysis 1.20)

	Experimental		Control			Odds Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Chang 2005	6	152	3	152	27.50%	2.04 [0.50, 8.31]
Marais 2011	2	98	4	96	37.80%	0.48 [0.09, 2.68]
O´Connor 2007	1	117	4	138	34.70%	0.29 [0.09, 2.62]
Total (95% CI)		**367**		**386**	**100.00%**	**0.84 [0.34, 2.06]**
Total events	9		11			

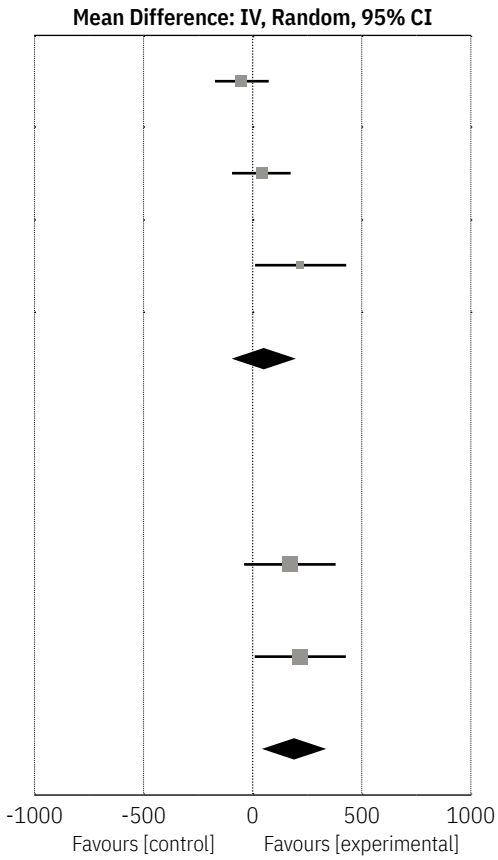
Heterogenity: Chi^2 = 2.84, df = 2 (P = 0.24); I^2 = 30%
Test for overall effect: Z = 0.37 (P = 0.71)



Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention vs Screening Alone, outcome: 1.20 Spontaneous abortion.

Figure 14 (Analysis 1.25)

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
1.25.1 All participants								
Chang 1999	3,360	500	123	3,406	500	127	37.80%	-46.00 [-169.97, 77.97]
O´Connor 2007	3,419.43	508.5	117	3,367.5	522,5	138	37.30%	51.93 [-74.91, 178.77]
Tzilos 2011	3,189.6	328	27	2,965.3	387,7	23	24.90%	224.30 [23.27, 425.33]
Subtotal (95% CI)			**267**			**288**	**100.00%**	**57.80 [-77.26, 192.86]**
Heterogenity: Tau^3 = 8550.75; Chi^2 = 5.11, df = 2 (P = 0.08); I^2= 61%								
Test for overall effect: Z = 0.84 (P = 0.40)								
1.25.2 Drinking more than 1 drink per occassion or per day (post-hoc analysis)								
O´Connor 2007	3,486	538	54	3,312	581	64	49.80%	174.00 [-28.12, 376.12]
Tzilos 2011	3,190	328	27	2,965	388	23	50.20%	225 [23.88, 426.12]
Subtotal (95% CI)			**81**			**87**	**100.00%**	**199.63 [57.06, 342.19]**
Heterogenity: Tau^3 = 0.0; Chi^2 = 0.12, df = 1 (P = 0.73); I^2= 0%								
Test for overall effect: Z = 2.74 (P = 0.006)								



Forest plot of comparison: 1 Screening and Brief Intervention vs Screening Alone, outcome: 1.25 Birthweight.

PROFIL DŮKAZŮ 2: PSYCHOSOCIÁLNÍ INTERVENCE ZAMĚŘENÉ NA ŠKODLIVÉ UŽÍVANÍ ALKOHOLU A JINÝCH NÁVYKOVÝCH LÁTEK A ZÁVISLOST NA TĚCHTO LÁTKÁCH V TĚHOTENSTVÍ

Klinická otázka:

Mají u těhotných žen a žen v poporodním období, které škodlivě užívají alkohol nebo návykové látky, některé psychosociální intervence příznivější dopad na sledované parametry (výstupy) matky, plodu i narozeného dítěte než jiné psychosociální intervence nebo obvyklá péče?

Kritéria výběru pro systematický přehled:

Design studie: RCT

Populace: těhotné ženy a ženy po porodu škodlivě užívající alkohol nebo drogy

Intervence: psychologické nebo sociální intervence delšího trvání a větší intenzity než v případě krátkých intervencí

Porovnávaná alternativa: jiné psychosociální intervence nebo obvyklá péče (obvyklá porodní péče nebo obvyklá péče jiného specialisty)

VÝSTUPY: VYBRÁNY BYLY NÁSLEDUJÍCÍ KLÍČOVÉ VÝSTUPY:

Výstup	Důležitost (0–9)
Matka: užívání návykových látek	8,22
Matka: setrvání v adiktologické léčbě	7,89
Dítě: porodní hmotnost	6,78
Dítě v péči	6,56
Dítě: týden těhotenství při porodu	6,44
Dítě: vrozené vady	6,00
Dítě: úmrtí novorozence	5,89

VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ

Psychosociální intervence zaměřené na škodlivé užívaní alkoholu a jiných návykových látek a závislost na těchto látkách v těhotenství

Souhrn důkazů: viz také souhrn zjištění a tabulky GRADE níže

Souhrn důkazů z RCT

S výjimkou domácích návštěv byla v rámci všech RCT porovnávána specifická forma psychosociální intervence s obvyklou péčí ve specializovaných zařízeních poskytujících adiktologickou léčbu, nikoli u poskytovatelů porodnické péče. Porovnávány tak byly různé formy psychosociálních intervencí navzájem, neboť se předpokládá, že psychosociální komponent je součástí každé specializované léčby.

Motivační rozhovor

V rámci dvou randomizovaných klinických studií byl porovnáván motivační rozhovor (*motivational interviewing*, MI) s obvyklou péčí, resp. edukací. Nebylo zjištěno, že by aplikace techniky motivačního rozhovoru vykazovala lepší výsledky než obvyklá péče nebo edukace, a to jak z hlediska setrvání matek v léčbě, tak míry zneužívání návykových látek ze strany matek. Chybí data o výsledcích ve vztahu k novorozencům. U obou výběrových souborů byla zjištěna potřeba adiktologické léčby.

Kognitivně-behaviorální terapie (KBT)

V rámci dvou randomizovaných klinických studií byla porovnávána kognitivně-behaviorální terapie (KBT) s obvyklou péčí. Z jejich závěrů vyplývá, že KBT může mít lepší výsledky než obvyklá péče, pokud jde o setrvání v léčbě, snížení rizika v oblasti sexuálních a injekčních praktik a výskyt předčasných porodů. Jeden výběrový soubor podstupoval metadonovou léčbu a druhý tvořily uživatelky alkoholu nebo nějaké nelegální látky, vyjma opioidů.

Incentivní terapie

V rámci pěti randomizovaných klinických studií byla porovnávána incentivní terapie (*contingency management*, CM) s obvyklou péčí. Jejich zjištění vyznívají ve prospěch CM ve srovnání s obvyklou péčí, pokud jde o setrvání v léčbě, procento negativních testů moči a počet týdnů nepřetržité abstinence od kokainu. Tři z výběrových souborů splňovaly podmínky pro metadonovou udržovací léčbu, jeden výběrový soubor naplňoval kritéria závislosti na opioidech nebo kokainu a jeden splňoval kritéria závislosti na kokainu.

Jiné

Standardní kontrolní domácí návštěvy se ukázaly jako neefektivní. Z přehledové analýzy randomizovaných studií (Turnbull & Osborn, 2012) vyplývá, že domácí návštěvy po porodu nepřispívají k setrvání matek v léčbě, ani nesnižují míru jejich užívání návykových látek, včetně alkoholu. Ke stejným závěrům dospěli i autoři čtyř studií (Butz et al., 1998; Grant et al., 1996; Quinlivan et al., 2000; Schuler et al., 2000), které Turnbull a Osborn (2013) do svého přehledu nezařadili.

Edukační a poradenské intervence mohou ženy přimět k tomu, že během těhotenství přestanou pít nebo svou konzumaci alkoholu omezí (Stade, 2009).

Pozitiva a negativa

Pozitiva	• Těhotenství představuje jedinečnou příležitost, jak ženám pomoci omezit a v ideálním případě zcela eliminovat užívání alkoholu a/nebo nelegálních návykových látek (Chang et al., 2000) • V závislosti na užívání látce jsou psychosociální intervence považovány za účinnější než obvyklá péče, pokud jde o: – snížení míry škodlivého užívání – omezení rizika pro plod – vyšší porodní hmotnost plodu/novorozence – zlepšení celkového zdravotního stavu těhotné ženy – zlepšení psychické pohody matky – menší riziko fetotoxicity – lepší perinatální výsledky (např. nižší míra předčasných porodů, celkově vyšší porodní hmotnost, menší počet novorozenců s nízkou porodní hmotností) – snížení míry vrozených vad nebo anomálií (Lui, Terplan, & Smith, 2008; Terplan & Lui, 2007) • V mnoha případech mohou být psychosociální intervence vhodné i s ohledem na vysoký výskyt duševních poruch u těhotných žen se závislostí na opioidech (Martin et al., 2009) • Mnohé výzkumy vyznívají ve prospěch různých psychosociálních intervencí v případě komorbidity adiktologických a jiných duševních poruch i u jiných populací, než jsou těhotné ženy (Drake, O'Neal, & Wallach, 2008) • Z hlediska snížení míry užívání nelegálních návykových látek je důležitým faktorem setrvání v adiktologické léčbě (Laken, 1997)
Negativa	• somatické a duševní symptomy pojící se s redukcí nebo eliminací užívání alkoholu nebo jiných návykových látek • možný rozvoj deprese nebo úzkosti v důsledku abstinence od alkoholu nebo nelegálních návykových látek, příp. snížení míry konzumace těchto látek • možné verbální a/nebo fyzické násilí ze strany partnera následkem změny chování těhotné ženy • možné riziko přechodu z jedné látky na jinou • 7–15 % jedinců absolvujících psychosociální intervence zaměřené na léčbu poruch spojených s užíváním návykových látek na tom může být po terapii hůře než předtím. Důvodem tohoto horšího fungování může být nefunkční terapeutický vztah s poskytovatelem péče, absence jasného cíle a monitoringu, konfrontace, kritika a vysoká emoční zátěž a stigma (Moos, 2012) • stigmatizace[O] – riziko uvěznění/odebrání dítěte v represivnějších systémech • finanční a časová zátěž působená nutností docházet na terapii • neshody s partnerem/rodinou/zaměstnavatelem kvůli času/energii věnované intervenci

Hodnotové postoje a preference

Pro:

Těhotné ženy	• osobní kontakt a podpora • rozvoj dovedností zvládání zátěžových situací • vnitřní přesvědčení o nutnosti dosáhnout změny v chování
Zdravotníci	• příležitost pro intervenci • pozitivní prostředek intervence • efektivní prostředek intervence
Komunita	• možné snížení kriminality v komunitě • možné snížení rizika přenosu pohlavně přenosných infekcí v komunitě • možnost kladných reakcí ze strany partnera, rodiny a kolegů

Proti:

Těhotné ženy	• stigmatizace těhotných žen, které v těhotenství pijí alkohol nebo užívají nelegální návykové látky • stigmatizace žen, které vykazují potřebu odborné poradenské pomoci • negativní reakce ze strany partnerů, rodiny a kolegů
Zdravotníci	• časové a organizační komplikace související s předáním dané osoby do péče poskytovatele příslušné intervence • nejistota ohledně efektivity intervence • neochota realokovat prostředky na poskytování dané intervence
Komunita	• neochota věnovat prostředky na danou intervenci • nedůvěra v její účinnost • partner/rodina může změny v chování ženy podstupující intervenci vnímat jako nežádoucí

O | V ČR riziko stigmatizace stále trvá, a následné řešení ze strany OSPOD může vest v některých případech k odebrání či přechodnému svěření dítěte do péče jiné osoby. V současné době jsou postupy, zvláště ze strany OSPOD, nesjednocené. Pracovníci OSPOD vycházejí zásadně ze sdělení zdravotnických pracovníků např. z porodnice – je nutné, aby si zdravotnický personál včetně lékařů byl vědom síly a důležitosti toho, co sdělí sociální pracovnici o matce!

Náklady a proveditelnost

Náklady	• dodatečné náklady nad rámec rutinní péče • Nutností jsou kvalifikovaní pracovníci a udržitelnost programu. Zvyšování kvalifikace porodníků a souvisejícího personálu v oblasti péče o osoby s adiktologickými poruchami může posílit jejich sebedůvěru, pokud jde o léčbu pacientek užívajících návykové látky (Schumacher, 2000).

Proveditelnost (včetně ekonomických dopadů)	• pro ženy nepraktické • k zajištění dodržování terapeutického režimu psychosociální intervence je nutné pacienty monitorovat • nejlepším – a také potenciálně nejnákladnějším – modelem péče by byl model komplexní péče, v němž by porodnická péče figurovala jako součást programu zohledňujícího případná traumata a jehož středobodem by byla osoba pacientky • z hlediska snižování míry užívání opioidů a kokainu u těhotných žen s poruchami spojenými s užíváním návykových látek byly v případě terapeutického pracoviště zjištěny lepší výsledky než u obvyklé péče (Silverman et al., 2001) • prostřednictvím kontrolních prohlídek kojenců není vždy možné předcházet kompetenčním deficitům a sociální izolaci u uživatelek návykových látek v poporodním období (Taylor, 1998)

LITERATURA

Butz A. M., Lears M. K., O'Neil S., et al. Home intervention for in utero drug-exposed infants. *Public Health Nurs* 1998;15:307-18.

Chang G., Goetz M. A., Wilkins-Haug L., et al. A brief intervention for prenatal alcohol use: an in-depth look. *J Subst Abuse Treat* 2000;18:365-9.

Drake R. E., O'Neal E. L., Wallach M. A. A systematic review of psychosocial research on psychosocial interventions for people with co-occurring severe mental and substance use disorders. *J Subst Abuse Treat* 2008;34:123-38.

Grant B. F. Toward an alcohol treatment model: a comparison of treated and untreated respondents with DSM-IV alcohol use disorders in the general population. *Alcohol Clin Exp Res* 1996;20:372-8.

Laken M. P., McComish J. F., Ager J. Predictors of prenatal substance use and birthweight during outpatient treatment. *J Subst Abuse Treat* 1997;14:359-66.

Lui S., Terplan M., Smith E. J. Psychosocial interventions for women enrolled in alcohol treatment during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008:CD006753.

Martin P. R., Arria A. M., Fischer G., et al. Psychopharmacologic management of opioid-dependent women during pregnancy. *Am J Addict* 2009;18:148-56.

Moos R. H. Iatrogenic effects of psychosocial interventions: treatment, life context, and personal risk factors. *Subst Use Misuse* 2012;47:1592-8.

Schuler M. E., Nair P., Black M. M., et al. Mother-infant interaction: effects of a home intervention and ongoing maternal drug use. *J Clin Child Psychol* 2000;29:424-31.

Schumacher L., Pruitt J. N., 2nd, Phillips M. Identifying patients „at risk" for alcohol withdrawal syndrome and a treatment protocol. *J Neurosci Nurs* 2000;32:158-63.

Silverman K., Svikis D., Robles E., et al. A reinforcement-based therapeutic workplace for the treatment of drug abuse: six-month abstinence outcomes. *Exp Clin Psychopharmacol* 2001;9:14-23.

Stade B. C., Bailey C., Dzendoletas D., et al. Psychological and/or educational interventions for reducing alcohol consumption in pregnant women and women planning pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD004228.

Taylor J. A., Kemper K. J. Group well-child care for high-risk families: maternal outcomes. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152(6):579-84.

Terplan M., Lui S. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD006037.

Turnbull C., Osborn D. A. Home visits during pregnancy and after birth for women with an alcohol or drug problem. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD004456.

NÁVRH DOPORUČENÍ:

- Těhotným ženám se závislostí na alkoholu nebo jiných návykových látkách (případně těm, které užívají alkohol nebo jiné návykové látky škodlivým způsobem a nevykazují odezvu na krátkou intervenci) by měla být nabídnuta intenzivní psychosociální podpora a léčba.

- Ženám po porodu se závislostí na návykových látkách by měla být nabídnuta intenzivní psychosociální podpora a terapie, včetně domácích návštěv, podpory při výkonu rodičovské role, psychoterapie a sociální pomoci.

FINÁLNÍ DOPORUČENÍ

DOPORUČENÍ 3

Poskytovatelé zdravotních služeb, kteří mají v péči těhotné ženy a ženy po porodu, jež trpí poruchami spojenými s užíváním alkoholu nebo jiných návykových látek, by měli nabízet komplexní zhodnocení (diagnostiku) a individualizovanou péči.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Součástí komplexní diagnostiky žen užívajících alkohol a drogy v těhotenství a v poporodním období je zhodnocení vzorců užívání návykových látek, somatických a psychiatrických komorbidit, rodinného kontextu a sociálních problémů.

- Plánování individuální péče obnáší volbu odpovídajících psychosociálních intervencí různé intenzity vycházejících z konkrétních potřeb těhotných žen a dostupných kapacit a zdrojů. Psychosociální intervence zahrnují různé typy psychoterapie a sociální podpory různého stupně intenzity. Psychosociální péče a podpora, o níž se hovoří v tomto oddíle, představuje intenzivnější soubor intervencí, které typicky zajišťují osoby se zvláštní kvalifikací pro řešení poruch spojených s užíváním návykových látek a jejíž součástí je obvykle opakovaný kontakt s pacientem. Mezi specifické psychologické techniky řazené do této kategorie patří kognitivně-behaviorální terapie, incentivní terapie a zvyšování motivace. Sociální podpora, jež je zmiňována v tomto oddíle, zahrnuje pomoc s bydlením, kvalifikační kurzy, aktivity zaměřené na rozvíjení rodičovských dovedností, nácvik tzv. životních dovedností, právní poradenství, domácí návštěvy a kontaktní práci.

- Přestože pozitiva psychosociální péče převyšují možná negativa, toto doporučení bylo vyhodnoceno jako podmíněné s ohledem na absenci dostatečně přesvědčivých důkazů a potenciální náročnost na potřebné kapacity a prostředky.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ROZHODOVÁNÍ O TYPU DOPORUČENÍ (DOPORUČENÍ 3):

Faktor	Rozhodnutí
Existují důkazy vysoké nebo střední kvality? Čím vyšší kvalita důkazů, tím vyšší síla doporučení.	Ne
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy na jedné straně a negativy a možnou újmou na straně druhé? Převažují v případě kladného doporučení (doporučení konkrétního postupu) pozitiva nad negativy? Převažují v případě záporného doporučení (doporučení vyhnout se určitému postupu) negativa nad pozitivy?	Ano
Vypovídají předpokládané hodnotové postoje a preference jednoznačně ve prospěch daného doporučení?	Ano
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy a vynakládanými prostředky? Panuje v případě kladného doporučení (doporučuje se postupovat určitým způsobem) jistota, že pozitiva odpovídají nákladům na vynaložené prostředky? Panuje v případě záporného doporučení (doporučuje se určitým způsobem nepostupovat) jistota, že náklady na vynaložené prostředky nejsou úměrné dosaženému přínosu?	Ne

Doporučení pro další výzkum

- je třeba zkvalitnit způsob vykazování informací a dosáhnout shodu ohledně standardizovaných designů a výstupů;

- chybí přesvědčivější důkazy o účinku těchto intervencí vycházející z výsledků RCT, které by porovnávaly intervence různé míry intenzity a modely péče různé míry komplexnosti a obsahovaly by také analýzu nákladové efektivnosti.

SOUHRN ZJIŠTĚNÍ A TABULKY GRADE

CASE MANAGEMENT během těhotenství a po porodu u žen s adiktologickým problémem

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH RCT: CELKEM 2 (DATA K DISPOZICI V JEDNOM PŘÍPADĚ)

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí (délka)	Délka studie
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
INTERVENCE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ I PO JEHO SKONČENÍ						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
INTERVENCE POUZE PO SKONČENÍ TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Specializovaná léčebná prostředí						
Jansson 2005	USA	56 R 40 A	v termínu, všechny ženy, které porodily v komunitní nemocnici ve Východním Baltimoru	ženy závislé na opioidech a kokainu	V rámci komplexního terapeutického programu se všem ženám dostalo prenatální a adiktologické péče, jejíž součástí byl u indikovaných pacientek se závislostí na opioidech přístup k metadonové udržovací léčbě, case management, skupinové a individuální poradenství, porodnická péče, psychiatrické vyšetření a léčba, kontrola celkového zdravotního stavu a péče o děti a pediatrická péče přímo v místě realizace terapeutického programu.	4 měsíce
Walton-Moss 2006	USA	115 R 0 A	<28 týdnů	abúzus nebo závislost (DSM IIIR) na kokainu nebo heroinu	Prostředí specializovaného nemocničního zařízení	4 měsíce

RCT | randomizovaná kontrolovaná studie
R | počet randomizovaných
A | počet zahrnutých do analýzy

Randomizované skupiny	Primární výstupy
Intenzifikovaný case management: Nad rámec rutinního case managementu byla ženám péče rozšířena o služby poskytované dvakrát týdně po telefonu nebo osobně (buď přímo v terapeutickém zařízení, nebo formou domácí návštěvy). Služby poskytované v rámci intenzivního case managementu se zaměřovaly na diagnostické zhodnocení, plánování potřebných služeb a intervencí, zprostředkování kontaktů s příslušnými organizacemi, monitoring pacientky z hlediska jejího dodržování sjednaných schůzek a pomoc pacientkám s orientací v zdravotnickém systému. Rutinní case management: nabízený v rámci sjednaných návštěv v pediatrické ambulanci léčebného zařízení: po 2 týdnech, 1, 2 a 4 měsících od porodu. Ženy byly dotazovány na průběh adiktologické léčby, včetně dodržování léčebného režimu, a zda něco ony samy nebo jejich děti nepotřebují. Pediatrická péče, zdravotní stav matky, poporodní péče a otázky plánování rodičovství. Doplňkové intervence: Dárkový poukaz v hodnotě 50 USD jako kompenzace za jejich čas a úsilí věnované katamnestickému vyšetření.	Nebylo specifikováno, zda se jedná o primární nebo sekundární výstupy. MATKA ● setrvání v léčbě ● subjektivně vnímaný přínos case managementu ● míra užívání návykových látek uváděná pacientkami ● toxikologický rozbor moči na přítomnost drog DÍTĚ ● bez výstupů
Tato RCT byla prováděna jako součást pilotního projektu Better Chance realizovaného ve státě Maryland, jehož cílem bylo přivést těhotné uživatelky návykových látek k aktivní léčbě. Z důvodu pomalého průběhu náboru nebyla dokončena. Case management: Obvyklá péče včetně podpůrných skupin plus case management. Žádné další podrobnosti neuvedeny. Obvyklá péče: včetně podpůrných skupin	Žádné, neuvedena žádná analýza výstupů, pouze výchozí data

RIZIKO ZKRESLENÍ („BIAS“) U KAŽDÉ STUDIE ZAHRNUTÉ DO SROVNÁVACÍ ANALÝZY CASE MANAGEMENTU

	Náhodně generovaná sekvence – randomizace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Utajení alokace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Zaslepení studie na straně participantek i personálu (prováděcí zkreslení/ *performance bias*)	Zaslepení hodnocení cílových proměnných (detekční zkreslení/ *detection bias*)	Nedostatek dat k hodnocení cílových proměnných (úbytkové zkreslení/ *attrition bias*)	Selektivní uvádění informací *(reporting bias)*	Jiný typ zkreslení
Jansson 2005	−	?	−	+	−	?	+

Vzhledem k neúplnosti dat, které byly k dispozici u studie Walton-Moss (2006), nebyla v tomto případě provedena analýza rizika zkreslení.

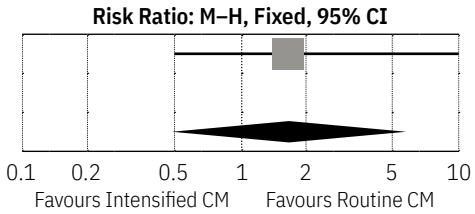
FOREST PLOTS – srovnávací analýza case managementu

1 Intensified Case Management vs Contingency Management versus Routine Case Management

1.1 Maternal urine positive for opiates rather than methadone

	Intesified CM		Routine CM			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Jansson 2005	4	15	4	25	100.00%	1.67 [0.49, 5.70]
Total (95% CI)		**15**		**25**	**100.00%**	**1.67 [0.49, 5.70]**
Total events	4		4			

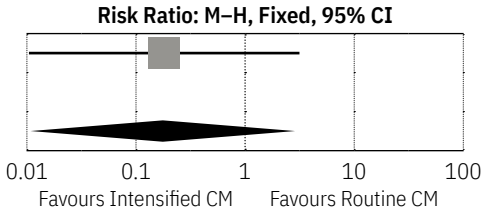
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.81 (P = 0.42)



1.2 Maternal urine positive for cocaine

	Intesified CM		Routine CM			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Jansson 2005	0	15	4	25	100.00%	0.18 [0.01,3.14]
Total (95% CI)		**15**		**25**	**100.00%**	**0.18 [0.01,3.14]**
Total events	0		4			

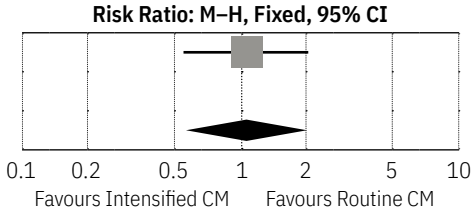
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.18 (P = 0.24)



1.3 Maternal Retention in treatment (intention to treat analysis)

	Intesified CM		Routine CM			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Jansson 2005	9	22	13	34	100.00%	1.07 [0.55, 2.07]
Total (95% CI)		**22**		**34**	**100.00%**	**1.07 [0.55, 2.07]**
Total events	9		13			

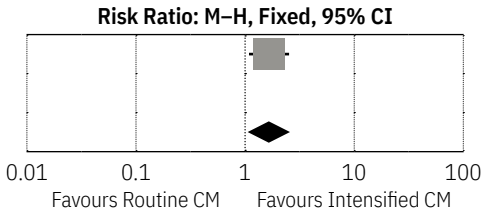
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.20 (P = 0.84)



1.4 Positive perception of utility of Case Management

	Intesified CM		Routine CM			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Jansson 2005	13	15	13	25	100.00%	1.67 [1.09, 2.55]
Total (95% CI)		**15**		**25**	**100.00%**	**1.67 [1.09, 2.55]**
Total events	13		13			

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.35 (P = 0.02)



INTENZIFIKOVANÝ CASE MANAGEMENT V POROVNÁNÍ S RUTINNÍM CASE MANAGEMENTEM U TĚHOTNÝCH ŽEN A ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLÉMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Pacient nebo populace: těhotné ženy a ženy po porodu vykazující problematické užívání návykových látek
Prostředí: specializovaná ambulantní léčba
Intervence: intenzifikovaný case management
Srovnání: rutinní case management

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Rutinní case management**	**Intenzifikovaný case management**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámka**
Matčino setrvání v léčbě (analýza podle původního léčebného záměru – „intention to treat“) Katamnéza: 0–4 měsíce	382 na 1000	409 na 1000 (210 až 791)	RR 1,07 (0,55 až 2,07)	56 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1, 2]	
Matčin pozitivní výsledek testu moči na přítomnost jiných opioidů než metadon Katamnéza: 0–4 měsíce	160 na 1000	267 na 1000 (78 až 912)	RR 1,67 (0,49 až 5,7)	40 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1, 2]	
Matčin pozitivní výsledek testu moči na přítomnost kokainu Katamnéza: 0–4 měsíce	160 na 1000	29 na 1000 (2 až 502)	RR 0,18 (0,01 až 3,14)	40 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1, 2]	
Porodní hmotnost dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	50 (1 studie)	viz poznámka	nehodnoceno
Gestační věk dítěte (týden těhotenství)	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	50 (2 studie)	viz poznámka	nehodnoceno
Dítě svěřené do péče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	179 (1 studie)	viz poznámka	nehodnoceno
Obvod hlav dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	30 (1 studie)	viz poznámka	nehodnoceno
Vrozené vady dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	nehodnoceno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **OR:** poměr šancí („odds ratio“).

Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Randomizace nevedla k podobným počtům participantek v jednotlivých skupinách, což ukazuje na možné působení náhody nebo výběrového zkreslení. Metody náhodného generování nebo utajení alokace nebyly uvedeny. Zaslepení nebylo možné ani u participantek, ani u poskytovatelů a značný byl úbytek participantek.
2 | Nepřesnost: malý výběrový soubor a široký interval spolehlivosti.

Autoři: Nandi Siegfried a Nicolas Clark
Datum: 3. 9. 2013

OTÁZKA: INTENZIFIKOVANÝ CASE MANAGEMENT VERSUS RUTINNÍ CASE MANAGEMENT U TĚHOTNÝCH ŽEN A ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLÉMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Prostředí: specializovaná ambulantní léčba
Bibliografie: Psychosociální intervence u těhotných žen a žen po porodu s problematickým užíváním návykových látek

		Posuzování kvality				
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Matčino setrvání v léčbě (analýza podle původního léčebného záměru – „intention to treat“) (Katamnéza: 0–4 měsíce)						
1	randomizované studie	velmi závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [2]	žádné
Matčin pozitivní výsledek testu moči na přítomnost jiných opioidů než metadon (Katamnéza: 0–4 měsíce)						
1	randomizované studie	velmi závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [2]	žádné
Matčin pozitivní výsledek testu moči na přítomnost kokainu (Katamnéza: 0–4 měsíce)						
1	randomizované studie	velmi závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [2]	žádné
Porodní hmotnost dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Gestační věk dítěte (týden těhotenství) – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Dítě svěřené do péče – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Obvod hlavy dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Vrozené vady dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Randomizace nevedla k podobným počtům participantek v jednotlivých skupinách, což ukazuje na možné působení náhody nebo výběrového zkreslení. Metody náhodného generování nebo utajené alokace nebyly uváděny. Zaslepení nebylo možné ani u participantek, ani u poskytovatelů a značný byl úbytek participantek.
2 | Nepřesnost: malý výběrový soubor a široký interval spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Screening a krátká intervence versus obvyklá péče	**Kontrolní soubor**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
9/22 (40,9 %)	13/34 (38,2 %)	RR 1,07 (0,55 až 2,07)	o 27 více na 1000 (od hodnoty menší o 172 po hodnotu vyšší o 409)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
4/15 (26,7 %)	4/25 (16 %)	RR 1,67 (0,49 až 5,7)	o 107 více na 1000 (od hodnoty menší o 82 po hodnotu vyšší o 752)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
0/15 (0 %)	4/25 (16 %)	RR 0,18 (0,01 až 3,14)	o 131 méně na 1000 (od hodnoty menší o 158 po hodnotu vyšší o 342)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
––	––	––	––	––	ZÁSADNÍ
––	––	––	––	––	VYSOKÁ
––	––	––	––	––	VYSOKÁ
––	––	––	––	––	VYSOKÁ
––	––	––	––	––	VYSOKÁ

KOGNITIVNĚ-BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE během těhotenství a po porodu u žen s adiktologickým problémem

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH RCT: CELKEM 2

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí (délka)	Délka studie
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Specializovaná léčebná prostředí						
O'Neill 1996	Austrálie	92 R 80 A	Těhotenství a gestační věk neuvedeny mezi kritérii pro zařazení; výchozí průměrná hodnota EGA 22 (SD: 9,6) týdnů	na metadonovém programu plus injekční užívání jakékoli drogy v předchozích 6 měsících uváděné samotnou pacientkou	ambulantní péče Participantky byly získávány na střediscích metadonové udržovací léčby a v ambulancích poskytujících předporodní péči	šest týdnů aktivní léčby; katamnestické sledování po 9 měsících
Yonkers 2012	USA	183 R 168 A	<28 týdnů	užívání alkoholu nebo nějaké nelegální drogy (vyjma opioidů) během posledních 28 dnů před screeningem NEBO skóre min. 3 na škále TWEAK	ambulantní péče, dvě nemocniční ambulance se specializací na reprodukční zdraví – termíny návštěv koordinovány s pravidelnými kontrolami v rámci předporodní péče. (U některých participantek mohlo v určité fázi studie dojít k hospitalizaci.)	Intervence realizována od přijetí do péče do uplynutí 3 měsíců od porodu.
Specializovaná léčebná prostředí						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
INTERVENCE POUZE PO SKONČENÍ TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Specializovaná léčebná prostředí						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						

RCT | randomizovaná kontrolovaná studie
R | počet randomizovaných
A | počet zahrnutých do analýzy

Randomizované skupiny	Primární výstupy
Kognitivně-behaviorální prevence relapsu: šest sezení v průběhu šesti týdnů: 1. motivační rozhovor 2. identifikace rizikových situací z hlediska nebezpečných injekčních a sexuálních praktik 3. zvládání cravingu 4. „minirozhodnutí“ a vyvážený životní styl 5. řešení „lapsů“ a efekt porušení pravidel 6. zhodnocení dosaženého pokroku a další uplatňování dovedností zvládání zátěžových situací Sezení v délce 60–90 minut vedli tři psychologové. Obvyklá péče: participantky byly v rámci programu metadonové udržovací léčby standardně poučeny o rizikovém chování z hlediska přenosu viru HIV.	MATKA 1. škála rizikového chování z hlediska přenosu HIV (HRBS): a. rizikové injekční praktiky b. rizikové sexuální praktiky 2. riziko plynoucí z injekčního užívání 3. riziko plynoucí z injekčního užívání v nejintenzivnější fázi drogové kariéry DÍTĚ bez výstupů
Kognitivně-behaviorální terapie (KBT) a motivační terapie (MET): Individuální behaviorální terapie kombinující MET a KBT rozložená do 6 sezení realizovaných jako součást kontrolních prohlídek v rámci prenatální a bezprostřední postnatální péče. Jejím obsahem bylo posilování motivace, funkční analýza, bezpečné sexuální chování, komunikační dovednosti, prevence relapsu a dovednosti zaměřené na řešení problémů. Terapie byla vedena členem středního zdravotnického personálu, který byl dostatečně flexibilní, aby dle časových možností a potřeb poskytl dodatečnou péči. Každé sezení trvalo přibližně 30 min. **Krátké poučení:** obsahem krátkého poučení byla rizika užívání návykových látek, význam abstinence a přínos vyhledání adiktologické léčby mimo kontext prenatální péče. Krátké poučení poskytl participantovi poskytovatel porodnické péče a běžně zabralo cca 1 minutu. Není zřejmé, zda sezení proběhla v téže frekvenci jako u KBT-MET	MATKA 1. Užívání návykových látek a. % dní, kdy žena v předchozích 28 dnech užila nějaký alkohol nebo drogu b. abstinence uváděná participantkou c. toxikologie moči 2. riziko plynoucí z injekčního užívání 3. riziko plynoucí z injekčního užívání v nejintenzivnější fázi drogové kariéry DÍTĚ 1. porodní hmotnost 2. předčasný porod (<37 týdnů) 3. nízká porodní hmotnost (<2 500 g)

RIZIKO ZKRESLENÍ („BIAS“) U KAŽDÉ STUDIE ZAHRNUTÉ DO SROVNÁVACÍ ANALÝZY CASE MANAGEMENTU

	Náhodně generovaná sekvence – randomizace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Utajení alokace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Zaslepení studie na straně participantek i personálu (prováděcí zkreslení/ *performance bias*)	Zaslepení hodnocení cílových proměnných (detekční zkreslení/ *detection bias*)	Nedostatek dat k hodnocení cílových proměnných (úbytkové zkreslení/ *attrition bias*)	Selektivní uvádění informací *(reporting bias)*	Jiný typ zkreslení
O'Neill 1996	?	?	−	+	−	+	?
Yonkers 2012	+	+	?	?	+	+	+

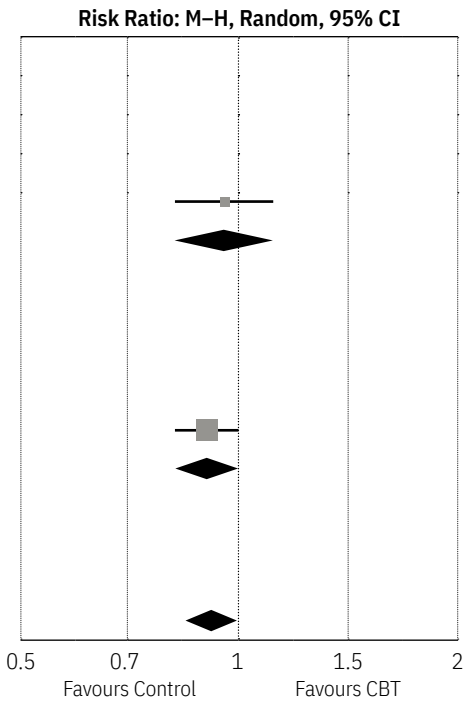
FOREST PLOTS – srovnávací analýza KBT

1 Cognitive Behavioural Therapy versus Control

1.1 Treatment Retention

	CBT		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
1.1.1 CBT vs TAU						
O´Neill 1996	40	47	40	45	29.50%	0.96 [0.82, 1.12]
Subtotal (95% CI)		**47**		**45**	**29.50%**	**0.96 [0.82, 1.12]**
Total events	40		40			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.54 (P = 0.59)						
1.1.2 CBT vs Brief Advice						
Yonkers 2012	78	92	85	91	70.50%	0.91 [0.82, 1.01]
Subtotal (95% CI)		**92**		**91**	**70.50%**	**0.91 [0.82, 1.01]**
Total events	78		85			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.86 (P = 0.06)						
Total (95% CI)		**139**		**136**	**100.00%**	**0.92 [0.85, 1.00]**
Total events	78		85			

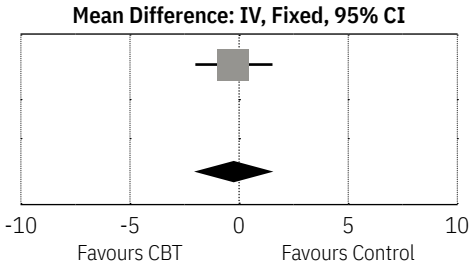
Heterogenity: Tau² = 0.00, Chi² = 0.31, df = 1 (P = 0.58), I² = 0%
Test for overall effect: Z = 1.85 (P = 0.06)
Test for subgroup differences: Chi² = 0.31, df = 1 (P = 0.58), I² = 0%



1.2 Needle risk (measured on HIV Risk-taking Behaviour Scale) at 6 weeks

	CBT			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
O´Neill 1996	2.45	3.95	40	2.65	4.26	40	100.00%	-0.20 [-2.00, 1.60]
Total (95% CI)			**40**			**40**	**100.00%**	**-0.20 [-2.00, 1.60]**

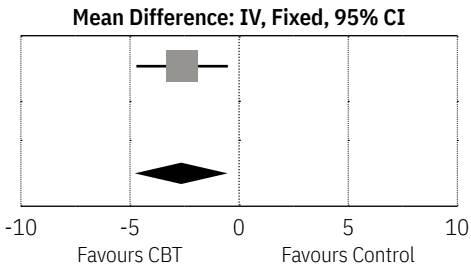
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.22 (P = 0.83)



1.3 Needle risk (measured on HIV Risk-taking Behaviour Scale) at 9 months

	CBT			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
O´Neill 1996	1.7	3.39	37	4.31	5.51	36	100.00%	-2.61 [-4.72, -0.50]
Total (95% CI)			**37**			**36**	**100.00%**	**-2.61 [-4.72, -0.50]**

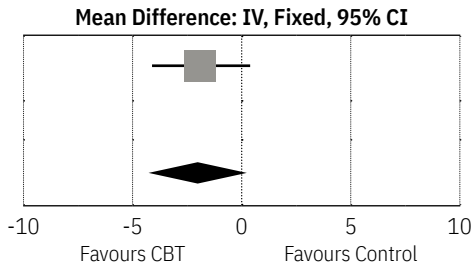
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.43 (P = 0.02)



1.4 Highest Use Needle risk (measured on HIV Risk-taking Behaviour Scale for month in last 6 months with greatest injecting frequency) at 9 months

	CBT			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
O´Neill 1996	2.92	4.33	37	4.78	5.48	36	100.00%	-1.86 [-4.13, 0.41]
Total (95% CI)			**37**			**36**	**100.00%**	**-1.86 [-4.13, 0.41]**

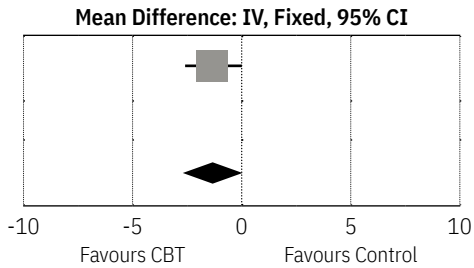
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.61 (P = 0.11)



1.5 Sexual risk (measured on HIV Risk-taking Behaviour Scale) at 6 weeks

	CBT			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
O´Neill 1996	3.7	3.17	40	4.92	2.69	40	100.00%	-1.22 [-2.51, 0.07]
Total (95% CI)			**40**			**40**	**100.00%**	**-1.22 [-2.51, 0.07]**

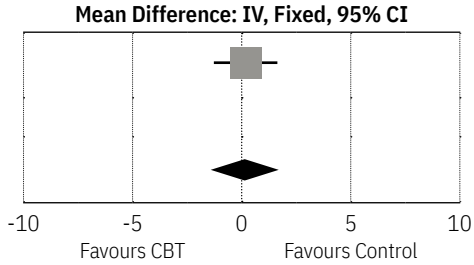
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.86 (P = 0.06)



1.6 Sexual risk (measured on HIV Risk-taking Behaviour Scale) at 9 months

	CBT			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
O´Neill 1996	4.32	3.47	37	4.08	2.94	36	100.00%	0.24 [-1.23, 1.71]
Total (95% CI)			**37**			**36**	**100.00%**	**0.24 [-1.23, 1.71]**

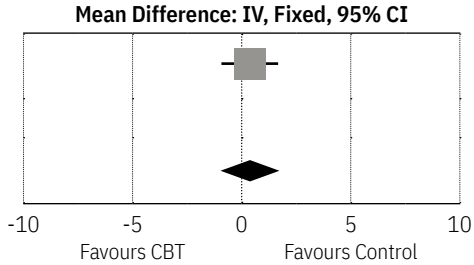
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.32 (P = 0.75)



1.7 Highest Use Sexual risk (measured on HIV Risk-taking Behaviour Scale for month in last 6 months with greatest injecting frequency) at 9 months

	CBT			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
O´Neill 1996	5.46	2.76	37	5.06	2.86	37	100.00%	0.40 [-0.88, 168]
Total (95% CI)			**37**			**37**	**100.00%**	**0.40 [-0.88, 168]**

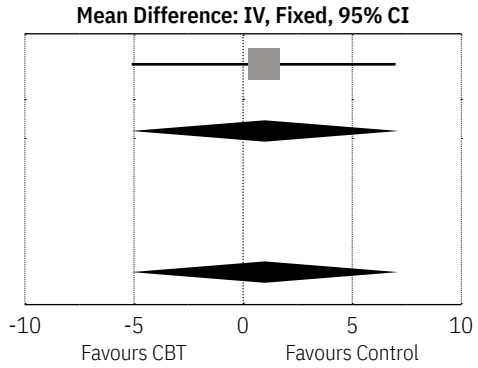
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)



1.8 % days used drugs or alcohol in past months measured at delivery

	CBT			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
1.8.1 CBT vs BA								
Yonkers 2012	7	22	80	6	17	83	100.00%	1.00 [-5.05, 7.05]
Subtotal (95% CI)			**80**			**83**	**100.00%**	**1.00 [-5.05, 7.05]**
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.32 (P = 0.75)								
Total (95% CI)			**80**			**83**	**100.00%**	**1.00 [-5.05, 7.05]**

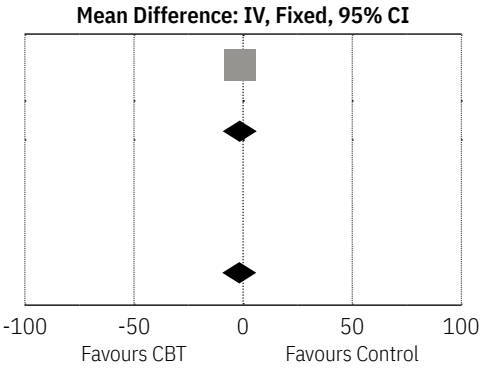
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.32 (P = 0.75)
Test for subgroup differences: Not applicable



1.9 % days used drugs or alcohol in past month measured 3 months post-partum

	CBT			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
1.9.1 CBT vs BA								
Yonkers 2012	13	24	71	14	25	72	100.00%	-1.00 [-9.03, 7.03]
Subtotal (95% CI)			**71**			**72**	**100.00%**	**-1.00 [-9.03, 7.03]**
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)								
Total (95% CI)			**71**			**72**	**100.00%**	**-1.00 [-9.03, 7.03]**

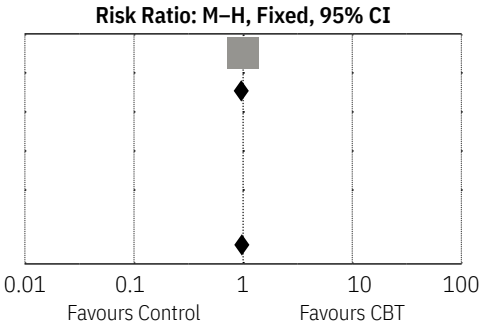
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.24 (P = 0.81)
Test for subgroup differences: Not applicable



1.10 % abstinent from drugs and alcohol in past months by self-report (at delivery)

	CBT		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
1.10.1 CBT vs Brief Advice						
Yonkers 2012	61	80	62	83	100.00%	1.02 [0.86, 1.22]
Subtotal (95% CI)		**80**		**83**	**100.00%**	**1.02 [0.86, 1.22]**
Total events	61		62			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)						
Total (95% CI)		**80**		**83**	**100.00%**	**1.02 [0.86, 1.22]**
Total events	61		62			

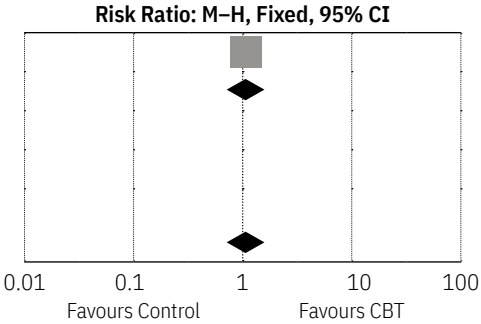
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.23 (P = 0.82)
Test for subgroup differences: Not applicable



1.11 % abstinent from drugs and alcohol in past month by self-report (at 3 months post partum)

	CBT		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
1.11.1 CBT vs Brief Advice						
Yonkers 2012	29	71	27	72	100.00%	1.09 [0.72, 1.64]
Subtotal (95% CI)		**71**		**72**	**100.00%**	**1.09 [0.72, 1.64]**
Total events	29		27			
Heterogenity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.41 (P = 0.68)						
Total (95% CI)		**71**		**72**	**100.00%**	**1.09 [0.72, 1.64]**
Total events	29		27			

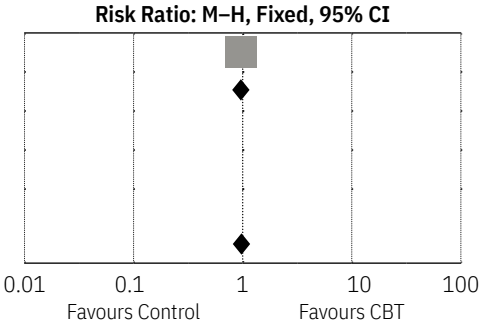
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.41 (P = 0.68)
Test for subgroup differences: Not applicable



1.12 % abstinent from drugs and alcohol in past month by urine screen (at delivery)

	CBT		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
1.12.1 CBT vs Brief Advice						
Yonkers 2012	46	55	43	51	100.00%	0.99 [0.84, 1.17]
Subtotal (95% CI)		**55**		**51**	**100.00%**	**0.99 [0.84, 1.17]**
Total events	46		43			
Heterogenity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)						
Total (95% CI)		**55**		**51**	**100.00%**	**0.99 [0.84, 1.17]**
Total events	46		43			

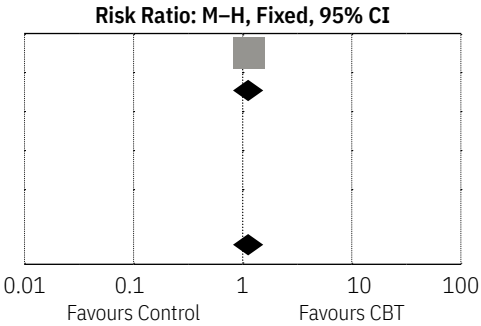
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.10 (P = 0.92)
Test for subgroup differences: Not applicable



1.13 % abstinent from drugs and alcohol in past month by urine (at 3 months post partum)

	CBT		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
1.13.1 CBT vs Brief Advice						
Yonkers 2012	38	64	33	64	100.00%	1.15 [0.84, 1.57]
Subtotal (95% CI)		**64**		**64**	**100.00%**	**1.15 [0.84, 1.57]**
Total events	38		33			
Heterogenity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.38)						
Total (95% CI)		**64**		**64**	**100.00%**	**1.15 [0.84, 1.57]**
Total events	38		33			

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.89 (P = 0.38)
Test for subgroup differences: Not applicable



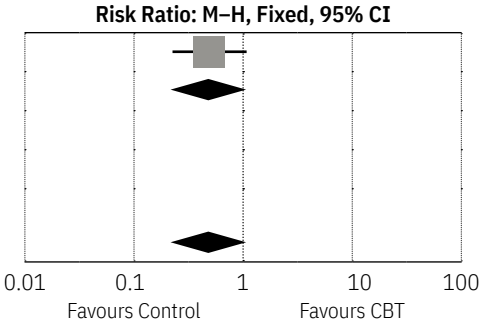
1.14 Preterm birth < 37 weeks

	CBT		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
1.14.1 CBT vs BA						
Yonkers 2012	8	79	17	84	100.00%	0.50 [0.23, 1.09]
Subtotal (95% CI)		**79**		**84**	**100.00%**	**0.50 [0.23, 1.09]**
Total events	8		17			

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.74 (P = 0.08)

Total (95% CI)		**79**		**84**	**100.00%**	**0.50 [0.23, 1.09]**
Total events	8		17			

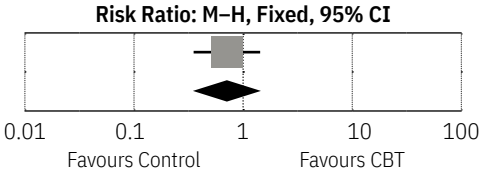
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.74 (P = 0.08)
Test for subgroup differences: Not applicable



1.15 Low birth weight < 2500 g

	CBT		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Yonkers 2012	11	76	17	84	100.00%	0.72 [0.36, 1.43]
Total (95% CI)		**76**		**84**	**100.00%**	**0.72 [0.36, 1.43]**
Total events	11		17			

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.95 (P = 0.34)



KOGNITIVNĚ-BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE VS. SROVNÁVANÁ ALTERNATIVA U TĚHOTNÝCH ŽEN A ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLÉMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Pacient nebo populace: těhotné ženy a ženy po porodu vykazující problematické užívání návykových látek
Prostředí: ambulantní péče; všeobecná (předporodní) péče a specializovaný adiktologický program
Intervence: kognitivně-behaviorální terapie
Srovnání: kontrolní soubor (obvyklá péče nebo krátké poučení)

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Kontrolní soubor**	**Kognitivně-behaviorální terapie**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámka**
Matčino setrvání v léčbě Participantky po 6 týdnech probíhající terapie nebo participantky absolvující alespoň jedno sezení Katamnéza: 6–24 týdnů	919 na 1000	846 na 1000 (781 až 928)	RR 0,92 (0,85 až 1,01)	275 (2 studie)	NÍZKÁ [1,2,]	
Matčino užívání návykových látek % dní, během nichž žena v uplynulém měsíci (měřeno od porodu) užívala drogy nebo alkohol Katamnéza: 12 týdnů3 (střední hodnota)		Podíl dní, během nichž ženy v intervenční skupině užívaly drogy nebo alkohol, byl o 1 % vyšší (od hodnoty o 5,05 nižší po hodnotu o 7,05 vyšší)		163 (1 studie)	NÍZKÁ [4]	test interakce čas/skupina za využití negativní binomické regrese se smíšenými efekty neprokázal žádné významné rozdíly mezi jednotlivými skupinami v momentě porodu a tři měsíce po porodu
Nízká porodní hmotnost <2 500g Zdravotní dokumentace	202 na 1000	146 na 1000 (73 až 289)	RR 0,72 (0,36 až 1,43)	160 (1 studie)	NÍZKÁ [4,5]	U tří žen nebyla známa porodní hmotnost, a nebyly proto zahrnuty do analýzy.
Předčasný porod <37 týdnů dle zdravotní dokumentace	202 na 1000	101 na 1000 (47 až 221)	RR 0,5 (0,23 až 1,09)	163 (1 studie)	NÍZKÁ [4,5]	
Vrozené vady u dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	nehodnoceno
Dítě svěřené do péče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	nehodnoceno
Obvod hlav dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	nehodnoceno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko („risk ratio“).
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako závažné. Důvodem pro nižší stupeň hodnocení rizika zkreslení byl nedostatek údajů o generování sekvence a utajení alokace ve studii O'Neill (1996) a více než 10% úbytek participantek při katamnestickém sledování. Pravděpodobná absence zaslepení jak na straně poskytovatelů, tak participantek v obou studiích mohla být zdrojem prováděcího zkreslení.
2 | Nepřímost: hodnocena jako závažná. Míra setrvání v léčbě pro účely analýzy vycházela u obou studií z nepřímých indikátorů. Ve studii O'Neill (1996) se pracuje s absolvováním celé léčby a dostupností participanta při šestitýdenní katamnéze, nicméně vzhledem k průměrné míře absencí 2,9 (střední hodnota) (SD 6,45), při rozmezí 0–11, se všechna sezení neuskutečnila. U studie Yonkers (2012) je nepřímým indikátorem účast na minimálně jednom ze šesti sezení během celého průběhu studie, tj. až do konce třetího měsíce od porodu.
3 | Kritéria pro zařazení do studie: ženy do 28. týdne těhotenství. Průměrná hodnota katamnestického intervalu byla počítána od 28. týdne po porod, i když některé ženy mohly být v léčbě i déle, pokud byly přijaty před 28. týdnem.
4 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako závažné. U jinak velmi kvalitně provedené studie Yonkers (2012) bylo riziko zkreslení hodnoceno hůře na základě pravděpodobné absence zaslepení, jež mohla být zdrojem prováděcího zkreslení.
5 | Nepřesnost: velmi nízká míra výskytu sledovaných jevů (*event rate*) <300.

Autoři: Nandi Siegfried, Nicolas Clark
Datum: 1. 8. 2013

OTÁZKA: KOGNITIVNĚ-BEHAVIORÁLNÍ TERAPIE VERSUS SROVNÁVANÁ ALTERNATIVA (OBVYKLÁ PÉČE NEBO KRÁTKÉ POUČENÍ) U TĚHOTNÝCH ŽEN A ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLEMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Prostředí: ambulantní péče; všeobecná (předporodní) péče a specializovaný adiktologický program
Bibliografie: Psychosociální intervence u těhotných žen a žen po porodu s problematickým užíváním návykových látek

		Posuzování kvality				
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Matčino setrvání v léčbě (katamnéza 6–24 týdnů; hodnoceno na základě participantek, které byly po 6 týdnech stále v léčbě nebo které absolvovaly alespoň jedno sezení)						
2	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	závažná [2]	bez závažnější nepřesnosti	žádné
Matčino užívání návykových látek (katamnéza: průměrně 12 týdnů3; hodnoceno na základě % dní, během nichž žena v uplynulém měsíci (měřeno od porodu) užívala drogy nebo alkohol; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná	žádné
Nízká porodní hmotnost <2 500g (hodnoceno dle zdravotní dokumentace)						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [5]	žádné
Předčasný porod <37 týdnů (hodnoceno na základě zdravotní dokumentace)						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [5]	žádné
Vrozené vady u dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Dítě svěřené do péče – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Obvod hlavy dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako závažné. Důvodem pro nižší stupeň hodnocení rizika zkreslení byl nedostatek údajů o generování sekvence a utajení alokace ve studii O'Neill (1996) a více než 10% úbytek participantek při katamnestickém sledování. Pravděpodobná absence zaslepení jak na straně poskytovatelů, tak participantek v obou studiích mohla být zdrojem prováděcího zkreslení.
2 | Nepřímost: hodnocena jako závažná. Míra setrvání v léčbě pro účely analýzy vycházela u obou studií z nepřímých indikátorů. Ve studii O'Neill (1996) se pracuje s absolvováním celé léčby a dostupností participanta při šestitýdenní katamnéze, nicméně vzhledem k průměrné míře absencí 2,9 (střední hodnota) (SD 6,45), při rozmezí 0–11, se všechna sezení neuskutečnila. U studie Yonkers (2012) je nepřímým indikátorem účast na minimálně jednom ze šesti sezení během celého průběhu studie, tj. až do konce třetího měsíce od porodu.
3 | Kritéria pro zařazení do studie: ženy do 28 týdne těhotenství. Střední hodnota katamnestického intervalu byla počítána od 28. týdnu po porod, i když některé ženy mohly být v léčbě i déle, pokud byly přijaty před 28. týdnem.
4 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako závažné. U jinak velmi kvalitně provedené studie Yonkers (2012) bylo riziko zkreslení hodnoceno hůře na základě pravděpodobné absence zaslepení, jež mohla být zdrojem prováděcího zkreslení.
5 | Nepřesnost: velmi nízká míra výskytu sledovaných jevů (*event rate*) <300.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Kognitivně-behaviorální terapie	Kontrolní soubor	Relativní (95% CI)	Absolutní		
118/139 (84,9 %)	125/136 (91,9 %)	RR 0,92 (0,85 až 1,01)	o 74 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 138 po hodnotu vyšší o 9)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
80	83	__	MD o 1 vyšší (od hodnoty nižší o 5,05 po hodnotu vyšší o 7,05)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
11/76 (14,5 %)	17/84 (20,2 %)	RR 0,72 (0,36 až 1,43)	o 57 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 130 po hodnotu vyšší o 87)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
8/79 (10,1 %)	17/84 (20,2 %)	RR 0,5 (0,23 až 1,09)	o 101 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 156 po hodnotu vyšší o 18)	NÍZKÁ	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ

INCENTIVNÍ TERAPIE (CM) během těhotenství a po porodu u žen s adiktologickým problémem

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH RCT: CELKEM 5

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí (délka)	Typ CM
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k programům všeobecné předporodní nebo adiktologické péče.						
Specializovaná léčebná prostředí						
Tuten 2012	USA	143 R 133 A	<28 týdnů	Aktuální závislost na opioidech stabilizovaná metadonem	Integrovaný program těhotenské a adiktologické péče; lůžková (1 týden); ambulantní (12 týdnů)	Poukázky na zboží v určeném obchodě nebo dárkový poukaz na zboží či služby dostupné v místě bydliště
Jones 2001	USA	85 R	neuvedeno	splnění podmínek indikace metadonové udržovací léčby	Integrovaný program těhotenské a adiktologické péče; lůžková (7 dní); ambulantní (7 dní)	Poukázky na zboží a služby nakoupené členem výzkumného týmu
Carroll 1995	USA	20 R 14 A	<28 týdnů	zařazení do metadonového programu	specializovaný program metadonové udržovací léčby adiktologického pracoviště Division of Substance Abuse; ambulantní (od zařazení do péče po porod)	15 USD týdně
Jones 2011	USA	128 R 89 A	<35 týdnů	užívání heroinu nebo kokainu v posledních 30 dnech dle vyjádření participantek	Integrovaný program těhotenské a adiktologické péče; lůžková v rámci asistovaného bydlení (1 týden); chráněné bydlení pro osoby v úzdravě ze závislosti (do jednoho měsíce od porodu)	Ubytování, rekreační aktivity a kvalifikační kurzy k zajištění uplatnitelnosti na trhu práce

Podmínka	Randomizované skupiny	Primární výstupy
Negativní výsledek testu moči na opioidy a kokain prováděný 3x týdně	**Odstupňovaná CM:** hodnota první poukázky v hodnotě 7,50 USD se v každý den odběru vzorku navyšuje o 1 dolar až do porodu nebo dosažení maximální částky 42,50 USD. **Fixní CM:** obdržení poukázky v hodnotě 25 USD za každý negativní vzorek **Kontrolní soubor:** spárování s participantkou přiřazenou do jedné z výše uvedených variant incentivní terapie a obdržení poukazu stejné hodnoty bez ohledu na výsledek testu	1. abstinence od drog (test moči) 2. užívání opioidů (test moči) 3. užívání kokainu (test moči) 4. celková hodnota získaných poukázek 5. počet dní v léčbě
Cílové chování a negativní test moči na kokain; vzorky odebírány denně po dobu 2 týdnů, 3x týdně po dobu 3–4 týdnů	**Pobídka:** poukaz na 5 USD za účast na 4hodinové poradenské intervenci během prvního týdne s navyšováním hodnoty každého poukazu o 5 USD za každý den, kdy došlo ke splnění podmínek, až do výše 525 USD při splnění všech podmínek **Bez pobídky:** obvyklá péče v rámci komplexního programu péče	nedefinováno 1. % participantek odcházejících z rezidenční léčby 2. průměr počtu celých dnů účasti na léčbě (rezidenční, ambulantní a kombinované) 3. vzorná docházka na léčbu (13 ze 14 dní) 4. výsledky rozboru moči
tři negativní orientační testy moči po sobě	Rozšířený léčebný program: standardní terapie (viz níže) doplněná o prenatální péči (prohlídky jednou týdně), prevenci relapsu a motivační odměny, plus péče o děti během terapie Standardní terapie: každodenní dávky metadonu, skupinové poradenství v týdenních intervalech a třikrát týdně vzorky moči k rozboru	Primární výstupy nedefinovány: MATKA 1. výsledky testů moči 2. procentuální účast na skupinové terapii 3. navštěvované skupiny 4. týdny NOVOROZENEC 1. porodní hmotnost 2. gestační věk (v týdnech) 3. počet dní v nemocnici
Negativní výsledek testu moči na opioidy a kokain prováděného 2x týdně	**Terapie založená na „zpevňování" (reinforcement):** úhrada nájemného za chráněné bydlení pro osoby v úzdravě dle dostupnosti po dobu až 8 měsíců při negativních výsledcích testů moči; v případě pozitivního nálezu umístění do jiného azylového zařízení do doby, než bude test na přítomnost drog negativní. **Obvyklá péče:** participantky informovány o možnosti ubytování, přístupu k telefonu, ale bez úhrady nájemného	MATKA 1. počet dní v léčbě 1. počet dní strávených v chráněném bydlení pro osoby v úzdravě ze závislosti 2. užívání heroinu (test moči) 3. užívání kokainu (test moči) 4. zaměstnání 5. konflikt se zákonem NOVOROZENEC 1. odhadovaný týden těhotenstvípři porodu 2. předčasné narození <37 týdnů 3. porodní hmotnost 4. počet dní v nemocnici po narození

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí (délka)	Typ CM
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k programům všeobecné předporodní nebo adiktologické péče.						
Specializovaná léčebná prostředí						
Schottefeld 2011	USA	145 R 77 A	Těhotné ženy (n=64) a ženy, které mají v péči malé dítě (n=81)	Kritéria DSM IV pro závislost na kokainu (vyřazení v případě užívání opioidů)	Prostředí výzkumného ambulantního pracoviště (evidentně s adiktologickým zaměřením); ambulantní péče (24 týdnů)	Poukazy na zboží nebo služby dle volby pacientky

RCT | randomizovaná kontrolovaná studie
R | počet randomizovaných
A | počet zahrnutých do analýzy

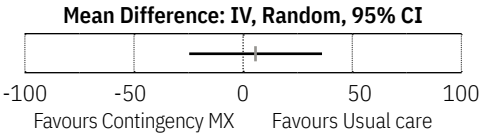
	Podmínka	Randomizované skupiny	Primární výstupy
	Negativní výsledek rozboru moči na přítomnost kokainu prováděného 2x týdně	**Přístup založený na komunitním „zpevňování“ (Community Reinforcement Approach, CRA) & CM:** dvakrát týdně poradenská sezení v rámci CRA a poukázky v hodnotě 2,50 USD za každý negativní výsledek testu s prémií 10.00 USD udělovanou za 3 negativní vzorky v řadě během 12 týdnů; variabilní poukázkový režim mezi 12. a 24. týdnem **Kontrolní soubor ke komunitnímu zpevňování a poukázkovému systému:** dvakrát týdně poradenská sezení v rámci CRA a poukázky bez ohledu na výsledek testu spárovaně s participantkami zařazenými do incentivní terapie **Program 12 kroků a CM:** dvakrát týdně individuální sezení po dobu 12 týdnů, od 12. do 14. týdne pak jednou týdně; CM jako u skupiny CRA & CM **Kontrolní soubor ke 12 krokům a poukázkovému systému:** sezení jako v případě 12 kroků a kontrola k CM viz výše	1. maximální počet po sobě jdoucích týdnů abstinence od kokainu 2. % negativních testů na kokain 3. % dní, kdy došlo k užívání kokainu

FOREST PLOTS – srovnávací analýza incentivní terapie

1 Contingency Management versus Usual Care

1.1 Maternal % Urine positive for opiods

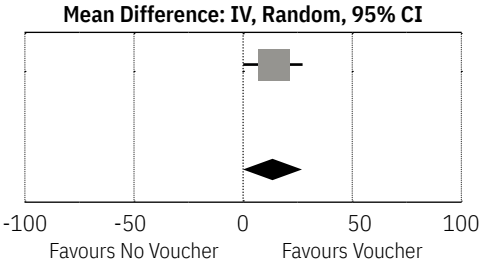
	Contingency Mx			Usual Care			Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**IV, Random, 95% CI**
Caroll 1995	30.9	33.9	7	25.3	23.4	7	5.6 [-24.91, 36.11]



1.2 Maternal % Urine negative for cocaine

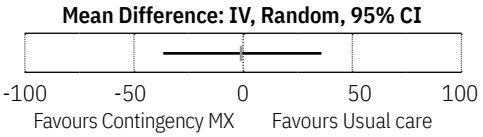
	Contingency Mx			Usual Care				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Schottenfeld 2011	38.6	28.5	39	24.7	28.7	32	100.00%	13.9 [0.53,27.27]
Total (95% CI)			**39**			**32**	**100.00%**	**13.9 [0.53,27.27]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.04 (P = 0.04)



1.3 Maternal % Urine positive for cocaine

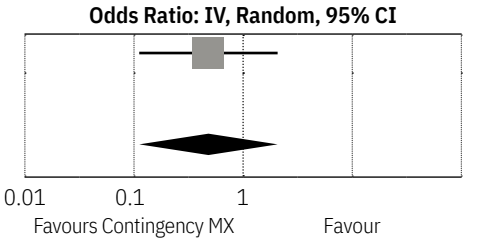
	Contingency Mx			Usual Care			Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**IV, Random, 95% CI**
Caroll 1995	39.4	33.9	7	39.8	35.6	7	-0.4 [-36.82, 36.02]



1.4 Maternal urine positive for any illegal drug: Logistic regression

	Contingency Mx			Usual Care		Odds Ratio
Study or Subgroup	**log [Odds Ratio]**	**SE**	**Total**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Jones 2011	-0.7339	0.7499	47	42	100.00%	0.48 [0.11, 2.09]
Total (95% CI)			**47**	**42**	**100.00%**	**0.48 [0.11, 2.09]**

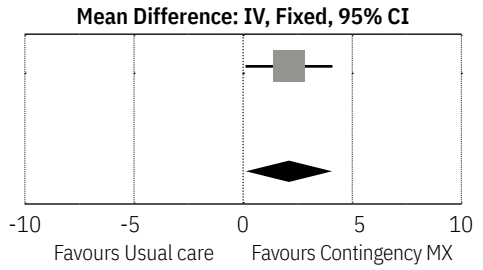
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.98 (P = 0.33)



1.5 Maternal weeks of continuous cocaine abstinence

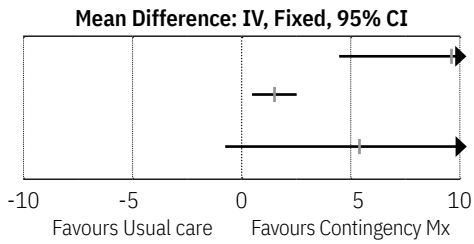
	Contingency Mx			Usual Care				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Schottenfeld 2011	4.6	5.4	39	2.5	3	32	100.00%	2.10 [0.11, 4.09]
Total (95% CI)			**39**			**32**	**100.00%**	**2.10 [0.11, 4.09]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.07 (P = 0.04)



1.6 Maternal Retention in treatment

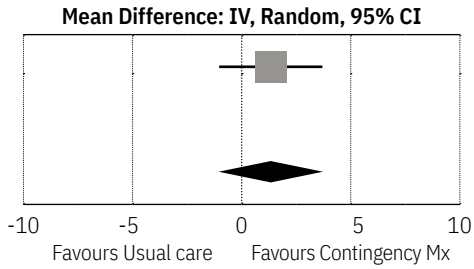
	Contingency Mx			Usual Care			Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**IV, Fixed, 95% CI**
Caroll 1995	14.7	5.9	7	5.1	3.6	7	9.60 [4.48, 14.72]
Jones 2001	12.1	2.3	44	10.6	2.4	36	1.50 [0.46, 2.54]
Schottenfeld 2011	25.3	13.7	39	19.9	12.8	32	5.40 [-0.78, 11.58]



1.8 Infant Gestational age at delivery – continuous data

	Contingency Mx			Usual Care				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Caroll 1995	39.1	1.7	7	37.7	2.7	7	100.00%	1.40 [-0.96, 3.76]
Total (95% CI)			**7**			**7**	**100.00%**	**1.40 [-0.96, 3.76]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.16 (P = 0.25)



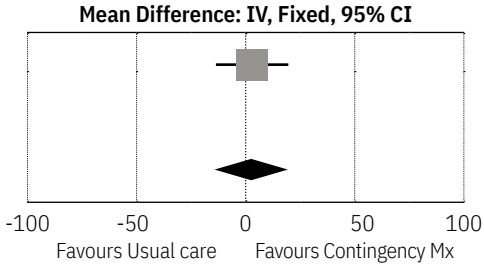
1.9 Infant Gestational age at delivery – Poisson regression

Study ID	Contingency Management team	Contingency Mx SE	Usual Care Mean	Usual Care SE	P value
Jones 2011	37.2	1.1	38.5	1.6	0.52

1.10 Infant days in hospital after birth – continuous data

	Contingency Mx			Usual Care				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Caroll 1995	41.3	15	7	38.1	16.7	7	100.00%	3.20 [-13.43, 19.83]
Total (95% CI)			**7**			**7**	**100.00%**	**3.20 [-13.43, 19.83]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.38 (P = 0.71)



INCENTIVNÍ TERAPIE V POROVNÁNÍ S OBVYKLOU PÉČÍ U TĚHOTNÝCH ŽEN A ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLÉMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Pacient nebo populace: těhotné ženy a ženy po porodu vykazující problematické užívání návykových látek
Prostředí: rezidenční, lůžkové a ambulantní
Intervence: incentivní terapie
Srovnání: obvyklá péče

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Obvyklá péče**	**Incentivní terapie**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámka**
% pozitivních výsledků testů moči matky na opioidy [1] Katamnéza: 13–31 týdnů	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit [1]	14 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [2,3]	Hodnocení podle metodiky GRADE se vztahuje na tuto konkrétní studii. Výsledky jiných studií, z nichž nebylo možné extrahovat data, jsou uvedeny v poznámkách pod čarou.
% negativních výsledků testů moči matky na kokain [4] Katamnéza: 24 týdnů		Průměr procenta negativních testů moči matky na kokain v intervenčních skupinách byl vyšší o 13,9 (o 0,53 až 27,27 více)		71 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [5,6]	Autoři této studie rovněž uváděli počet týdnů nepřetržité abstinence od kokainu, přičemž referovali o statisticky významném příznivém účinku CM (F (1,141) = 7,76; p<0,01)
% pozitivních výsledků testů moči matky na kokain [7] Katamnéza: 13–31 týdnů	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit [7]	14 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [2,3]	Hodnocení podle metodiky GRADE se vztahuje na tuto konkrétní studii. Výsledky jiných studií, z nichž nebylo možné extrahovat data, jsou uvedeny v poznámkách pod čarou.
Matčino setrvání v léčbě [8] různé nepřímé indikátory Katamnéza: 2–24 týdnů	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit [8]	165 (3 studie)	VELMI NÍZKÁ [2,9,10,11]	Délka studie se napříč studiemi lišila a k určování míry setrvání v léčbě byly využity různé nepřímé indikátory, jakým je například počet předporodních vyšetření. Výsledky tak nebyly slučovány do jednoho datového souboru.
Porodní hmotnost v gramech	Průměrná porodní hmotnosti se napříč kontrolními skupinami pohybovala v rozmezí 2 942–2 996 g	Průměr porodní hmotnosti v intervenční skupině byl nižší o 17,29 (od hodnoty nižší o 573,03 po hodnotu vyšší o 538,45)		103 (2 studie)	VELMI NÍZKÁ [12,13,14]	
Gestační věk dítěte při porodu v týdnech		Průměrný gestační věk dítěte při porodu v intervenčních skupinách byl o 1,4 vyšší (od hodnoty nižší o 0,96 po hodnotu vyšší o 3,76)	14 (1 studie)	14 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [2,3]	GA při porodu rovněž uvádí Jones 2011 (N=89) ve formě Poissonovy regrese: porodní GA: CM (průměr 37,2; SE 1,1); obvyklá péče (průměr: 38,5; SE 1,6); P = 0,52

Výstupy	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)		Relativní účinek (95% CI)	Počet participantek (studií)	Kvalita důkazů (GRADE)	Poznámka
	Předpokládané riziko Obvyklá péče	Odpovídající riziko Incentivní terapie				
Dítě svěřené do péče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	V žádné z pěti studií zahrnutých do analýzy nebyl tento parametr hodnocen, resp. uváděn jako výstup.
Vrozené vady u dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	V žádné z pěti studií zahrnutých do analýzy nebyl tento parametr hodnocen, resp. uváděn jako výstup.
Obvod hlavy dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	V žádné z pěti studií zahrnutých do analýzy nebyl tento parametr hodnocen, resp. uváděn jako výstup.

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Jones (2001) uvádí významný účinek CM na míru pozitivních testů moči na přítomnost opioidů mezi 8. a 14. dnem (ambulantní péče) (F (1,78) = 5,76; p=<0,05), přičemž tento efekt vymizel, jakmile se poukázky přestaly po skončení 2. týdne vydávat. Jones (2011) uvádí absenci statisticky významného rozdílu mezi jednotlivými skupinami, pokud jde o pozitivní testování moči na heroin v posledních 30 dnech. Výsledky studie Tuten (2012) nevypovídají o žádném statisticky významném rozdílu v časovém bodě prvního pozitivního vyšetření na přítomnost opioidů mezi oběma poukázkovými skupinami (odstupňovaná a fixní CM dohromady) oproti kontrolní skupině (F(1,78,0) = 1,05; p = 0,31) a mezi skupinami s fixní a odstupňovanou incentivní terapií (F(1,92,4) = 1,23; p = 0,27).
2 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Žádná zmínka o randomizační sekvenci a zaslepení, vysoký úbytek participantek.
3 | Nepřesnost: hodnocena jako velmi závažná. Jedná se o velmi malou studii (N=20) se čtyřmi analyzovanými participantkami. Riziko nepřesnosti je velmi vysoké.
4 | Tuten (2012) neuvádí žádné statisticky významné rozdíly v počtu negativních testů moči na přítomnost kokainu mezi oběma poukázkovými skupinami (odstupňovaná a fixní CM dohromady) oproti kontrolní skupině (F1,54,3) = 0,01; p = 0,91) a mezi skupinami s fixní a odstupňovanou incentivní terapií navzájem (F(1,88,7) = 0,09; p = 0,76).
5 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Důvodem horšího hodnocení této studie je vysoký úbytek participantek a absence zaslepení.
6 | Nepřesnost: hodnocena jako VELMI ZÁVAŽNÁ. 95% interval spolehlivosti je velmi široký.
7 | Jones (2001) uvádí statisticky významný příznivý účinek CM na míru pozitivních vzorků moči při testech na kokain mezi 8. a 14. dnem (F (1,78) – 7,05); p=<0,05). Tento efekt vymizel s ukončením vydávání poukázek na konci 2. týdne. Jones (2011) neuvádí žádný statisticky významný efekt, který by na základě srovnání obou skupin vyplýval ve vztahu k pozitivním výsledkům testu moči na přítomnost kokainu.
8 | Výsledky tří studií vypovídaly ve prospěch incentivní terapie oproti obvyklé péči, pokud jde o udržení matek v léčbě. Autoři studie Carroll (1995) (N=14 analyzovaných) zjistili statisticky významně vyšší počet návštěv v rámci prenatální péče (CM: průměr = 14,7; SD: 5,9)(obvyklá péče: průměr = 5,1; SD: 3,6). Podle výsledků studie Jones (2001) (N = 80 analyzovaných) absolvovaly participantky přiřazené k CM statisticky významně více dnů léčby (CM: průměr = 12,1; SD: 2,3)(obvyklá péče: průměr = 10,6; SD: 2,4). Podle studie Schottenfeld (2011) (N = 71 analyzovaných) absolvovaly participantky v režimu incentivní terapie statisticky významně více terapeutických sezení (CM: průměr: 25,3; SD: 13,7)(obvyklá péče: průměr = 19,9; SD: 12,8).
9 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Ve studiích Jones (2001) a Schottenfeld (2001) proběhla randomizace odpovídajícím způsobem. Důvodem celkového horšího hodnocení však bylo nedostatečné zaslepení na straně poskytovatele napříč všemi třemi studiemi a vysoký úbytek participantek ve dvou ze tří studií.
10 | Nepřímost: hodnocena jako závažná. Délka léčby se napříč studiemi lišila a míra setrvání v léčbě byla určována na základě různých nepřímých indikátorů, např. počet návštěv v rámci prenatální péče versus docházka na skupiny.
11 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná. Kvůli různým měřítkům napříč studiemi se tento prvek obtížně hodnotil, ale vzhledem k velké šíři 95% intervalů spolehlivosti v jednotlivých studiích bylo celkové hodnocení nepřesnosti sníženo.
12 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Vysoká míra úbytku participantek ve studiích Jones (2011) a Carroll (1995) vedla k tomu, že riziko zkreslení bylo vyhodnoceno jako velmi závažné. V důsledku absence adekvátního zaslepení zde rovněž existuje vysoké riziko prováděcího zkreslení.
13 | Inkonzistence: hodnocena jako závažná. Vyskytla se nevysvětlená heterogenita.
14 | Nepřesnost: široký interval spolehlivosti a celkově malý výběrový soubor.

Autoři: Nandi Siegfried, Nicolas Clark
Datum: 26. 7. 2013

OTÁZKA: INCENTIVNÍ TERAPIE VERSUS OBVYKLÁ PÉČE U TĚHOTNÝCH ŽEN A ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLÉMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Prostředí: rezidenční, lůžková i ambulantní
Bibliografie: Psychosociální intervence u těhotných žen a žen po porodu s problematickým užíváním návykových látek

		Posuzování kvality				
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
% pozitivních výsledků testů moči matky na opioidy [1] (katamnéza: 13–31 týdnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	velmi závažné [2]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
% negativních výsledků testů moči matky na kokain4 (katamnéza: 24 týdnů; čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	velmi závažné [5]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [6]	žádné
% pozitivních výsledků testů moči matky na kokain[7] (katamnéza: 13–31 týdnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	velmi závažné [2]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Matčino setrvání v léčbě[8] (katamnéza: 2–24 týdnů; hodnoceno na základě různých nepřímých indikátorů; čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek)						
3	randomizované studie	velmi závažné [2,9]	bez závažnější inkonzistence	závažná [10]	závažná [11]	žádné
Porodní hmotnost (v gramech); čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek						
2	randomizované studie	velmi závažné[12]	závažná[13]	bez závažnější nepřímosti	závažná [14]	žádné
Gestační věk dítěte při porodu (měřeno v týdnech; čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	velmi závažné[2]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Dítě svěřené do péče – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Vrozené vady u dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Obvod hlavy dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | Jones (2001) uvádí významný účinek CM na míru pozitivních testů moči na přítomnost opioidů mezi 8. a 14. dnem (ambulantní péče) (F (1,78) = 5,76; p=<0,05), přičemž tento efekt vymizel, jakmile se poukázky přestaly po skončení 2. týdne vydávat. Jones (2011) uvádí absenci statisticky významného rozdílu mezi jednotlivými skupinami, pokud jde o pozitivní testování moči na heroin v posledních 30 dnech. Výsledky studie Tuten (2012) nevypovídají o žádném statisticky významném rozdílu v časovém bodě prvního pozitivního vyšetření na přítomnost opioidů mezi oběma poukázkovými skupinami (odstupňovaná a fixní CM dohromady) oproti kontrolní skupině (F(1,78,0) = 1,05; p = 0,31) a mezi skupinami s fixní a odstupňovanou incentivní terapií (F(1,92,4) = 1,23; p = 0,27).
2 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Žádná zmínka o randomizační sekvenci a zaslepení, vysoký úbytek participantek.
3 | Nepřesnost: hodnocena jako velmi závažná. Jedná se o velmi malou studii (N=20) se čtyřmi analyzovanými participanty. Riziko nepřesnosti je velmi vysoké.
4 | Tuten (2012) neuvádí žádné statisticky významné rozdíly v počtu negativních testů moči na přítomnost kokainu mezi oběma poukázkovými skupinami (odstupňovaná a fixní CM dohromady) oproti kontrolní skupině (F1,54,3) = 0,01; p = 0,91) a mezi skupinami s fixní a odstupňovanou incentivní terapií navzájem (F(1,88,7) = 0,09; p = 0,76).
5 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Důvodem horšího hodnocení této studie je vysoký úbytek participantek a absence zaslepení.
6 | Nepřesnost: hodnocena jako VELMI ZÁVAŽNÁ. 95% interval spolehlivosti je velmi široký.
7 | Jones (2001) uvádí statisticky významný příznivý účinek CM na míru pozitivních vzorků moči při testech na kokain mezi 8. a 14. dnem (F (1,78) – 7,05); p=<0,05). Tento efekt vymizel s ukončením vydávání poukázek na konci 2. týdne. Jones (2011) neuvádí žádný statisticky významný efekt, který by na základě srovnání obou skupin vyplýval ve vztahu k pozitivním výsledkům testu moči na přítomnost kokainu.
8 | Výsledky tří studií vypovídaly ve prospěch incentivní terapie oproti obvyklé péči, pokud jde o udržení matek v léčbě. Autoři studie Carroll (1995) (N=14 analyzovaných) zjistili statisticky významně vyšší počet návštěv v rámci prenatální péče (CM: průměr = 14,7; SD: 5,9)(obvyklá péče: průměr = 5,1; SD: 3,6). Podle výsledků studie Jones (2001) (N = 80 analyzovaných) absolvovaly participantky přiřazené k CM statisticky významně více dnů léčby (CM: průměr = 12,1; SD: 2,3) (obvyklá péče: průměr = 10,6; SD: 2,4). Podle studie Schottenfeld (2011) (N = 71 analyzovaných) absolvovaly participantky v režimu incentivní terapie statisticky významně více terapeutických sezení (CM: průměr: 25,3; SD: 13,7) (obvyklá péče: průměr = 19,9; SD: 12,8).

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Incentivní terapie	**Obvyklá péče**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
7	7	__ [1]	neslučo-váno [1]	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
39	32	__	MD o 13,9 vyšší (o 0,53 až 27,27 více)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
7	7	__ [7]	neslučo-váno [7]	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
90	75	__ [8]	neslučo-váno [8]	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
54	49	__	MD o 17,29 nižší (od hodnoty nižší o 573,03 po hodnotu vyšší o 538,45)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
7	7	__	MD o 1,4 vyšší (od hodnoty nižší o 0,96 po hodnotu vyšší o 3,76)	VELMI NÍZKÁ	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ

9 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Ve studiích Jones (2001) a Schottenfeld (2001) proběhla randomizace odpovídajícím způsobem. Důvodem celkového horšího hodnocení však bylo nedostatečné zaslepení na straně poskytovatele napříč všemi třemi studiemi a vysoký úbytek participantek ve dvou ze tří studií.

10 | Nepřímost: hodnocena jako závažná. Délka léčby se napříč studiemi lišila a míra setrvání v léčbě byla určována na základě různých nepřímých indikátorů, např. počet návštěv v rámci prenatální péče versus docházka na skupiny.

11 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná. Kvůli různým měřítkům napříč studiemi se tento prvek obtížně hodnotil, ale vzhledem k velké šíři 95% intervalů spolehlivosti v jednotlivých studiích bylo celkové hodnocení nepřesnosti sníženo.

12 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Vysoká míra úbytku participantek ve studiích Jones (2011) a Carroll (1995) vedla k tomu, že riziko zkreslení bylo vyhodnoceno jako velmi závažné. V důsledku absence adekvátního zaslepení zde rovněž existuje vysoké riziko prováděcího zkreslení.

13 | Inkonzistence: hodnocena jako závažná. Vyskytla se nevysvětlená heterogenita.

14 | Nepřesnost: široký interval spolehlivosti a celkově malý výběrový soubor.

RIZIKO ZKRESLENÍ („BIAS“) U KAŽDÉ STUDIE ZAHRNUTÉ DO SROVNÁVACÍ ANALÝZY INCENTIVNÍ TERAPIE

	Náhodně generovaná sekvence – randomizace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Utajení alokace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Zaslepení studie na straně participantek i personálu (prováděcí zkreslení/ *performance bias*)	Zaslepení hodnocení cílových proměnných (detekční zkreslení/ *detection bias*)	Nedostatek dat k hodnocení cílových proměnných (úbytkové zkreslení/ *attrition bias*)	Selektivní uvádění informací *(reporting bias)*	Jiný typ zkreslení
Carroll 1995	?	?	−	?	−	?	+
Jones 2001	+	−	−	?	+	+	+
Jones 2011	+	+	−	?	−	?	+
Schottenfeld 2011	+	?	−	+	−	+	+
Tuten 2012	?	?	−	+	−	?	+

DOMÁCÍ NÁVŠTĚVY během těhotenství a po porodu u žen s adiktologickým problémem

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH STUDIÍ: 6 RCT + 1 KVAZI RCT

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Délka návštěvy	Frekvence návštěv
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ						
––	––	––	––	––	––	––
INTERVENCE POUZE PO PORODU						
RCT						
Bartu 2008	Austrálie	152	35.–40. týden při náboru	aktivní užívání nelegálních drog	1–2 hodiny	1, 2 a 4 týdny po porodu; jednou měsíčně po dobu 6 měsíců
Butz 1998	USA	204	během těhotenství	užívání opioidů a/nebo kokainu v těhotenství dle vlastního vyjádření matky NEBO pozitivní vzorek moči při porodu nebo u dítěte		16 návštěv během 18 měsíců od porodu
Dakof 2003	USA	103	PP	moč matky nebo dítěte pozitivní na kokain	20 minut až 1 hodina	1–4 týdně po dobu 8 týdnů
Quinlivan 2000	Austrálie	136	při první kontrole po porodu	užívání alkoholu a nelegálních drog na začátku těhotenství	1–4 hodiny	1 a 2 týdny po porodu a dále po 1, 2, 4 a 6 měsících
Schuler 2000	USA	227	PP	pozitivní vzorek moči při porodu nebo anamnéza užívání drog v nedávné minulosti		Jednou týdně po dobu 6 měsíců od porodu a následně jednou za 14 dní do uplynutí 18 měsíců od porodu
Kvazi RCT						
Grant 1996	USA	66	PP	intenzivní užívání drog a/nebo alkoholu v těhotenství dle vlastního vyjádření matky		Jednou týdně po dobu 6 měsíců, poté dvakrát do měsíce po dobu tří let
INTERVENCE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ I PO PORODU						
RCT						
Black 1994	USA	60	prenatální	užívání kokainu nebo heroinu dle vlastního vyjádření matky	1 hodina	2 návštěvy před porodem; domácí návštěvy jednou za 14 dní po dobu 18 měsíců od porodu

RCT | randomizovaná kontrolovaná studie
Kvazi RCT | studie s kontrolní skupinou, ale bez náhodného rozřazení participantek, např. alokace probíhá na základě dat narození nebo pořadí objednaných
PP | post partum (poporodní období)

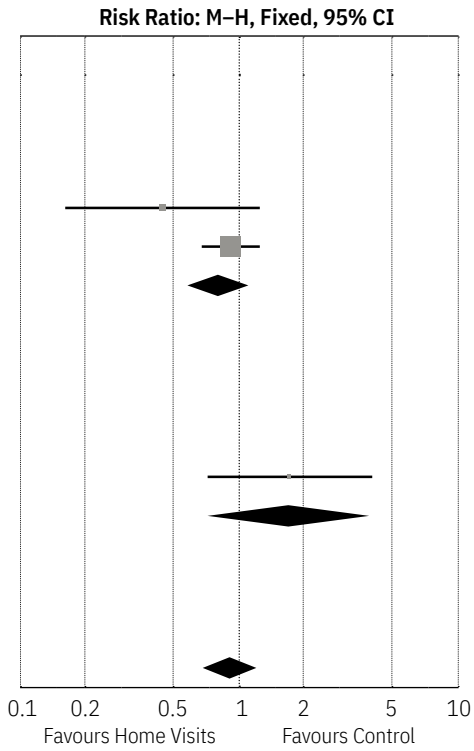
	Realizátor návštěvy	Náplň návštěvy	Primární výstupy
	––	––	––
	porodní asistentka z výzkumného týmu	Blaho matky a dítěte, rodičovské dovednosti, zvládání stresu, relaxační techniky, očkování, informace o Pap testu, kontakty na různé další služby	1. délka kojení 2. míra očkování
	specializované porodní asistentky s adiktologickou praxí	Formování interakce mezi matkou a dítětem, kontrola zdravotního stavu dítěte, edukace matky a nácvik rodičovských dovedností; využití diagnostických metodik Hawaii Early Learning Profile a Carolina Preschool	1. výsledky podle posuzovacího nástroje Child Behaviour Checklist po 36 měsících
	specializované porodní asistentky s praxí v oblasti látkových závislostí	Individuální konzultace, rodinná sezení a sezení v rámci case managementu	1. zařazení do léčebného programu 2. 4 týdny a 90 dní v léčbě
	porodní sestra	Edukace a poradenství v oblasti kojení a mateřských dovedností, dohled na gynekologické zdraví a celkový zdravotní stav, antikoncepce a rady týkající se zdraví dítěte, informace o adiktologických službách, edukace v oblasti rodičovských dovedností, připomenutí termínů očkování	1. nepříznivý stav novorozence 2. informovanost o antikoncepci 3. očkování 4. kojení
	laické pracovnice z řad Afroameričanek	Návštěvy zaměřeny na posilování matčiny samostatnosti a soběstačnosti, zvyšování její schopnosti řešit vlastní rozpoznané problémy prostřednictvím dostupných služeb; u dítěte využití diagnostické metodiky Hawaii Early Learning Profile	1. pozorovaná interakce mezi matkou a dítětem na základě výsledků nástroje Child Abuse Potential Inventory po 18 měsících 2. výsledky nástroje Bayley Scales of Infant Development po 18 měsících
	poloprofesionální dobrovolník s podobnou životní zkušeností	Program kojenecké péče v Seattlu: zprostředkování potřebné péče, kurzy pro rodiče, pediatrická péče, adiktologické programy	1. hodnocení pomocí nástroje Bayley Scales of Infant Development ve třech letech
	komunitní zdravotní sestry	navázání konstruktivního vztahu, řešení osobních rodinných a sociálních potřeb, pomoc při rozvoji interakce mezi matkou a dítětem, informování a ochrana zájmů rodičů; využití diagnostických metodik *Hawaii Early Learning Profile a Carolina Preschool*	1. pozitivní chování a postoje ženy 2. vývoj dítěte

RIZIKO ZKRESLENÍ („BIAS“) U KAŽDÉ STUDIE ZAHRNUTÉ DO SROVNÁVACÍ ANALÝZY DOMÁCÍCH NÁVŠTĚV

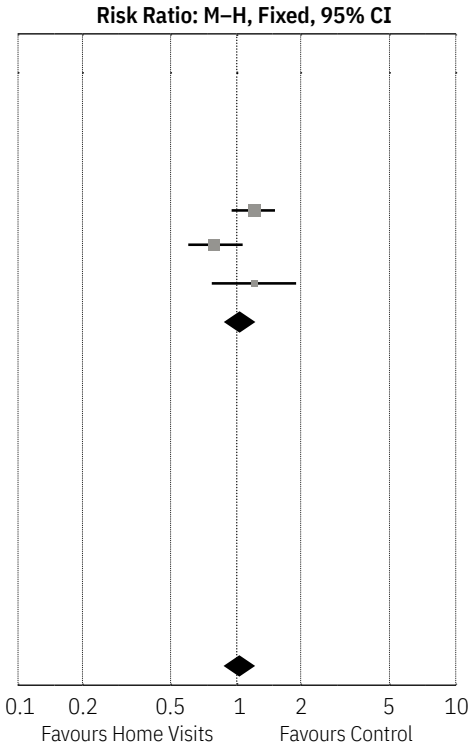
	Náhodně generovaná sekvence – randomizace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Utajení alokace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Zaslepení studie na straně participantek i personálu (prováděcí zkreslení/ *performance bias*)	Zaslepení hodnocení cílových proměnných (detekční zkreslení/ *detection bias*)	Nedostatek dat k hodnocení cílových proměnných (úbytkové zkreslení/ *attrition bias*)	Selektivní uvádění informací *(reporting bias)*	Jiný typ zkreslení
Bartu 2006	+	?	−	−	+	+	−
Black 1994	?	?	−	+	−	?	?
Butz 1998	+	+	−	+	−	+	−
Dakof 2003	+	+	−	?	?	+	+
Grant 1996	−	−	−	−	−	?	?
Quinlivan 2000	+	+	−	?	+	+	+
Schuler 2000	?	?	−	+	−	?	?

FOREST PLOTS – srovnávací analýza domácích návštěv

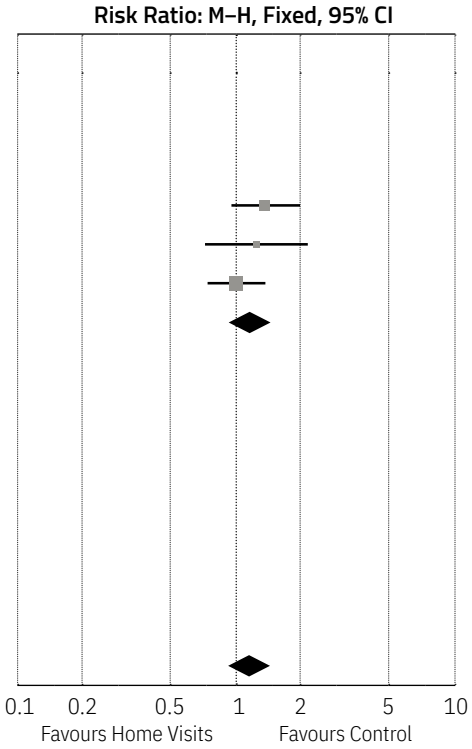
	Home visits		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
1.6.1 Intervention during pregnancy only						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Not applicable						
1.6.2 Intervention after delivery only						
Bartu 2006	5	76	11	76	21.60%	0.45 [0.17, 1.25]
Dakof 2003	31	51	34	52	66.20%	0.93 [0.69, 1.25]
Subtotal (95% CI)		**127**		**128**	**87.80%**	**0.81 [0.60, 1.10]**
Total events	36		45			
Heterogenity; $Chi^2 = 2.07$, df = 1 (P = 0.15); $I^2 = 52\%$ Test for overall effect: Z = 1.34 (P = 0.18)						
1.6.3 Intervention both during pregnancy and after delivery						
Black 1994	11	31	6	29	12.20%	1.72 [0.73, 4.04]
Subtotal (95% CI)		**31**		**29**	**12.20%**	**1.72 [0.73, 4.04]**
Total events	11		6			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.23 (P = 0.22)						
Total (95% CI)		**158**		**157**	**100.00%**	**0.92 [0.69, 1.23]**
Total events	47		51			
Heterogenity: $Chi^2 = 3.91$, df = 2 (P = 0.14); $I^2 = 49\%$ Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58) Test for subgroup differences: $Chi^2 = 2.60$, df = 1 (P = 0.11); $I^2 = 61.5\%$						



	Home visits		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
1.1.1 Intervention during pregnancy only						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Not applicable						
1.1.2 Intervention after delivery only						
Bartu 2006	55	71	42	65	40.20%	1.20 [0.96, 1.49]
Butz 1998	33	58	42	59	38.20%	0.80 [0.61, 1.05]
Schuler 2000	29	67	23	64	21.60%	1.20 [0.79, 1.85]
Subtotal (95% CI)		**196**		**188**	**100.00%**	**1.05 [0.89, 1.24]**
Total events	117		107			
Heterogenity: $Chi^2 = 5.54$, df = 2 (P = 0.06); $I^2 = 64\%$ Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58)						
1.1.3 Intervention both during pregnancy and after delivery						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Not applicable						
Subtotal (95% CI)		**196**		**188**	**100.00%**	**1.05 [0.89, 1.24]**
Total events	117		107			
Heterogenity: $Chi^2 = 5.54$, df = 2 (P = 0.06); $I^2 = 64\%$ Test for overall effect: Z = 0.55 (P = 0.58) Test for subgroup differences: Not applicable						



	Home visits		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
1.2.1 Intervention during pregnancy only						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Not applicable						
1.2.2 Intervention after delivery only						
Bartu 2006	41	70	26	61	33.70%	1.37 [0.97, 1.95]
Butz 1998	21	58	17	59	20.40%	1.26 [0.74, 2.13]
Schuler 2000	39	67	37	64	45.90%	1.01 [0.75, 1.35]
Subtotal (95% CI)		**196**		**184**	**100.00%**	**1.18 [0.96, 1.46]**
Total events	101		80			
Heterogenity: $Chi^2 = 1.92$, df = 2 (P = 0.38); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12)						
1.2.3 Intervention both during pregnancy and after delivery						
Subtotal (95% CI)		**0**		**0**		**Not estimable**
Total events	0		0			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Not applicable						
Subtotal (95% CI)		**195**		**184**	**100.00%**	**1.18 [0.96, 1.46]**
Total events	101		80			
Heterogenity: $Chi^2 = 1.92$, df = 2 (P = 0.38); $I^2 = 0\%$ Test for overall effect: Z = 1.56 (P = 0.12) Test for subgroup differences: Not applicable						



DOMÁCÍ NÁVŠTĚVY BĚHEM TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU V POROVNÁNÍ S ABSENCÍ DOMÁCÍCH NÁVŠTĚV U ŽEN, KTERÉ MAJÍ PROBLÉMY S UŽÍVÁNÍM ALKOHOLU NEBO DROG

Pacient nebo populace: ženy s poruchami spojenými s užíváním alkoholu nebo jiných návykových látek
Prostředí: komunitní péče
Intervence: domácí návštěvy během těhotenství a po porodu
Srovnání: bez domácích návštěv

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	Bez domácích návštěv	Domácí návštěvy během těhotenství a po porodu	Relativní účinek (95% CI)	Počet participantek (studií)	Kvalita důkazů (GRADE)	Poznámky
Matčino setrvání v péči Nedodržení programu péče zjištěné při poslední příležitosti	**325 na 1000**	**299 na 1000** (224 až 400)	**RR 0,92** (0,69 až 1,23)	315 (3 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	Hodnocení podle metodiky GRADE se vztahuje na tuto konkrétní studii. Výsledky jiných studií, z nichž nebylo možné extrahovat data, jsou uvedeny v poznámkách pod čarou.
Matčino pokračující užívání nelegálních drog	**569 na 1000**	**598 na 1000** (507 až 706)	**RR 1,05** (0,89 až 1,24)	384 (3 studie)	NÍZKÁ [4,5,6]	Autoři této studie rovněž uváděli počet týdnů nepřetržité abstinence od kokainu, přičemž referovali o statisticky významném příznivém účinku CM (F (1,141) = 7,76; p<0,01)
Matčino pokračující užívání alkoholu	**435 na 1000**	**513 na 1000** (417 až 635)	**RR 1,18** (0,96 až 1,46)	379 (3 studie)	NÍZKÁ [4,6,7]	Hodnocení podle metodiky GRADE se vztahuje na tuto konkrétní studii. Výsledky jiných studií, z nichž nebylo možné extrahovat data, jsou uvedeny v poznámkách pod čarou.
Porodní hmotnost	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno
Gestační věk dítěte (týden těhotenství) při porodu	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno
Dítě svěřené do péče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno
Vrozené vady u dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno
Obvod hlavy dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Do metaanalýzy byly zahrnuty tři RCT (Black, 1994; Bartu, 2006 a Dakof, 2003). U dvou bylo shledáno nízké riziko výběrového zkreslení (byť utajení alokace u studie Bartu, 2006 bylo nejasné) a u studie Black, 1994 bylo riziko výběrového zkreslení shledáno jako nejasné. U všech studií bylo riziko prováděcího zkreslení vyhodnoceno jako vysoké, neboť u dané intervence nebylo možné provést zaslepení. V souvislosti s tímto výstupem (nedodržení režimu péče) bylo u všech studií vyhodnoceno riziko detekčního zkreslení jako vysoké nebo nejasné. U studie Black (1994) bylo s ohledem na 28% ztrátu participantek v katamnéze vysokým rizikem úbytkové zkreslení.
2 | Výskyt heterogenity (I^2= 49 %). Mezi různé zdroje heterogenity patří rozdíly v typu realizátorů domácích návštěv, frekvenci a délce domácích návštěv a rozdíly v náplni návštěv. Tyto podskupiny jsou dále zkoumány v rámci dalších analýz jako možní původci zjištěné heterogenity. Vzhledem k neurčitosti a rozsahu heterogenity však bylo v analýze hodnocení inkonzistence sníženo.
3 | Jedná se o malý výběrový soubor a hodnota míry výskytu sledovaného jevu (*event rate*) je menší než 300.
4 | Do této metaanalýzy byly zahrnuty tři RCT (Bartu, 2006; Butz, 1998 a Schuler, 2000). U dvou studií bylo shledáno nízké riziko výběrového zkreslení a u jedné byla míra rizika nejasná. U všech tří studií bylo riziko prováděcího zkreslení vyhodnoceno jako vysoké, neboť u návštěv nebylo možné

provést zaslepení. U dvou ze tří studií bylo zajištěno zaslepení hodnocení cílových proměnných, čímž se snížilo riziko detekčního zkreslení. Ve dvou studiích byl zaznamenán velmi vysoký odpad (> 40 %) participantek při 18měsíční katamnéze a riziko úbytkového zkreslení tak v jejich případě bylo hodnoceno jako vysoké.

5 | Výskyt heterogenity (I^2 = 64 %). Vzhledem k střední míře heterogenity bude zřejmě vhodnější uplatnit model náhodných efektů, jehož prostřednictvím dostáváme hodnotu RR = 1,04 (95 % CI: 0,78, 1,38). Kvalitativně zde není rozdíl oproti modelu fixních efektů. Heterogenita má však různé zdroje, zejména rozdíly v typu realizátorů domácích návštěv, frekvenci a délce domácích návštěv a rozdíly v náplni návštěv. Tyto podskupiny jsou dále zkoumány v rámci dalších analýz jako možní původci zjištěné heterogenity. Vzhledem k neurčitosti a rozsahu heterogenity však bylo v analýze hodnocení inkonzistence sníženo.

6 | Míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) je menší než 300. Vzhledem k její relativně vysoké hodnotě a úzkému intervalu spolehlivosti však nebylo v rámci analýzy hodnocení míry nepřesnosti sníženo.

7 | Výsledky nevykazovaly žádnou statistickou heterogenitu. Existuje nicméně množství potenciálních příčin klinické heterogenity, včetně rozdílů v typu realizátora domácích návštěv, ve frekvenci a délce návštěv a rozdílů v jejich náplni. Tyto podskupiny jsou dále zkoumány v rámci dalších analýz, nicméně vzhledem k nejistotě ohledně heterogenity bylo v rámci prováděné analýzy hodnocení inkonzistence sníženo.

Autoři: Catherine Turnbull, David A. Osborn
Datum: 23. 1. 2013

OTÁZKA: DOMÁCÍ NÁVŠTĚVY BĚHEM TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU VERSUS ABSENCE DOMÁCÍCH NÁVŠTĚV U ŽEN S ADIKTOLOGICKÝM PROBLÉMEM

Prostředí: komunitní péče
Bibliografie: Turnbull C., Osborn D. A. Domácí návštěvy během těhotenství a po porodu u žen s adiktologickým problémem *[Home visits during pregnancy and after birth for women with an alcohol or drug problem]*. Cochrane Database of Systematic Reviews.

Posuzování kvality						
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Matčino setrvání v péči (kritérium: nedodržení programu péče zjištěné při poslední příležitosti)						
3	randomizované studie	závažné [1]	závažná [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Matčino pokračující užívání nelegálních drog						
3	randomizované studie	závažné [4]	závažná [5]	bez závažnější nepřímosti	bez závažnější nepřesnosti [6]	žádné
Matčino pokračující užívání alkoholu						
3	randomizované studie	závažné [4]	závažná [7]	bez závažnější nepřímosti	bez závažnější nepřesnosti6	žádné
Porodní hmotnost dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Gestační věk (týden těhotenství) dítěte při porodu – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Dítě svěřené do péče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Vrozené vady u dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Obvod hlavy dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | Do metaanalýzy byly zahrnuty tři RCT (Black, 1994; Bartu, 2006 a Dakof, 2003). U dvou bylo shledáno nízké riziko výběrového zkreslení (byť utajení alokace u studie Bartu, 2006 bylo nejasné) a u studie Black, 1994 bylo riziko výběrového zkreslení shledáno jako nejasné. U všech studií bylo riziko prováděcího zkreslení vyhodnoceno jako vysoké, neboť u dané intervence nebylo možné provést zaslepení. V souvislosti s tímto výstupem (nedodržení režimu péče) bylo u všech studií vyhodnoceno riziko detekčního zkreslení jako vysoké nebo nejasné. U studie Black (1994) bylo s ohledem na 28% ztrátu participantek v katamnéze vysokým rizikem úbytkové zkreslení.

2 | Výskyt heterogenity (I^2 = 49 %). Mezi různé zdroje heterogenity patří rozdíly v typu realizátorů domácích návštěv, frekvenci a délce domácích návštěv a rozdíly v náplni návštěv. Tyto podskupiny jsou dále zkoumány v rámci dalších analýz jako možní původci zjištěné heterogenity. Vzhledem k neurčitosti a rozsahu heterogenity však bylo v analýze hodnocení inkonzistence sníženo.

3 | Jedná se o malý výběrový soubor a hodnota míry výskytu sledovaného jevu (*event rate*) je menší než 300.

4 | Do této metaanalýzy byly zahrnuty tři RCT (Bartu, 2006; Butz, 1998 a Schuler, 2000). U dvou studií bylo shledáno nízké riziko výběrového zkreslení a u jedné byla míra rizika nejasná. U všech tří studií bylo riziko prováděcího zkreslení vyhodnoceno jako vysoké, neboť u návštěv nebylo možné provést zaslepení. U dvou ze tří studií bylo zajištěno zaslepení hodnocení cílových proměnných, čímž se snížilo riziko detekčního zkreslení. Ve dvou studiích byl zaznamenán velmi vysoký odpad (> 40 %) participantek při 18měsíční katamnéze a riziko úbytkového zkreslení tak v jejich případě bylo hodnoceno jako vysoké.

5 | Výskyt heterogenity (I^2 = 64 %). Vzhledem k střední míře heterogenity bude zřejmě vhodnější uplatnit model náhodných efektů, jehož prostřednictvím dostáváme hodnotu RR = 1,04 (95 % CI: 0,78, 1,38). Kvalitativně zde není rozdíl oproti modelu fixních efektů. Heterogenita má však různé zdroje, zejména rozdíly v typu realizátorů domácích návštěv, frekvenci a v délce domácích návštěv a rozdíly v náplni návštěv. Tyto podskupiny jsou dále zkoumány v rámci dalších analýz jako možní původci zjištěné heterogenity. Vzhledem k neurčitosti a rozsahu heterogenity však bylo v analýze hodnocení inkonzistence sníženo.

6 | Míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) je menší než 300. Vzhledem k její relativně vysoké hodnotě a úzkému intervalu spolehlivosti však nebylo v rámci analýzy hodnocení míry nepřesnosti sníženo.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Domácí návštěvy během těhotenství a po porodu	**Bez domácích návštěv**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
47/158 (29,7 %)	51/157 (32,5 %)	RR 0,92 (0,69 až 1,23)	o 26 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 101 po hodnotu vyšší o 75)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
117/196 (59,7 %)	107/188 (56,9 %)	RR 1,05 (0,89 až 1,24)	o 28 více na 1000 (od hodnoty nižší o 63 po hodnotu vyšší o 137)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
101/195 (51,8 %)	80/184 (43,5 %)	RR 1,18 (0,96 až 1,46)	o 78 více na 1000 (od hodnoty nižší o 17 po hodnotu vyšší o 200)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
––	––	––	––	––	ZÁSADNÍ
––	––	––	––	––	VYSOKÁ
––	––	––	––	––	VYSOKÁ
––	––	––	––	––	VYSOKÁ
––	––	––	––	––	VYSOKÁ

7 | Výsledky nevykazovaly žádnou statistickou heterogenitu. Existuje nicméně množství potenciálních příčin klinické heterogenity, včetně rozdílů v typu realizátora domácích návštěv, frekvenci a délce návštěv a rozdílů v jejich náplni. Tyto podskupiny jsou dále zkoumány v rámci dalších analýz, nicméně vzhledem k nejistotě ohledně heterogenity bylo v rámci prováděné analýzy hodnocení inkonzistence sníženo.

MOTIVAČNÍ ROZHOVOR během těhotenství a po porodu u žen s adiktologickým problémem

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH RCT: CELKEM 2

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí (doba trvání)	Délka studie
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Prostředí specializované péče						
Winhusen 2008	USA	200 R 200 A v ITT 171 A v hodnoceném výběrovém souboru	<32 týdnů	Indikace k adiktologické léčbě prostřednictvím pracoviště Clinical Trial Network (CTN) na základě běžných screeningových postupů aplikovaných na pracovišti.	Ambulantní péče. Multicentrická studie realizovaná na čtyřech pracovištích CTN: všechny poskytují komplexní terapeutické programy specificky zaměřené na těhotné ženy zneužívající návykové látky	1 měsíc aktivní léčby; tříměsíční katamnéza
INTERVENCE POUZE PO SKONČENÍ TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Prostředí specializované péče						
Mullins 2004	USA	71 R	po porodu	Užívání drog v těhotenství přiznané matkou nebo pozitivní toxikologický screening při porodu	Ambulantní péče. Komplexní 12měsíční federální demonstrační projekt spočívající v poskytování bezplatných služeb pro ženy, které během těhotenství užívaly nelegální návykové látky.	2 měsíce

RCT | randomizovaná kontrolovaná studie
R | počet randomizovaných
A | počet zahrnutých do analýzy

Randomizované skupiny	Primární výstupy
Motivační terapie: tři individuální sezení založená na stručných motivačních technikách (Miller a Rollnick). Tři individuální sezení: první naplánováno při zařazení do studie (1,5–2 hod.) k navázání terapeutického vztahu; druhé a třetí proběhlo během dalšího měsíce (každé v délce 1 hod.). Jejich náplní bylo zhodnotit dosavadní pokrok a vypracovat plán dosažení změny. Kliničtí pracovníci absolvovali 20hodinové školení pod vedením odborníka na MI. **Obvyklá péče:** nad rámec obvyklé péče poskytované jako součást programu byly participantkám nabídnuta nejméně 3 individuální sezení s klinickým pracovníkem, včetně vstupního sezení. Nepoužívaly se při nich techniky motivačního rozhovoru.	MATKA Primární: 1. využívání terapie (poměr mezi absolvovanými hodinami terapie a počtem naplánovaných hodin) 2. počet týdnů, během nichž bylo absolvováno jedno terapeutické sezení 3. počet týdnů, po nichž participant předčasně ukončil terapii Sekundární: 1. užívání návykových látek a. sebeposouzení b. toxikologie moči 2. skóre připravenosti ke změně dle nástroje University of Rhode Island Change Assessment (URICA) DÍTĚ bez výstupů
Motivační rozhovor: tří individuální hodinová sezení naplánovaná při zařazení do studie, 1 týden po vstupu do studie a 2 měsíce po zařazení do studie. Bez manuálu. Terapeuti byli instruováni, aby uplatňovali strategie korespondující s fází změny, ve které se participant nachází. **Edukace:** při přijetí do péče participanti shlédli 30minutové edukační video na téma užívání návykových látek. O týden později participanti shlédli podobné video a 2 měsíce po přijetí proběhla u participantek v rámci case managementu doplňková 60minutová domácí návštěva.	MATKA 1. docházka na sezení tvořící součást studie 2. frekvence účasti na psychoterapeutických a adiktologických skupinách konaných v týdenních intervalech 3. negativita vzorků moči na všechny drogy DÍTĚ není relevantní

RIZIKO ZKRESLENÍ („BIAS“) U KAŽDÉ STUDIE ZAHRNUTÉ DO SROVNÁVACÍ ANALÝZY MOTIVAČNÍHO ROZHOVORU

	Náhodně generovaná sekvence – randomizace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Utajení alokace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Zaslepení studie na straně participantek i personálu (prováděcí zkreslení/ *performance bias*)	Zaslepení hodnocení cílových proměnných (detekční zkreslení/ *detection bias*)	Nedostatek dat k hodnocení cílových proměnných (úbytkové zkreslení/ *attrition bias*)	Selektivní uvádění informací *(reporting bias)*	Jiný typ zkreslení
Mullins 2004	?	?	−	?	−	?	+
Winhusen 2008	+	?	−	?	−	?	+

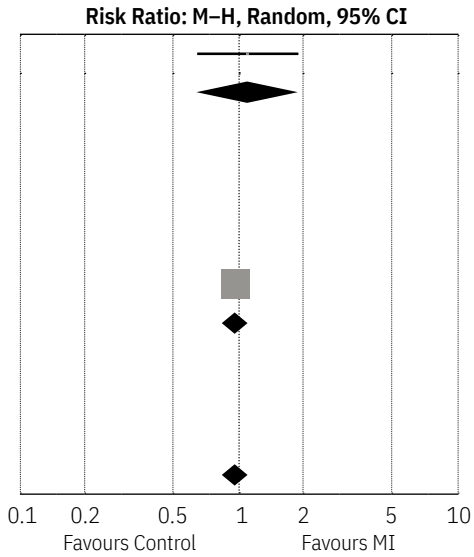
FOREST PLOTS – srovnávací analýza motivačního rozhovoru

2 Motivational Interviewing versus Any Control

2.1 Maternal retention in treatment

	MI		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
2.1.1 MI versus Education control (active treatment for two months)						
Mullins 2004	16	35	15	36	6.00%	1.10 [0.65, 1.86]
Subtotal (95% CI)		**35**		**36**	**6.00%**	**1.10 [0.65, 1.86]**
Total events	16		15			
Heterogenity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)						
2.1.2 MI versus TAU (active treatment for one month)						
Winhusen 2008	81	102	81	98	94.00%	0.96 [0.84, 1.10]
Subtotal (95% CI)		**102**		**98**	**94.00%**	**0.96 [0.84, 1.10]**
Total events	81		81			
Heterogenity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.58 (P = 0.56)						
Total (95% CI)		**137**		**134**	**100.00%**	**0.97 [0.85, 1.10]**
Total events	97		96			

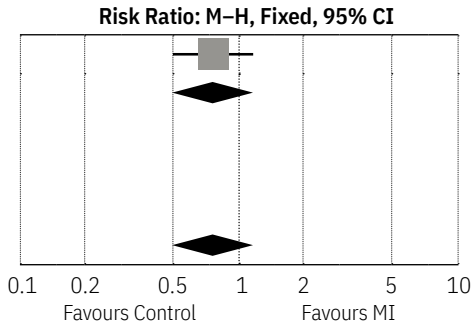
Heterogenity: Tau^2 = 0.00, Chi^2 = 0.27, df = 1 (P = 0.61); I^2 = 0%
Test for overall effect: Z = 0.48 (P = 0.63)
Test for subgroup differences: Chi^2 = 0.23, df = 1 (P = 0.63); I^2 = 0%



2.2 Frequency of attendance at study sessions in 1 week

	MI		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
2.2.1 MI versus Educational control						
Mullins 2004	17	35	23	36	100.00%	0.76 [0.50, 1.16]
Subtotal (95% CI)		**35**		**36**	**100.00%**	**0.76 [0.50, 1.16]**
Total events	17		23			
Heterogenity: Not applicable						
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)						
Total (95% CI)		**35**		**36**	**100.00%**	**0.76 [0.50, 1.16]**
Total events	17		23			

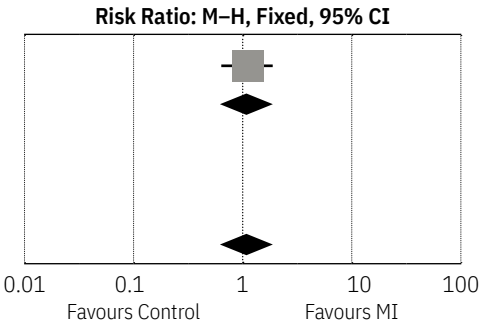
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.28 (P = 0.20)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.3 Frequency of attendance at study sessions in 8 week

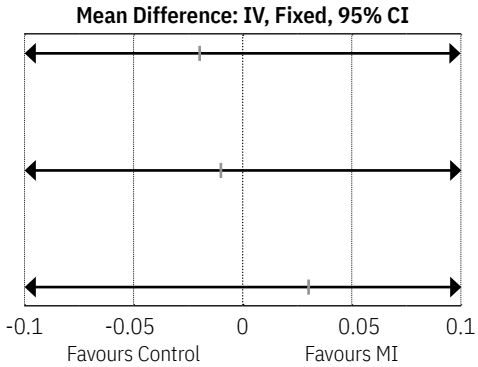
	MI		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
2.3.1 MI versus Educational control						
Mullins 2004	16	35	15	36	100.00%	1.10 [0.65, 1.86]
Subtotal (95% CI)		**35**		**36**	**100.00%**	**1.10 [0.65, 1.86]**
Total events	16		15			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)						
Total (95% CI)		**35**		**36**	**100.00%**	**1.10 [0.65, 1.86]**
Total events	16		15			

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.34 (P = 0.73)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.4 Group attendance ratio by study session attendance (MI versus Education Control only)

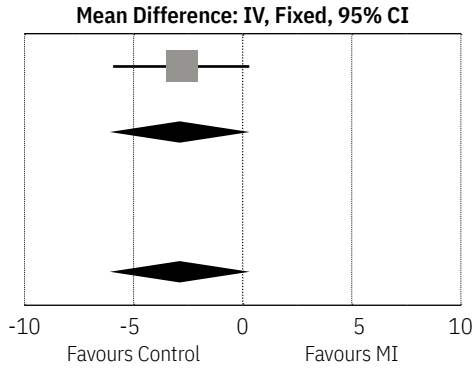
	MI			Control			Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**IV, Fixed, 95% CI**
2.4.1 Attended 1 study session							
Mullins 2004	0.27	0.33	35	0.29	0.24	36	-0.02 [-0.15, 0.11]
2.4.2 Attended 2 study sessions							
Mullins 2004	0.5	0.3	17	0.51	0.29	23	-0.01 [-0.20, 0.18]
2.4.3 Attended 3 study sessions							
Mullins 2004	0.67	0.26	16	0.64	0.31	15	0.03 [-0.17, 0.23]



2.5 Treatment utilization: Mean scheduled hours attended in 4 weeks

	MI			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
2.5.1 MI versus TAU								
Winhusen 2008	6.2	10.9	97	9	11.4	97	100.0%	-2.80 [-5.94, 0.34]
Subtotal (95% CI)			**97**			**97**	**100.0%**	**-2.80 [-5.94, 0.34]**
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.75 (P = 0.08)								
Total (95% CI)			**97**			**97**	**100.0%**	**-2.80 [-5.94, 0.34]**

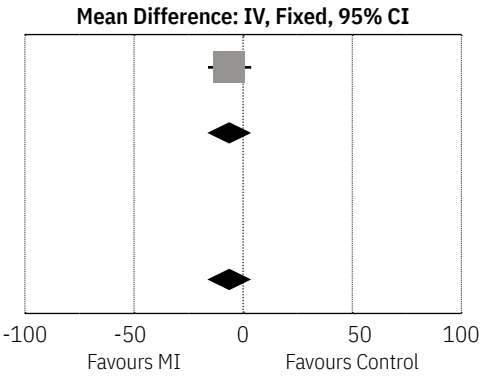
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.75 (P = 0.08)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.6 Days until treatment drop–out while pregannt

	MI			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
2.6.1 MI versus TAU								
Winhusen 2008	47.5	33.8	102	53.7	38	98	100.0%	-6.20 [-16.18, 3.78]
Subtotal (95% CI)			**102**			**98**	**100.0%**	**-6.20 [-16.18, 3.78]**
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)								
Total (95% CI)			**102**			**98**	**100.0%**	**-6.20 [-16.18, 3.78]**

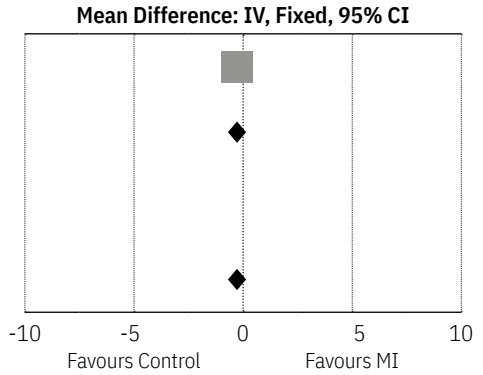
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.7 Number of weeks in which one treatment session was attended during first month

	MI			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
2.7.1 MI versus TAU								
Winhusen 2008	2.4	1.3	102	2.7	1.3	98	100.0%	-0.30 [-0.66, 0.06]
Subtotal (95% CI)			**102**			**98**	**100.0%**	**-0.30 [-0.66, 0.06]**
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.63 (P = 0.10)								
Total (95% CI)			**102**			**98**	**100.0%**	**-0.30 [-0.66, 0.06]**

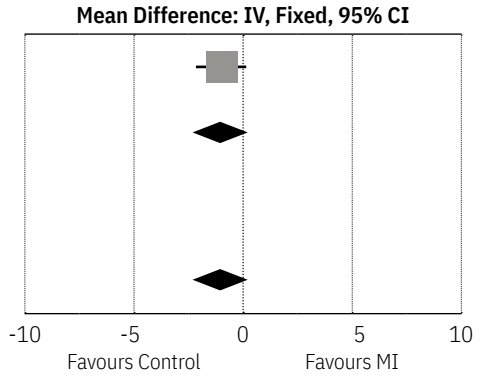
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.63 (P = 0.10)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.8 Number of weeks in which one treatment session was attended during three months follow-up

	MI			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
2.8.1 MI versus TAU								
Winhusen 2008	5	3.7	75	6	3.6	75	100.0%	-1.00 [-2.17, 0.17]
Subtotal (95% CI)			**75**			**75**	**100.0%**	**-1.00 [-2.17, 0.17]**
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)								
Total (95% CI)			**75**			**75**	**100.0%**	**-1.00 [-2.17, 0.17]**

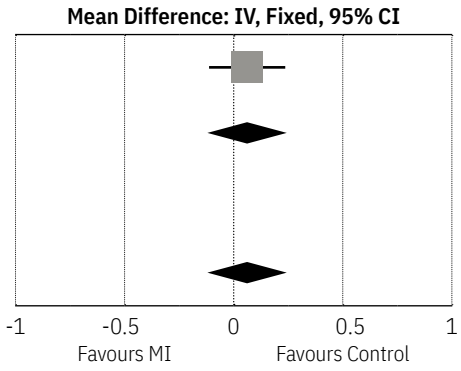
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.68 (P = 0.09)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.9 Mean proportion of negative urine screen at two months

	MI			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
2.9.1 MI versus Education control								
Mullins 2004	0.51	0.4	35	0.45	0.36	36	100.0%	0.06 [-0.12, 0.24]
Subtotal (95% CI)			**35**			**36**	**100.0%**	**0.06 [-0.12, 0.24]**
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 1.66 (P = 0.51)								
Total (95% CI)			**35**			**36**	**100.0%**	**0.06 [-0.12, 0.24]**

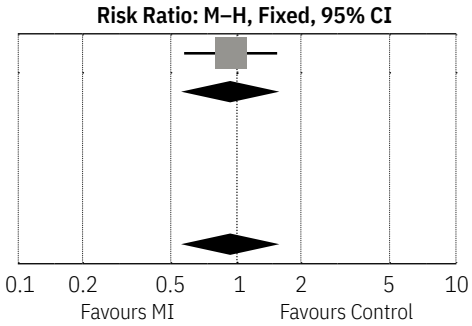
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.66 (P = 0.51)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.10 Proportion with positive urine toxicology in first month

	MI		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
2.10.1 MI vs TAU						
Winhusen 2008	22	85	24	87	100.0%	0.94 [0.57, 1.54]
Subtotal (95% CI)		**85**		**87**	**100.0%**	**0.94 [0.57, 1.54]**
Total events	22		24			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)						
Total (95% CI)		**85**		**87**	**100.0%**	**0.94 [0.57, 1.54]**
Total events	22		24			

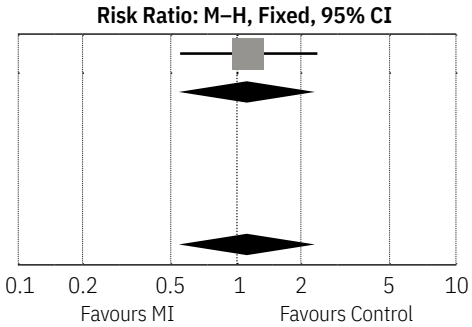
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.25 (P = 0.80)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.11 Proportion with positive urine toxicology at three months follow-up

	MI		Control			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
2.11.1 MI vs TAU						
Winhusen 2008	13	78	12	81	100.0%	1.13 [0.55, 2.31]
Subtotal (95% CI)		**78**		**81**	**100.0%**	**1.13 [0.55, 2.31]**
Total events	13		12			
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 0.32 (P = 0.75)						
Total (95% CI)		**78**		**81**	**100.0%**	**1.13 [0.55, 2.31]**
Total events	13		12			

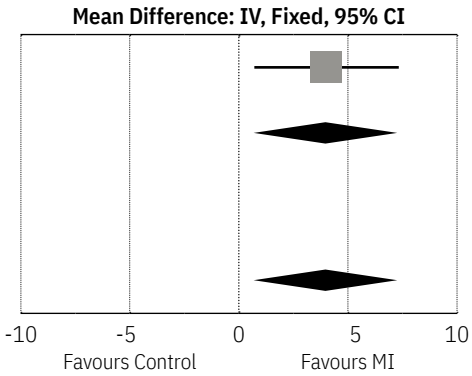
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.32 (P = 0.75)
Test for subgroup differences: Not applicable



2.12 Readiness to change – URICA scale: change from baseline to end of treatment

	MI			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
2.12.1 MI versus TAU								
Winhusen 2008	0.3	9.8	102	-3.7	13.7	98	100.0%	4.00 [0.69, 7.31]
Subtotal (95% CI)			**102**			**98**	**100.0%**	**4.00 [0.69, 7.31]**
Heterogenity: Not applicable Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)								
Total (95% CI)			**102**			**98**	**100.0%**	**4.00 [0.69, 7.31]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 2.37 (P = 0.02)
Test for subgroup differences: Not applicable



MOTIVAČNÍ ROZHOVOR V POROVNÁNÍ S NĚKTEROU ZE SROVNÁVANÝCH ALTERNATIV (OBVYKLÁ PÉČE NEBO EDUKACE) U TĚHOTNÝCH ŽEN NEBO ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLEMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Pacient nebo populace: těhotné ženy a ženy po porodu vykazující problematické užívání návykových látek
Prostředí: ambulantní péče v rámci programů specializované adiktologické léčby
Intervence: motivační rozhovor (MI)
Srovnání: některý z kontrolních souborů (obvyklá péče nebo edukace)

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko Některý z kontrolních souborů (obvyklá péče nebo edukace)	Odpovídající riziko Motivační rozhovor	Relativní účinek (95% CI)	Počet participantek (studií)	Kvalita důkazů (GRADE)	Poznámky
Výstupy						
Matčino setrvání v péči Katamnéza: 1-2 měsíce	**716 na 1000**	**695 na 1000** (609 až 788)	**RR 0,97** (0,85 až 1,1)	271 (2 studie)	NÍZKÁ [1,2]	
Matčino užívání návykových látek Průměr podílu negativních výsledků orientačních testů moči Katamnéza: 2 měsíce		Průměr míry matčina užívání návykových látek v intervenčních skupinách byl o 0,06 vyšší (od hodnoty nižší o 0,12 po hodnotu vyšší o 0,24)		71 (1 studie)	NÍZKÁ [3,4]	Ve studii Winhusen 2008 (N=200) se měřil podíl pozitivních testů moči po jednom a třech měsících. Nebyly zjištěny žádné statisticky významné rozdíly mezi skupinami přiřazenými k MI a obvyklé péči.
Porodní hmotnost dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno
Gestační věk (týden těhotenství) dítěte při porodu	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno
Dítě svěřené do péče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno
Vrozené vady u dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno
Obvod hlavy dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit		viz poznámka	neuvedeno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Riziko zkreslení: závažné. Vzhledem k nezaslepenosti obou studií existuje vysoké riziko prováděcího zkreslení. Z důvodu úbytku participantek v katamnéze lze rovněž předpokládat výskyt prováděcího zkreslení.
2 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná. Míra výskytu sledovaných jevů je nižší než 300.
3 | Riziko zkreslení: závažné. Vzhledem k nezaslepenosti studie existuje vysoké riziko prováděcího zkreslení. Z důvodu rozdílů v úbytku participantek v katamnéze mezi jednotlivými skupinami lze rovněž předpokládat výskyt prováděcího zkreslení.
4 | Nepřesnost: hodnocena jako velmi závažná. Jednalo se o velmi malý výběrový soubor.

Autoři: Nandi Siegfried, Nicolas Clark
Datum: 31. 7. 2013

OTÁZKA: MOTIVAČNÍ ROZHOVOR VERSUS NĚKTERÁ ZE SROVNÁVANÝCH ALTERNATIV (OBVYKLÁ PÉČE NEBO EDUKACE) U TĚHOTNÝCH ŽEN NEBO ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLÉMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Prostředí: ambulantní péče v rámci programů specializované adiktologické léčby
Bibliografie: Psychosociální intervence u těhotných žen nebo žen po porodu s problematickým užíváním návykových látek

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Matčino setrvání v péči (katamnéza: 1-2 měsíce)						
2	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [2]	žádné
Matčino užívání návykových látek, katamnéza 2 měsíce (průměr); hodnoceno na základě průměrného podílu negativních výsledků orientačních testů moči; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek						
1	randomizované studie	závažné [3]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [4]	žádné
Porodní hmotnost – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Gestační věk (týden těhotenství) dítěte při porodu – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Dítě svěřené do péče – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Vrozené vady u dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Obvod hlavy dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako závažné. Vzhledem k nezaslepenosti obou studií existuje vysoké riziko prováděcího zkreslení. Z důvodu úbytku participantek v katamnéze lze rovněž předpokládat výskyt prováděcího zkreslení.
2 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná. Hodnota míry výskytu sledovaného jevu (*event rate*) je nižší než 300.
3 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako závažné. Vzhledem k nezaslepenosti studie existuje vysoké riziko prováděcího zkreslení. Z důvodu rozdílů v úbytku participantek v katamnéze mezi jednotlivými skupinami lze rovněž předpokládat výskyt prováděcího zkreslení.
4 | Nepřesnost: hodnocena jako velmi závažná. Jednalo se o velmi malý výběrový soubor.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Motivační rozhovor	Některá ze srovnávaných alternativ (obvyklá péče nebo edukace)	Relativní (95% CI)	Absolutní		
97/137 (70,8 %)	96/134 (71,6 %)	RR 0,97 (0,85 až 1,1)	o 21 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 107 po hodnotu vyšší o 72)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
35	36	__	MD o 0,06 vyšší (o hodnotu nižší o 0,12 po hodnotu vyšší o 0,24)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__	__	ZÁSADNÍ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ

TERAPEUTICKÉ PRACOVIŠTĚ během těhotenství a po porodu u žen s adiktologickým problémem

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH RCT: CELKEM 1

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí (délka)	Délka studie
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Specializovaná léčebná prostředí						
Silverman 2001	USA	40	neuvedeno	Zařazení do metadonového programu a minimálně jeden vzorek moči pozitivní na kokain nebo opioidy během posledních 6 týdnů před screeningem	Ambulantní péče. Komplexní terapeutické programy specificky zaměřené na těhotné ženy zneužívající návykové látky	24 týdnů
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ A PO PORODU						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Specializovaná léčebná prostředí						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
INTERVENCE POUZE PO PORODU						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Specializovaná léčebná prostředí						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						

RCT | randomizovaná kontrolovaná studie
R | počet randomizovaných
A | počet zahrnutých do analýzy

Randomizované skupiny	Primární výstupy
Terapeutické pracoviště: plat je vázán na abstinenci, která je podmínkou vstupu na pracoviště. Participantky dostávaly základní plat ve formě poukázek podle plánu postupného zvyšování odměny. Žena obdržela poukázku v hodnotě 7 USD první den, kdy odevzdala negativní (na opioidy a kokain) vzorek moči a odpracovala tříhodinovou pracovní směnu. Hodnota poukázek se zvyšovala o 0,50 USD za každý následující úspěšně absolvovaný den, a to až do maximální výše 27 USD za den. Pokud participantka buď odevzdala pozitivní vzorek moči, nebo se v dohodnutý čas nedostavila na pracoviště, hodnota poukázky další den spadla na výchozích 7 USD. **Obvyklá péče:** participantkám se dostalo veškeré standardní péče dostupné v rámci komplexního programu léčby	MATKA 1. orientační test moči negativní na kokain i opioidy 2. setrvání v léčbě DÍTĚ bez výstupů

RIZIKO ZKRESLENÍ („BIAS“) U KAŽDÉ STUDIE ZAHRNUTÉ DO SROVNÁVACÍ ANALÝZY TERAPEUTICKÉHO PRACOVIŠTĚ

	Náhodně generovaná sekvence – randomizace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Utajení alokace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Zaslepení studie na straně participantek i personálu (prováděcí zkreslení/ *performance bias*)	Zaslepení hodnocení cílových proměnných (detekční zkreslení/ *detection bias*)	Nedostatek dat k hodnocení cílových proměnných (úbytkové zkreslení/ *attrition bias*)	Selektivní uvádění informací *(reporting bias)*	Jiný typ zkreslení
Silverman 2001	+	?	−	?	−	?	+

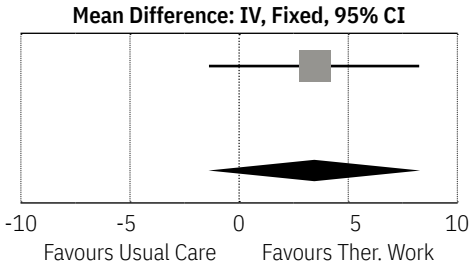
FOREST PLOTS – srovnávací analýza terapeutického pracoviště

1 Therapeutic place versus Usual Care

1.1 Treatment Retention: Mean weeks of treatment

	Experimental			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Silverman 2001	18.6	7.2	20	15.1	8.4	20	100.0%	3.50 [-1.35, 8.35]
Subtotal (95% CI)			**20**			**20**	**100.0%**	**3.50 [-1.35, 8.35]**

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.41 (P = 0.16)



1.2 Percentage of opiate-negative urine during 24 weeks of treatment (missing data assumed to be positive)

Study ID	Therapeutic Workplace Mean: SE	Usual Care Mean: SE	t(38)	P value
Silverman 2001	52:8	33:6	2.04	0.05

1.3 Percentage of cocaine-negative urine during 24 weeks of treatment (missing data assumed to be positive)

Study ID	Therapeutic Workplace Mean: SE	Usual Care Mean: SE	t(38)	P value
Silverman 2001	54:9	32:6	2.08	0.04

TERAPEUTICKÉ PRACOVIŠTĚ VERSUS OBVYKLÁ PÉČE U TĚHOTNÝCH ŽEN NEBO ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLEMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Pacient nebo populace: těhotné ženy vykazující problematické užívání návykových látek
Prostředí: prostředí specializované adiktologické léčby – ambulantní péče
Intervence: terapeutické pracoviště versus obvyklá péče

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Kontrolní soubor**	**Terapeutické pracoviště versus obvyklá péče**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Setrvání v péči Průměrný počet týdnů léčby Katamnéza: 24 týdnů		Průměrná míra matčina setrvání v péči v intervenčních skupinách byla o 3,5 vyšší (od hodnoty nižší o 1,35 po hodnotu vyšší o 8,35)		40 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2]	
Matčino užívání návykových látek Moč negativní na opioidy. Katamnéza: 24 týdnů	viz poznámka	viz poznámka		40 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,3]	Z hlediska negativity vzorků moči na opioidy vykazovalo terapeutické pracoviště statisticky významně lepší výsledky než obvyklá péče.
Matčino užívání návykových látek Moč negativní na kokain. Katamnéza: 24 týdnů	viz poznámka	viz poznámka		40 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,3]	Z hlediska negativity vzorků moči na kokain vykazovalo terapeutické pracoviště statisticky významně lepší výsledky než obvyklá péče.
Porodní hmotnost	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Gestační věk dítěte (týden těhotenství) při porodu	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Dítě svěřené do péče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Vrozené vady u dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Obvod hlavy dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Absence zaslepení může vést ke vzniku prováděcího zkreslení. Vzhledem k objektivnímu měření primárních výstupů – vzorky moči – je méně pravděpodobné detekční zkreslení. Vysoká míra úbytku participantek během realizace studie a rozdíly mezi skupinami vedly k vyhodnocení rizika zkreslení jako velmi závažného.
2 | Nepřesnost: hodnocena jako velmi závažná. Interval spolehlivosti je velmi široký a výběrový soubor velmi malý (N = 40).
3 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná. Data jsou prezentována formou t-testu a 95% intervaly spolehlivosti (CI) nejsou uvedeny, a tak z nich není možné dovodit míru nepřesnosti. Z velmi malého počtu participantek ve výběrovém souboru (N = 40) vyplývá pravděpodobnost nepřesnosti, přestože se jedná o vyhodnocování vzorků moči každého participanta za období 24 týdnů.

Autoři: Nandi Siegfried, Nicolas Clark
Datum: 31. 7. 2013

OTÁZKA: TERAPEUTICKÉ PRACOVIŠTĚ VERSUS OBVYKLÁ PÉČE U TĚHOTNÝCH ŽEN NEBO ŽEN PO PORODU, KTERÉ VYKAZUJÍ PROBLEMATICKÉ UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK

Prostředí: ambulantní péče v rámci programů specializované adiktologické léčby
Bibliografie: Psychosociální intervence u těhotných žen nebo žen po porodu s problematickým užíváním návykových látek

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Setrvání v péči (katamnéza: 24 týdnů; hodnoceno na základě průměrného počtu týdnů léčby; čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	velmi závažné[1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [2]	žádné
Matčino užívání návykových látek (katamnéza: 24 týdnů; hodnoceno na základě negativity moči na opioidy; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	velmi závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Matčino užívání návykových látek (katamnéza: 24 týdnů; hodnoceno na základě negativity moči na kokain; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	velmi závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Porodní hmotnost – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Gestační věk dítěte (týden těhotenství) při porodu – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Dítě svěřené do péče – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Vrozené vady u dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Obvod hlavy dítěte – nehodnoceno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako velmi závažné. Absence zaslepení může vést ke vzniku prováděcího zkreslení. Vzhledem k objektivnímu měření primárních výstupů – vzorky moči – je méně pravděpodobné detekční zkreslení. Vysoká míra úbytku participantek během realizace studie a rozdíly mezi skupinami vedly k vyhodnocení rizika zkreslení jako velmi závažného.
2 | Nepřesnost: hodnocena jako velmi závažná. Interval spolehlivosti je velmi široký a výběrový soubor velmi malý (N = 40).
3 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná. Data jsou prezentována formou t-testu a 95% intervaly spolehlivosti (CI) nejsou uvedeny, a tak z nich není možné dovodit míru nepřesnosti. Z velmi malého počtu participantek ve výběrovém souboru (N = 40) vyplývá pravděpodobnost nepřesnosti, přestože se jedná o vyhodnocování vzorků moči každého participanta za období 24 týdnů.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Terapeutické pracoviště versus obvyklá péče	Kontrolní soubor	Relativní (95% CI)	Absolutní		
20	20	__	MD o 3,5 vyšší (od hodnoty nižší o 1,35 po hodnotu vyšší o 8,35)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
20	20	__	MD o 23 % nižší (p=0,05)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
20	20	__	MD o 26 % nižší (p=0,04)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ
__	__	__	__	__	VYSOKÁ

PROFIL DŮKAZŮ 3: DETOXIFIKAČNÍ A ODVYKACÍ PROGRAMY ZAMĚŘENÉ NA ZÁVISLOSTI NA ALKOHOLU A DALŠÍCH NÁVYKOVÝCH LÁTKÁCH V TĚHOTENSTVÍ

Klinická otázka:

Mají u těhotných žen se závislostí na alkoholu nebo jiných návykových látkách detoxifikace nebo odvykací programy příznivější dopad na sledované parametry (výstupy) matky, plodu i narozeného dítěte než běžná péče, substituční léčba (v případě opioidů) nebo jiné způsoby detoxifikace?

Kritéria výběru pro systematický přehled:

Design studie: RCT

Populace: těhotné ženy se závislostí na alkoholu nebo jiných návykových látkách

Intervence: detoxifikace, lůžková nebo ambulantní

Porovnávaná alternativa: bez detoxifikace, pozdější detoxifikace, postupná detoxifikace, substituční (udržovací) léčba (v případě opioidů), obvyklá péče

Výstupy: členové pracovní skupiny pro vypracování doporučených postupů zvolili následující výstupy:

VÝSTUPY: ČLENOVÉ PRACOVNÍ SKUPINY PRO VYPRACOVÁNÍ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ ZVOLILI NÁSLEDUJÍCÍ VÝSTUPY:

Výstup	Důležitost (0–9)
Matka: užívání návykových látek	8,11
Matka: odvykací stav	8,00
Matka: setrvání v adiktologické léčbě	8,00
Dítě: novorozenecký abstinenční syndrom	7,56
Dítě: týden těhotenství při porodu	7,11
Dítě: porodní hmotnost	7,00
Dítě: spontánní potrat	6,78

VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ

Detoxifikační a odvykací programy zaměřené na závislosti na alkoholu a dalších návykových látkách v těhotenství.

K tomuto důkaznímu profilu nebyly v rámci systematického prohledávání databází nalezeny žádné randomizované kontrolované studie. Profil dle metodiky GRADE tak byl zpracován na základě kvalitativní analýzy dostupné literatury.

Souhrn důkazů:
Lze konstatovat, že odvykací syndrom vyžadující farmakologickou léčbu v těhotenství se vyskytuje ve spojitosti s třemi látkami: benzodiazepiny, alkoholem a opioidy. Odvykací syndrom související s vysazením jiných látek (např. psychostimulantů) se nepovažuje za natolik závažný, aby opodstatňoval rutinní nasazení psychofarmak. V případě těhotných žen, jejichž odvykací stav byl úspěšné zvládnut pomocí medikace, nebyl během detoxifikace zaznamenán fetální distres, ani zvýšené riziko úmrtí plodu nebo předčasného porodu (Dashe et al., 1998). Povaha a rozsah odvykacího stavu plodu při expozici opioidům nebo jiným látkám jsou do značné míry neznámé, protože doposud nebyly vyvinuty žádné metody, jejichž prostřednictvím by bylo možné přímo měřit intenzitu takového odvykací stavu, a není také k dispozici dostatek informací, na jejichž základě by bylo možné odlišit účinky fetálního odvykacího stavu od fetotoxicity.

Benzodiazepiny
Medicínsky asistované odvykání od benzodiazepinů typicky spočívá v režimu postupného odnímání látky. Cílem je dosáhnout toho, aby žena v době porodu, resp. později v poporodním období od benzodiazepinů zcela abstinovala. Odvykání od benzodiazepinů se typicky řeší přechodem na dlouhodobě působící benzodiazepiny (např. diazepam) následovaným postupným snižováním dávkování s cílem dosáhnout abstinence od benzodiazepinů v době porodu, v optimálním případě ještě dříve, aniž by u těhotné ženy propukly výraznější abstinenční příznaky. Ačkoli neexistují žádná spolehlivá data o relativní úspěšnosti nebo neúspěšnosti takového přístupu u těhotných žen, obecně se má za to, že k relapsu dochází často, zejména pokud je vysazování příliš rychlé, resp. uskuteční se během krátké doby.[P]

Alkohol
Při medicínsky asistovaném odvykání od alkoholu u těhotných žen se jako primární farmakoterapie obvykle využívá nějaký benzodiazepin, často diazepam. Nejsou k dispozici spolehlivá data o výsledcích detoxifikace, pokud jde o její provedení v různých trimestrech.[Q]

P | V praxi se take ukazuje, že jde často o „méně zjevnou“ populaci žen, které nadužívání benzodiazepinů popírají či přiznávají později, a čas k vysazení před porodem je pak krátký. Často jde o zneužívání z legálních zdrojů.

Q | V ČR není u značné části žen nadužívání alkoholu zachyceno ani během těhotenství, ale ani v průběhu porodu. Zároveň jsou v ČR intervence ze strany OSPODu, hlášení ohrožení bezpečnosti dítěte apod. u matek s alkoholovou závislostí řešeny výrazně později (v předškolním či školním věku dítěte) než u dětí matek závislých na nealkoholových látkách. Důvodem je tolerance a podcenění alkoholu ze strany okolí i odborné veřejnosti. V ČR je značná tendence podceňovat riziko konzumace alkoholu v průběhu těhotenství oproti nelegálním drogám – s tím pak bývá spojena také malá vypovídající hodnota dotazování rodičky na užívání alkoholu.

Opioidy

Medicínsky asistované odvykání od opioidů obvykle spočívá v postupném snižování dávek metadonu po dobu 3 až 14 dnů. Odvykací stav u opioidů se zpravidla řeší podáváním stále nižších dávek metadonu. Bezpečnostní profil metadonu je sice dobře znám, ale není jednoznačný, ani definitivní. Bylo zjištěno, že z hlediska setrvání v léčbě a míry užívání heroinu vykazuje farmakoterapeutická substituce na bázi metadonu lepší výsledky než detoxifikace (Mattick, Breen, Kimber, & Davoli, 2009). Bylo rovněž zjištěno, že udržovací farmakoterapie na bázi metadonu u těhotných žen vykazuje lepší výsledky než detoxifikace, pokud jde o setrvání v léčbě, větší počet absolvovaných předporodních kontrol a větší počet porodů podstoupených v nemocnici, která je součástí programu (Jones et al., 2008).

Přes existenci množství dat o neúspěšných případech medicínsky asistovaného odvykání od opioidů je k dispozici jen málo dat vztahujících se konkrétně k jednotlivým trimestrům.

Pozitiva a negativa

Pozitiva	• Těhotenství představuje jedinečnou příležitost, jak ženám pomoci omezit a ideálně zcela eliminovat užívání alkoholu a/nebo nelegálních návykových látek (Chang et al., 2000) • V závislosti na užívané látce je medicínsky asistované odvykání, jehož výsledkem je následná trvalá abstinence od návykových látek, považováno za účinnější než obvyklá péče, pokud jde o: – snížení míry škodlivého užívání – omezení rizika pro plod – vyšší porodní hmotnost – zlepšení celkového zdravotního stavu těhotné ženy – zlepšení psychické pohody matky – menší riziko fetotoxicity – lepší perinatální výsledky (např. nižší míra předčasných porodů, celkově vyšší porodní hmotnost, menší počet novorozenců s nízkou porodní hmotností apod.) – snížení míry vrozených vad nebo anomálií, kdy z metaanalýzy autorů Enato et al. (2011) vyplývá, že benzodiazepiny nijak nesouvisejí s vyšším rizikem závažných vrozených abnormalit. Na druhou stranu dlouhodobější dopad benzodiazepinů na děti, které jim byly vystaveny, není dostatečně prozkoumán. • Zlepšení celkového zdravotního stavu těhotné ženy • Zlepšení psychické pohody matky • Kratší hospitalizace, nižší maximální skóry novorozeneckého abstinenčního syndromu a menší pravděpodobnost nutnosti řešit odvykací stav u novorozených dětí matek, které úspěšně absolvovaly medicínsky asistovanou odvykací kúru, v porovnání s novorozenci, u jejichž matek tato intervence úspěšně neproběhla (Stewart, 2013) • V porovnání s metadonovou substitucí se medicínsky asistovaná odvykací kúra pojí s významně nižší průměrnou hodnotou maximálního skóru NAS, významně nižší průměrnou hodnotou množství morfinu k léčbě NAS, významně nižším počtem dní podávání medikace na NAS a významně nižším počtem dní hospitalizace, v porovnání s buprenorfinem je pak asociována s významně nižším průměrným množstvím morfinu potřebného k léčbě NAS a významně nižším počtem dní farmakologické léčby NAS (Lund et al., 2012)
Negativa	• Úspěšnost medicínsky asistovaného odvykání během těhotenství se obecně považuje za malou; odhady neúspěšného výsledku se pohybují od 41 % (Dashe et al., 1998) po 96 % (např., Luty et al., 2003). Přesnější odhady míry neúspěšnosti se stanovují obtížně, protože někteří autoři definují neúspěšnost jako nedokončení detoxifikace, zatímco jiní ji definují jako návrat k užívání návykových látek. Neúspěšnost odvykací kúry se pojí s řadou negativních dopadů, mezi něž patří zvýšená míra fetální expozice návykovým látkám a dalším rizikovým chováním matky, horší dodržování režimu porodnické péče a horší porodní parametry novorozence (Jones et al., 2008; souhrnně v práci Kaltenbach et al., 1998). • vysoké riziko relapsu užívání opioidů po detoxifikaci od opioidů (viz výše) • vysoké riziko relapsu užívání benzodiazepinů po detoxifikaci • často stresující krátkodobé symptomy spojené s omezením nebo eliminací užívání alkoholu nebo jiných návykových látek • nedostatečný rozvoj dovedností zvládání zátěžových situací • zvýšené riziko fetálního stresu (dle konkrétní látky) • zvýšené riziko fetální morbidity nebo mortality, včetně samovolných potratů a narození mrtvého dítěte • možný rozvoj deprese nebo úzkosti následkem eliminace nebo omezení konzumace alkoholu nebo nelegálních návykových látek • možné riziko přechodu z jedné látky na jinou • narušení vztahů/ztráta zaměstnání

Hodnotové postoje a preference

Pro:

Těhotné ženy	• vyšší míra osobního kontaktu a podpory • příležitost k dosažení abstinence • víra ve zdravotní prospěch pro dítě • víra v pozitivní reakci ze strany rodiny/společnosti
Zdravotníci	• příležitost pro intervenci a pomoc při dosažení abstinence • příležitost k ochraně zdraví plodu
Komunita	• možné snížení kriminality v komunitě • možné snížení rizika přenosu pohlavně přenosných infekcí v komunitě • možnost kladných reakcí ze strany některých poskytovatelů zdravotní péče, partnera, rodiny a kolegů

Proti:

Těhotné ženy	• obavy ze stigmatizace kvůli potřebě detoxifikace nebo kvůli odmítnutí detoxifikace ve prospěch farmakologické udržovací terapie (vnímáno jako „slabá vůle“) • odmítavý postoj, pocit nátlaku • obavy z negativní reakce ze strany partnera, rodiny a kolegů
Zdravotníci	• neochota vynaložit potřebný čas a prostředky • nedůvěra ve vhodnost, resp. efektivitu tohoto typu léčby
Komunita	• neochota vynaložit prostředky na detoxifikační programy • nedůvěra v její účinnost • možný negativní postoj partnera/rodiny/zaměstnavatele k času a energii věnované detoxifikaci

Náklady a proveditelnost

Náklady	• nutností jsou kvalifikovaní pracovníci a udržitelnost detoxifikačního programu • finanční dopady zajištění péče o další děti pacientky, zameškaná práce apod.
Proveditelnost (včetně ekonomických dopadů)	• pro ženy nepraktické • není pravděpodobné, že by byl absolvováním detoxifikace splněn nějaký jiný cíl než abstinence

LITERATURA

Chang G., Carroll K. M., Behr H. M., et al. Improving treatment outcome in pregnant opiate-dependent women. *J Subst Abuse Treat* 1992;9:327-30.

Dashe J. S., Jackson G. L., Olscher D. A., et al. Opioid detoxification in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1998;92:854-8.

Enato E., Moretti M., Koren G. The fetal safety of benzodiazepines: an updated meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33:46-8.

Jones H. E., O‘Grady K. E., Malfi D., et al. Methadone maintenance vs. methadone taper during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Am J Addict* 2008;17:372- 86.

Kaltenbach K., Finnegan L. Prevention and treatment issues for pregnant cocaine-dependent women and their infants. *Ann N Y Acad Sci* 1998;846:329-34.

Lund I. O., Fitzsimons H., Tuten M., et al. Comparing methadone and buprenorphine maintenance with methadone-assisted withdrawal for the treatment of opioid dependence during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Subst Abuse Rehab* 2012;3 (Supplement 1):17-25.

Luty J., Nikolaou V., Bearn J. Is opiate detoxification unsafe in pregnancy? *J Subst Abuse Treat* 2003;24:363-7.

Mattick R. P., Breen C., Kimber J., et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD002209.

Stewart R. D., Nelson D. B., Adhikari E. H., et al. The obstetrical and neonatal impact of maternal opioid detoxification in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2013;209:267 e1-5.

NÁVRH DOPORUČENÍ:

- Těhotné ženy se závislostí na alkoholu, stimulantech amfetaminového typu, kokainu, konopí, těkavých látkách (všem kromě opioidů a benzodiazepinů) je třeba upozornit a vyzvat, aby přestaly alkohol nebo jiné návykové látky užívat, a poskytnout jim příležitost, aby tak mohly učinit bezpečně a s podporou, a to jak v zájmu svého vlastního zdraví, tak v zájmu snížení možnosti poškození plodu.

- Těhotné ženy se závislostí na opioidech je třeba vyzvat, aby spíše využily možnost udržovací léčby na bázi opioidových agonistů (např. metadonu nebo buprenorfinu), než aby se pokoušely o detoxifikaci od opioidů.

- Těhotné pacientky s poruchou spojenou s užíváním benzodiazepinů je třeba převést na benzodiazepiny s dlouhodobým účinkem (např. diazepam) a postupně jim snižovat dávky, aby již v době porodu pokud možno žádné benzodiazepiny nebraly. Nedílnou součástí jakéhokoli postupu založeného na snižování dávek by měla být psychosociální terapie.

- Těhotné ženy, které si přejí podstoupit detoxifikaci od návykových látek, je třeba vyzvat, aby takovou odvykací kúru absolvovaly v lůžkovém nebo nemocničním zařízení, neboť se tím zvýší šance na její úspěšnou realizaci a bude také možné monitorovat zdraví plodu.

- Zdravotní stav plodu je třeba během detoxifikace kontrolovat na základě monitorování srdeční činnosti a pohybů plodu. Při výskytu jakýchkoli známek fetálního distresu souvisejícího s detoxifikací je třeba mírnit intenzitu odvykacího stavu podáváním medikace a odvykací proces je třeba zpomalit nebo dočasně pozastavit.[R]

- Abstinenční příznaky při odnětí alkoholu je třeba mírnit pomocí dlouhodobě působících benzodiazepinů titrovaných podle závažnosti odvykacího stavu.

- U těhotných žen by detoxifikace od stimulantů (včetně kokainu), konopí a těkavých látek neměla být rutinně podporována psychofarmaky. Jejich použití by se mělo omezovat pouze na případný výskyt specifických symptomů.

- Vzhledem k vysokému riziku relapsu u závislosti na opioidech je třeba detoxifikaci od opioidů doporučovat pouze u pečlivě vybraných pacientek. Těhotným ženám, které se informovaně rozhodnou s užíváním opioidů přestat, by mělo být odvykání usnadněno postupným upravováním dávek opioidů v rámci ambulantní péče anebo rychlejším snižováním dávek při hospitalizaci v rezidenčním léčebném zařízení.

R | V systému ČR bude nutná spolupráce s detoxifikačním zařízením a s gynekologem (monitorování plodu).

FINÁLNÍ DOPORUČENÍ

DOPORUČENÍ 4

Poskytovatelé zdravotní péče by měli při první příležitosti vyzvat těhotnou ženu, která je závislá na alkoholu nebo jiných drogách, aby tyto látky přestala užívat a dle potřeby či situace ji nabídnout nebo poslat na medicínsky supervidovanou detoxifikaci.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Těhotným ženám závislým na alkoholu a drogách, které souhlasí s absolvováním detoxifikace, by měla být v případě medicínské indikace nabídnuta asistovaná odvykací kúra v lůžkovém nebo nemocničním zařízení.

- Detoxifikaci lze podstoupit v jakékoli fázi těhotenství. V žádné fázi by se však neměli k urychlení detoxifikačního procesu používat antagonisté (např. naloxon nebo naltrexon, v případě odvykání od opioidů).

- Během detoxifikace je třeba terapeutický postup modifikovat tak, aby bylo stejnou měrou zohledňováno zdraví matky i plodu.

- Výjimku z tohoto doporučení tvoří závislost na opioidech a benzodiazepinech, která je předmětem doporučení 5, resp. 6.

- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení bude označeno jako „silné“, a to i přes velmi nízkou kvalitu důkazů o efektivitě této zdravotnické intervence, protože evidentní průkaznost negativního dopadu matčina přetrvávajícího užívání návykových látek na plod a pozitivní dopad vysazení alkoholu a/nebo jiných návykových látek pod lékařským dohledem na matku i plod silně převažuje nad jakýmikoli potenciálními negativy.

DOPORUČENÍ 5

Těhotným ženám závislým na opioidech je třeba raději doporučit opioidovou udržovací léčbu ve všech případech, kdy je tato forma terapie k dispozici, než se rozhodnout pro detoxifikaci od opioidů.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Opioidovou udržovací léčbou se v tomto kontextu míní udržovací léčba založená na podávání buď buprenorfinu, nebo metadonu.
- Těhotné pacientky se závislostí na opioidech, které si přejí podstoupit detoxifikaci, je třeba upozornit, že k relapsu k užívání opioidů dochází po prodělání medicínsky asistované detoxifikace častěji než při absolvování opioidové udržovací léčby.
- Medicínsky asistované odvykání od opioidů je třeba podstupovat pouze v lůžkovém zařízení za postupného snižování dávek metadonu nebo buprenorfinu. Možnost lůžkové péče je také třeba zvážit pro zahájení a optimalizaci udržovací terapie.
- Nedílnou součástí takové léčby by měla být psychosociální terapie.
- Těhotným ženám, kterým se nepodaří úspěšně absolvovat medicínsky asistovanou odvykací kúru, je třeba nabídnout farmakoterapii na bázi opioidních agonistů.
- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení bude označeno za „silné“, navzdory nízké kvalitě důkazů o efektivitě pocházejících z randomizovaných kontrolovaných studií. Důvodem je prokázaná vysoká míra relapsu užívání opioidů po absolvované detoxifikaci a katastrofální riziko újmy pro matku i plod v důsledku neúspěšné detoxifikace v porovnání s velmi nízkým rizikem negativních dopadů opioidové udržovací léčby.

DOPORUČENÍ 6

Těhotným ženám se závislostí na benzodiazepinech by se měly postupně snižovat dávky za využití dlouhodobě působících benzodiazepinů.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Dlouhodobě působící benzodiazepiny by se měly používat pouze po dobu, která by neměla být delší, než je z medicínského hlediska nezbytně nutné k zvládnutí odvykacího stavu při odnětí benzodiazepinů.
- Po celou dobu odvykání od benzodiazepinů je třeba nabízet psychosociální intervence.
- Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen závislých na benzodiazepinech je třeba zvažovat možnost lůžkové péče.
- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení bude označeno jako „silné“, navzdory velmi nízké kvalitě důkazů o efektivitě, protože přetrvávající užívání benzodiazepinu v těhotenství se pojí s významným rizikem újmy. Náhlé vysazení benzodiazepinů může současně způsobit těžký odvykací syndrom, včetně křečí a psychózy. Vzhledem k tomu je postupné snižování dávek jedinou schůdnou alternativou. Z bohatých klinických zkušeností vyplývá, že tento postup je proveditelný a bezpečný. Členové GDG se tudíž shodli, že pozitiva postupného snižování dávek převažují nad negativy jak pokračujícího užívání, tak náhlého vysazení látky.

DOPORUČENÍ 7

Těhotným ženám, u nichž se po vysazení alkoholu rozvinou odvykací symptomy, je třeba krátkodobě podávat dlouhodobě působící benzodiazepiny.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Zvládání odvykacího stavu u alkoholu obvykle zahrnuje podávání tiaminu.
- Pomůckou při zvládání odvykacího stavu při odnětí alkoholu může být některý z nástrojů sloužících k měření závažnosti odvykacího syndromu při závislosti na alkoholu, např. škála CIWA-Ar.

- Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen závislých na alkoholu je třeba zvážit možnost lůžkové péče.

- Abstinenční syndrom při závislosti na alkoholu může být závažný a život ohrožující stav provázený křečemi a deliriem. U jiných populací než těhotných žen se při odvykacím stavu v důsledku odnětí alkoholu osvědčily při předcházení křečím a deliriu dlouhodobě působící benzodiazepiny. Vzhledem k závažnému průběhu odvykacího stavu při závislosti na alkoholu a absenci významnějších negativních dopadů užívání krátkodobě působících benzodiazepinů a vědeckých důkazů hovořících ve prospěch využívání benzodiazepinů při zvládání odvykacího stavu při odnětí alkoholu v obecné populaci se členové GDG rozhodli, že toto doporučení by mělo být označeno jako „silné“, navzdory nízké kvalitě důkazů ve vztahu k těhotným ženám.

DOPORUČENÍ 8

Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen se závislostí na stimulantech lze mírnit příznaky psychiatrických poruch psychofarmaky, ale jejich podávání není rutinně vyžadováno.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- S výjimkou řešení akutní intoxikace se při zvládání odvykacího stavu souvisejícího se závislostí na stimulantech amfetaminového typu (ATS) nebo závislostí na kokainu u těhotných žen nepodávají psychofarmaka jako součást primárního způsobu léčby. Neexistují žádné důkazy o tom, že by medicínsky asistované odvykání těhotným ženám s těmito typy poruch prospělo.

- Při zvládání odvykacího stavu u těhotných žen závislých na stimulantech je třeba zvážit možnost lůžkové péče.

- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení bude označeno jako „silné“, navzdory velmi nízké kvalitě důkazů o efektivitě, protože z dosavadního výzkumu vyplývá, že přetrvávající užívání stimulantů má silně negativní dopad na matku i plod. Velmi nízká jsou rizika vhodných krátkodobě působících neteratogenních léčiv podávaných v těhotenství po omezenou dobu na zmírnění příznaků, které pro pacientku představují zvýšenou psychickou zátěž. Potenciální pozitiva tohoto přístupu tak značně převažují nad negativy psychofarmakologické léčby symptomů, je-li nutné k ní během odvykacího stavu u závislosti na psychostimulantech přistoupit.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ROZHODOVÁNÍ O TYPU DOPORUČENÍ (DOPORUČENÍ 4–8):

Faktor	Rozhodnutí
Existují důkazy vysoké nebo střední kvality? Čím vyšší kvalita důkazů, tím vyšší síla doporučení.	Ne
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy na jedné straně a negativy a možnou újmou na straně druhé? Převažují v případě kladného doporučení (doporučení konkrétního postupu) pozitiva nad negativy? Převažují v případě záporného doporučení (doporučení vyhnout se určitému postupu) negativa nad pozitivy?	Ano
Vypovídají předpokládané hodnotové postoje a preference jednoznačně ve prospěch daného doporučení?	Ano
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy a vynakládanými prostředky? Panuje v případě kladného doporučení (doporučuje se postupovat určitým způsobem) jistota, že pozitiva odpovídají nákladům na vynaložené prostředky? Panuje v případě záporného doporučení (doporučuje se určitým způsobem nepostupovat) jistota, že náklady na vynaložené prostředky nejsou úměrné dosaženému přínosu?	Ano

Mezery ve výzkumu

- Jaký režim postupného snižování dávek benzodiazepinů je nejúčinnější u konkrétních typů pacientů?

- Jaká farmaka jsou pro matku a plod nejbezpečnější a nejúčinnější při odvykacím stavu z odnětí alkoholu?

- Jaká intenzita monitorování plodu je potřeba k zajištění relativní bezpečnosti detoxifikace během těhotenství?

- Jaké posuzovací nástroje jsou nejlepší k měření intenzity odvykacího stavu u těhotných žen?

- Jak nejlépe u těhotných žen zvládat odvykací stav při odnětí kokainu, konopí, amfetaminu, alkoholu nebo inhalantů?

PROFIL DŮKAZŮ 4: FARMAKOTERAPIE (SUBSTITUCE A PREVENCE RELAPSU) PŘI ZÁVISLOSTI NA ALKOHOLU A JINÝCH NÁVYKOVÝCH LÁTKÁCH V TĚHOTENSTVÍ

Klinická otázka:

Má u těhotných žen závislých na alkoholu nebo jiných návykových látkách farmakologická léčba (ať už obnášející substituční terapii, nebo prevenci relapsu) příznivější dopad na sledované parametry (výstupy) matky, plodu i narozeného dítěte než absence farmakologické léčby nebo jiná forma farmakoterapie?

Kritéria výběru studií pro systematický přehled:

Design studie: RCT

Populace: těhotné ženy závislé na alkoholu nebo jiných návykových látkách

Intervence: jakákoli farmakoterapie užívaná při udržovací léčbě založené na podávání agonistů (např. metadonu nebo buprenorfinu u závislosti na opioidech) nebo v rámci prevence relapsu (např. naltrexon u závislosti na opioidech nebo alkoholu).

Porovnávaná alternativa: bez farmakoterapie nebo jiná forma farmakoterapie

VÝSTUPY: SLEDOVÁNY BYLY NÁSLEDUJÍCÍ VÝSTUPY:

Výstup	Důležitost (0–9)
Matka: užívání návykových látek	8,11
Matka: míra intenzity odvykacího stavu	8,00
Matka: setrvání v adiktologické léčbě	8,00
Dítě: novorozenecký abstinenční syndrom	7,56
Dítě: týden těhotenství při porodu	7,11
Dítě: porodní hmotnost	7,00
Dítě: spontánní potrat	6,78

VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ

Farmakoterapie (substituce a prevence relapsu) při závislosti na alkoholu a jiných návykových látkách v těhotenství.

Souhrn důkazů:

- Siegfried a Clark (2013) realizovali systematické přehledy různých forem psychofarmakologické léčby u těhotných žen s poruchou spojenou s užíváním návykových látek: metadon versus buprenorfin a jednu studii porovnávající metadonovou udržovací léčbu s podáváním morfinu s pomalým uvolňováním. Podrobnější informace viz tabulky GRADE a souhrnné tabulky s jednotlivými zjištěními (níže). Byla prokázána úspěšnost farmakoterapie při léčbě poruch spojených s užíváním opioidů. Metadon i buprenorfin vykazují srovnatelnou účinnost. U metadonu jsou pozorovány lepší výsledky z hlediska udržení matky v léčbě. Buprenorfin se pojí s řadou příznivých výstupů z hlediska novorozence, konkrétně s vyšší porodní hmotností, menší mírou nedonošenosti a pravděpodobně také s nižší intenzitou NAS. Není k dispozici dostatek dat o bezpečnosti a účinnosti podávání přípravků kombinujících buprenorfin s naloxonem v těhotenství.
- Z dosavadních poznatků vyplývá, že farmakoterapie doplněná o psychosociální intervence vykazuje lepší výsledky než farmakoterapie samotná (Amato et al., 2011).
- Nebyly nalezeny žádné studie zkoumající užívání medikace k předcházení relapsu u závislosti na alkoholu v těhotenství (acamprosat, disulfiram, nalmefen, naltrexon).
- Nebyly dohledány žádné RCT, které by se zabývaly užíváním naltrexonu k předcházení relapsu užívání opioidů v těhotenství.
- Nebyly nalezeny žádné studie zkoumající aplikaci substituční léčby u závislosti na benzodiazepinech v těhotenství.

Pozitiva a negativa

Pozitiva	• Těhotenství představuje jedinečnou příležitost, jak ženám pomoci omezit a ideálně zcela eliminovat užívání alkoholu a/nebo nelegálních návykových látek • Ačkoli je tato oblast vzhledem k předchozímu vylučování žen z farmakoterapeutických studií mimořádně málo prozkoumána a záležet bude také na užívané látce, farmakoterapeutické intervence (zejména léčba na bázi opioidních agonistů u závislosti na opioidech) se považují za účinnější než obvyklá péče (např. Rayburn & Bogenschutz, 2004), pokud jde o: – snížení míry škodlivého užívání – omezení rizika pro plod – vyšší porodní hmotnost – vyšší míru zachycení případů škodlivého užívání a zprostředkování příslušné odborné péče – zlepšení celkového zdravotního stavu těhotné ženy – zlepšení psychické pohody matky – menší riziko fetotoxicity – lepší perinatální výsledky (např. nižší míra předčasných porodů, celkově vyšší porodní hmotnost, menší počet novorozenců s nízkou porodní hmotností) – snížení míry vrozených vad nebo anomálií
Negativa	• nepříjemné vedlejší účinky farmakologické intervence nebo vyvolání odvykacího stavu při odnětí alkoholu nebo jiných návykových látek • možný rozvoj deprese nebo úzkosti následkem eliminace nebo omezení konzumace alkoholu nebo nelegálních návykových látek • Metadon i buprenorfin sice omezují další užívání opioidů v těhotenství, ale u novorozence často dochází k rozvoji odvykacího syndromu označovaného jako novorozenecký abstinenční syndrom (NAS) • možné riziko nahrazení jedné drogy jinou • zvýšené riziko fetotoxicity • možné zvýšení rizika vrozených vad a anomálií v souvislosti s expozicí farmakologické intervenci (zejména u acamprosatu, naltrexonu, nalmefenu, disulfiramu a benzodiazepinů)

Hodnotové postoje a preference

Pro:

Těhotné ženy	• vyšší míra osobního kontaktu a podpory • pozitivní reakce ze strany partnera, rodiny a kolegů • stabilní přísun příslušné látky • větší psychosociální podpora
Zdravotníci	• příležitost pro intervenci • příležitost k lepšímu dohledu nad zdravotním stavem matky a dítěte
Komunita	• pozitivní hodnocení stabilnějšího stavu ženy ze strany partnera nebo zaměstnavatele • možné snížení kriminality a šíření pohlavně přenosných chorob v komunitě

Proti:

Těhotné ženy	• stigmatizace ženy, u níž se zjistí, že v těhotenství pije alkohol nebo užívá nelegální drogy • stigmatizace kvůli potřebě adiktologické léčby • nedostatečný rozvoj strategií zvládání zátěžových situací • nedostatečné přesvědčení o potřebě změny chování • obavy z negativní reakce ze strany partnera, rodiny a kolegů • neochota věnovat léčbě potřebný čas a prostředky
Zdravotníci	• ideologické námitky vůči substituční léčbě • obavy ze zvládání komplikované interakce s uživateli návykových látek • nechuť pracovat s populací, která je považovaná za problémovou
Komunita	• pochyby o smysluplnosti vynakládání prostředků na takové aktivity • ideologické námitky vůči substituční léčbě, resp. neschopnosti s užíváním přestat bez ní • možný negativní postoj zaměstnavatele/partnera/rodiny k vynakládání dalšího času na péči

Náklady a proveditelnost

Náklady	potenciálně značné vícenáklady nad rámec výdajů na detoxifikaci v závislosti na zvolené medikaci nutností je odborný personál a udržitelnost programu.

Proveditelnost (včetně ekonomických dopadů)	pro ženy nepraktické, zejména v případě udržovací léčby založené na každodenních dávkách Na základě dostupné literatury se lze domnívat, že u těhotných žen a žen po porodu absolvujících udržovací léčbu na bázi opioidních agonistů bude zřejmě nutné přistupovat jinak k problematice tlumení bolesti než u žen, které takovou léčbu nepodstoupily (Jones et al., 2009; Höflich et al., 2012) Je nutné monitorovat, zda pacientky medikaci průběžně užívají. Nejlepším – a také potenciálně nejnákladnějším – modelem péče by byl model komplexní péče, v němž by farmakoterapie figurovala jako součást programu zohledňujícího případná traumata a jehož středobodem by byla osoba pacientky

LITERATURA

Amato L., Minozzi S., Davoli M., et al. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD004147.

Höflich A., Langer M., Jagsch R., Bäwert A., Winklbaur B., Fischer G., Unger A. Peripartum pain management in opioid dependent women. *Eur J Pain*. 2012 April; 16(4): 574–584.

Jones H. E., Martin P. R., Heil S. H., Stine S. M., Kaltenbach K., Selby P., Coyle M. G., O'Grady K. E., Arria A. M., Fischer G. Treatment of Opioid Dependent Pregnant Women: Clinical and Research Issues. *J Subst Abuse Treat*. 2008 October; 35(3): 245–259

Rayburn W. F., Bogenschutz M. P. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *Am J Obstet Gynecol* 2004;191:1885-97.

NÁVRH DOPORUČENÍ:

- Farmakoterapie se u těhotných pacientek nedoporučuje k rutinní léčbě závislosti na stimulantech amfetaminového typu, konopí, kokainu a těkavých látkách.
- V těhotenství by se obecně neměla používat medikace určená k léčbě alkoholové závislosti (acamprosat, naltrexon a disulfiram).
- Těhotným pacientkám se závislostí na benzodiazepinech by se postupně měly snižovat jejich dávky.
- Těhotným pacientkám s poruchami spojenými s užíváním opioidů by měla být doporučena farmakoterapie na bázi opioidních agonistů s podáváním metadonu nebo buprenorfinu, spíše než detoxifikace, resp. detoxifikace následovaná podáváním naltrexonu.

FINÁLNÍ DOPORUČENÍ

DOPORUČENÍ 9

Farmakoterapie se u těhotných pacientek nedoporučuje k rutinní léčbě závislosti na stimulantech amfetaminového typu, konopí, kokainu a těkavých látkách.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:
- U těhotných pacientek, které užívají konopí, stimulanty amfetaminového typu, kokain a inhalanty by mělo těžiště léčby spočívat na psychosociálních intervencích.
- Vzhledem k naprosté absenci výzkumu v této oblasti bylo doporučení zařazeno mezi „podmíněné".

DOPORUČENÍ 10

Vzhledem k doposud nezjištěné bezpečnosti a účinnosti medikace k léčbě alkoholové závislosti v těhotenství je třeba u každé ženy provést individuální analýzu rizik a přínosu.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:
- Těhotným pacientkám se závislostí na alkoholu je třeba nabídnout psychosociální intervence.
- Vzhledem k naprosté absenci výzkumu v této oblasti bylo doporučení zařazeno mezi „podmíněné".

DOPORUČENÍ 11

Těhotným pacientkám se závislostí na opioidech je třeba doporučit, aby pokračovaly nebo začaly s opioidovou udržovací terapií, ať už na bázi metadonu nebo buprenorfinu.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Těhotným pacientkám je třeba doporučovat, aby začaly s farmakologickou léčbou na bázi podávání opioidních agonistů, která by měla být kombinována s psychosociálními intervencemi.
- Těhotným ženám závislým na opioidech, které již podstupují udržovací opioidovou léčbu na bázi metadonu, by s ohledem na riziko syndromu z odnětí opioidů nemělo být doporučováno, aby přešly na buprenorfin. Těhotným ženám závislým na opioidech, které užívají buprenorfin, by nemělo být doporučováno, aby přecházely na metadon, pakliže na stávající terapii nebudou špatně reagovat.
- U těhotných žen závislých na opioidech by se měly užívat raději jednosložkové přípravky s buprenorfinem než přípravky kombinující buprenorfin s naloxonem.
- Bez ohledu na volbu medikace by měly být nedílnou součástí terapie psychosociální intervence.
- Těhotným pacientkám závislým na opioidech, které si přejí absolvovat farmakologickou léčbu na bázi opioidních antagonistů, je třeba se takový postup snažit rozmluvit.
- I přes nízkou kvalitu vědeckých důkazů bylo rozhodnuto formulovat toto doporučení jako „silné“. Důvodem je vysoká míra relapsu užívání opioidů po absolvované detoxifikaci a katastrofální riziko újmy v důsledku neúspěšné detoxifikace v porovnání s malým rizikem negativních dopadů opioidové udržovací léčby.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ROZHODOVÁNÍ O TYPU DOPORUČENÍ (DOPORUČENÍ 9–11):

Faktor	Doporučení 9 a 10	Doporučení 11
Existují důkazy vysoké nebo střední kvality? Čím vyšší kvalita důkazů, tím vyšší síla doporučení.	Ne	Ne
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy na jedné straně a negativy a možnou újmou na straně druhé? Převažují v případě kladného doporučení (doporučení konkrétního postupu) pozitiva nad negativy? Převažují v případě záporného doporučení (doporučení vyhnout se určitému postupu) negativa nad pozitivy?	Ne	Ano
Vypovídají předpokládané hodnotové postoje a preference jednoznačně ve prospěch daného doporučení?	Ano	Ano
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy a vynakládanými prostředky? Panuje v případě kladného doporučení (doporučuje se postupovat určitým způsobem) jistota, že pozitiva odpovídají nákladům na vynaložené prostředky? Panuje v případě záporného doporučení (doporučuje se určitým způsobem nepostupovat) jistota, že náklady na vynaložené prostředky nejsou úměrné dosaženému přínosu?	Ano	Ano

Doporučení pro další výzkum

- potenciální registr případů těhotenství s expozicí různým návykovým látkám, včetně psychofarmak užívaných během těhotenství k léčbě adiktologických poruch, který by mohl přispět k rozkrývání možných rizik a přínosů farmakoterapie při léčbě poruch spojených s užíváním návykových látek v těhotenství;
- optimální léčba metadonem a buprenorfinem v těhotenství (včetně dalších studií zkoumajících problematiku vztahu dávka-odezva);
- bezpečnost farmakoterapie u závislosti na alkoholu v těhotenství

SOUHRN ZJIŠTĚNÍ A TABULKY GRADE

METADON VS. BUPRENORFIN BĚHEM TĚHOTENSTVÍ U ŽEN SE ZÁVISLOSTÍ NA OPIOIDECH

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH RCT: CELKEM 3

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ					
Prostředí všeobecné péče					
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.					
Specializovaná léčebná prostředí					
Jones 2005	USA, jedno pracoviště	30 R 20 A	16–30 týdnů	Těhotné ženy se závislostí na opioidech (DSM IV) s pozitivním vzorkem moči při přijetí do péče a s uváděným užíváním opioidů nejméně 4x týdně před přijetím do péče	Rezidenční (lůžková) jednotka Centra pro závislosti a těhotenství (CAP) realizujícího program multidisciplinární péče. Ženy zde měly přístup k různým službám, včetně case managementu, skupinovému a individuálnímu poradenství, porodnické péči, psychiatrickému vyšetření a léčbě, všeobecné lékařské péči a také péči o děti a pediatrickou péči poskytovanou přímo v místě realizace programu.

Randomizované skupiny	Primární výstupy
Po přijetí do péče dostávaly všechny participantky metadon (standardní péče poskytovaná v centru CAP pacientkám závislým na opioidech) po dobu 3–5 dní, resp. do podpisu informovaného souhlasu. Po udělení souhlasu byly pacientky během zdravotní prohlídky převedeny z denních dávek metadonu na ekvivalentní množství morfinu s okamžitým uvolňováním, rozděleného na čtyři dávky za den. Po splnění zdravotních podmínek a randomizaci přešly participantky ze svých individualizovaných dávek morfinu s okamžitým uvolňováním na ekvivalentní dávku medikace zkoumané v rámci dvojitě zaslepené studie. Medikace byla podávána v rámci dvojitě zaslepeného a dvojitě matoucího (double-dummy) (tj. během každého dne bylo podáno 12 sublingválních tablet a následně 40 ml perorální tekutiny) designu. První dávka dvojitě zaslepené medikace byla podána minimálně šest hodin po posledním užití morfinu s okamžitým uvolňováním, a to rozděleně v rozmezí dvou hodin. **Buprenorfin:** Participantky začínaly dávkou buprenorfinu v rozmezí 4–24 mg. Participantky přiřazené ke skupině s aktivním buprenorfinem dostávaly 12 sublingválních tablet buprenorfinu HCl (SubutexTM 2 mg) a následně 40 ml tekutiny s placebem. Při přepočtu dávky se postupovalo tak, že se nejprve stanovilo množství metadonu v miligramech odpovídající morfinu s okamžitým uvolňováním a následně se zvolila ekvivalentní dávka buprenorfinu na základě klinických zkušeností a odborné literatury, z níž vyplývaly srovnatelné výsledky u 8 mg buprenorfinu a 60 mg metadonu. Během následujících dvou dnů byly dávky buprenorfinu systematicky navyšovány (2–4 mg buprenorfinu/den) s ohledem na individuální parametry, na které měla vliv zpětná vazba od pacienta a jeho klinické zhodnocení, až do čtvrtého dne, kdy se pacientky dostaly na individuální stabilizační dávku. **Metadon:** Participantky začaly první den s celkovou dávkou metadonu v rozmezí 20–60 mg. Ženy přiřazené ke skupině s aktivním metadonem dostaly 12 sublingválních tablet s placebem a následně užily svou dávku metadonu HCl (20–100 mg) v 40 ml tekutiny. Při převodu dávky se vycházelo z poměru 6 mg morfinu na 1 mg metadonu. Během následujících dvou dnů byly dávky metadonu systematicky navyšovány (5–10 mg metadonu/den) s ohledem na individuální parametry, na které měla vliv zpětná vazba od pacientky a jeho klinické zhodnocení, až do čtvrtého dne, kdy se pacientky dostaly na individuální stabilizační dávku. **Doplňková intervence:** finanční odměna ve formě poukázek za negativní dechovou zkoušku na alkohol a negativní test moči na přítomnost opioidů, kokainu, benzodiazepinů, THC, barbiturátů, amitriptylinů, amfetaminů, klonazepamů, doxepinů, PCP, fenotiazinů a propoxyfenu. Participantky získaly poukázku na 7,50 USD za svou první negativní dechovou zkoušku na alkohol a negativní vzorek moči, přičemž při každém dalším negativním testu na přítomnost návykových látek v řadě se hodnota poukázky zvýšila o jeden dolar. Odměna mohla dosáhnout maximální výše 1 200 USD.	DÍTĚ • počet novorozenců, kterým bylo nutné podávat morfinové kapky v souvislosti s NAS • maximální skóre NAS naměřené prostřednictvím 19položkové modifikované škály dle Finneganové • celkové množství morfinových kapek podané v rámci léčby NAS • celkový počet dní, které novorozenec strávil v nemocnici od porodu po propuštění

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí
Fischer 2006	Rakousko, jedno pracoviště	18 R 14 A	24–29 týdnů	Závislost na opioidech diagnostikovaná dle DSM IV s pozitivní toxikologií moči na opioidy při screeningu	Klinika léčby závislostí Lékařské univerzity ve Vídni: léčba zajišťována ambulantní formou, nicméně v prvotní fázi jsou pacientky hospitalizovány na dobu minimálně tří dnů.
Jones 2010	USA a Rakousko, multicentrické hodnocení (8 pracovišť)	175 R 131 A	6–30 týdnů	Ženy závislé na opioidech (aktuální stav na základě kritérií DSM IV nebo anamnéza závislosti na opioidech a riziko relapsu) a pozitivní vzorky moči na opioidy	Ambulantní péče v prostředí fakultní nemocnice, nicméně ženy byly během zaváděcí fáze medikace zkoumané v rámci této dvojitě zaslepené studie hospitalizovány na dobu nejméně tří dnů v rezidenčním či lůžkovém prostředí. Ženy zde měly přístup k různým službám, včetně case managementu, skupinovému a individuálnímu poradenství, porodnické péči, psychiatrickému vyšetření a léčbě, všeobecné lékařské péči a byla pro ně také zajištěna péče o děti a pediatrická péče. Novorozenci byli hospitalizováni na dobu minimálně čtyř dnů a minimálně 10 dnů pozorováni a vyšetřováni na možný výskyt NAS.

RCT | randomizovaná kontrolovaná studie
R | počet randomizovaných
A | počet zahrnutých do analýzy

Randomizované skupiny	Primární výstupy
Participantky byly v úvodní fázi na klinice hospitalizovány po dobu alespoň tří dnů. Všechny participantky byly udržovány na perorálním morfin-hydrochloridu s pomalým uvolňováním. Průměrná denní dávka, kterou pacientky dostávaly v průběhu 24 hodin, činila 330,56 mg (v rozmezí 90–600 mg); poslední dávka morfinu s pomalým uvolňováním (průměr: 164,44 mg SD: 95,50; rozmezí: 30–460 mg) podána v průměru 17 hodin před první dávkou medikace. **Buprenorfin:** 1. den participantky začínaly na 8 mg buprenorfinu při nástupu mírných abstinenčních příznaků (skóre dle Wangovy škály mezi 5 a 10). Participantky, které dostávaly více než 400 mg/denně perorálního morfinu s pomalým uvolňováním, začínaly terapii na 12 mg buprenorfinu. Dávky byly titrovány po dobu 5 dnů podle předem definovaného titračního algoritmu: na dávkování z 1. dne navazovalo v případě výskytu odvykacího stavu 12 mg buprenorfinu. Během zavádění buprenorfinové udržovací terapie byly v rámci titrace k dispozici dávky postupně navyšované na 16, 20 a 24 mg denně. Participantkám byl podáván sirup s placebem obsahující 30 mg perorálního roztoku dextramethorfanu a chuťově odpovídající metadonu. Dávky buprenorfinu se po celou dobu studie pohybovaly mezi 8 a 24 mg/den. **Metadon:** 1. den participantky začínaly na 40 mg metadonu při nástupu mírných abstinenčních příznaků (skóre dle Wangovy škály mezi 5 a 10). Participantky, které dostávaly více než 400 mg/denně perorálního morfinu s pomalým uvolňováním, začínaly terapii na 55 mg metadonu. Dávky byly titrovány po dobu 5 dnů podle předem definovaného titračního algoritmu: na dávkování z 1. dne navazovalo v případě výskytu odvykacího stavu 55 mg metadonu. Během zavádění metadonové udržovací terapie byly v rámci titrace k dispozici dávky postupně navyšované na 70, 85 a 100 mg denně (v závislosti na klinickém stavu). Participantkám byly podávány sublingvální tablety s placebem chuťově odpovídající buprenorfinu. Dávky metadonu se po celou dobu studie pohybovaly od 40 do 100 mg/den. **Doplňkové intervence:** Všechny participantky dostávaly za odměnu potravinové poukázky (maximální možná částka odpovídala hodnotě 1 000 euro za 20 týdnů účasti na studii).	Výstupy nebyly explicitně definovány jako PRIMÁRNÍ nebo SEKUNDÁRNÍ. MATKA: ● frekvence užívání a množství dalších opioidů, které matka podle toxikologie moči užila ● frekvence užívání a množství dalších návykových látek, které matka podle toxikologie moči užila ● setrvání v léčbě hodnoceno na základě dokončení studie DÍTĚ: ● intenzita a délka NAS – měřeno prostřednictvím škály dle Finneganové
Všechny participantky byly před randomizací hospitalizovány a dostaly morfin-sulfát s rychlým uvolňováním za účelem dosažení stabilizace jejich stavu a usnadnění přechodu na dvojitě zaslepenou medikaci. Jednotkové navyšování nebo snižování dávek se provádělo na základě zaslepeného individualizovaného režimu dávkování s úpravou dávek o 2 mg u buprenorfinu a 5 nebo 10 mg u metadonu. Úpravy dávek vycházely z klinických rozhodnutí, požadavků participantek, toxikologie moči a abstinenčních syndromů uváděných pacientkami. **Buprenorfin:** sedm tablet denně (tři o velikosti 8mg tablety a čtyři o velikosti 2mg tablety) aplikovaných pod jazyk po dobu 5 minut nebo do jejich rozpuštění. Každá tableta obsahovala buprenorfin nebo placebo. Dávky s flexibilním rozmezím od 2 do 32 mg buprenorfinu v sublingválních tabletách odpovídaly odhadem 20 až 140 mg metadonu. K tomuto odhadu se dospělo na základě dříve publikovaných dat z klinických studií. Po těchto tabletách byla následně participantkám podána tekutina obsahující místo metadonu placebo. Toto perorální placebo bylo podáváno ve stejném fixním objemu a obsahovalo totožné koncentráty maskující chuť jako koncentrát s aktivním přípravkem. **Metadon:** sedm tablet placeba místo buprenorfinu denně s následnou dávkou metadonu rozpuštěnou v tekutém přípravku, aby měla dávka fixní objem (např. 40 ml v amerických centrech a 50 ml ve Vídni). **Doplňkové intervence:** peněžní poukázky výměnou za odevzdání vzorků moči negativních na opioidy (vyjma buprenorfinu a metadonu), jiné nelegální drogy a zneužité léky na předpis.	DÍTĚ: ● počet novorozenců, jež je nutné léčit na NAS ● maximální skóre NAS ● celkové množství morfinu potřebného k léčbě NAS ● délka pobytu v nemocnici ● obvod hlavy

RIZIKO ZKRESLENÍ („BIAS“) U KAŽDÉ STUDIE ZAHRNUTÉ DO SROVNÁVACÍ ANALÝZY METADON VS. BUPRENORFIN

	Náhodně generovaná sekvence – randomizace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Utajení alokace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Zaslepení studie na straně participantek i personálu (prováděcí zkreslení/ *performance bias*)	Zaslepení hodnocení cílových proměnných (detekční zkreslení/ *detection bias*)	Nedostatek dat k hodnocení cílových proměnných (úbytkové zkreslení/ *attrition bias*)	Selektivní uvádění informací *(reporting bias)*	Jiný typ zkreslení
Fischer 2006	?	+	+	+	−	+	?
Jones 2005	+	+	+	+	−	+	+
Jones 2010	+	+	+	+	−	+	+

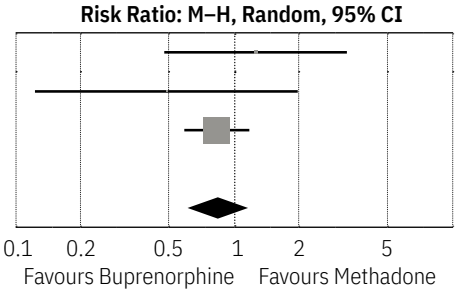
FOREST PLOTS – srovnávací analýza METADON vs. BUPRENORFIN

1 BUPRENORPHINE vs METHADONE

1.1 Neonatal Abstinence Syndrome requiring treatment

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Fischer 2006	5	8	3	6	10.50%	1.25 [0.48, 3.28]
Jones 2005	2	9	5	11	5.10%	0.49 [0.12, 1.95]
Jones 2010	27	57	41	72	84.40%	0.83 [0.59, 1.17]
Total (95% CI)		**74**		**89**	**100.00%**	**0.84 [0.62, 1.15]**
Total events	34		49			

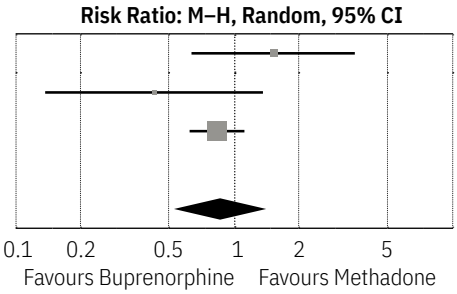
Heterogenity: Tau^3 = 0.0; Chi^2 = 1.26, df = 2 (P = 0.53); I^2= 0%
Test for overall effect: Z = 1.06 (P = 0.29)



1.2 Neonatal Abstinence Syndrome requiring treatment intention to treat analysis

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Fischer 2006	6	9	4	9	22.70%	1.50 [0.63, 3.56]
Jones 2005	3	15	7	15	14.70%	0.43 [0.14, 1.35]
Jones 2010	40	86	50	89	62.60%	0.83 [0.62, 1.11]
Total (95% CI)		**110**		**113**	**100.00%**	**0.86 [0.53, 1.40]**
Total events	49		61			

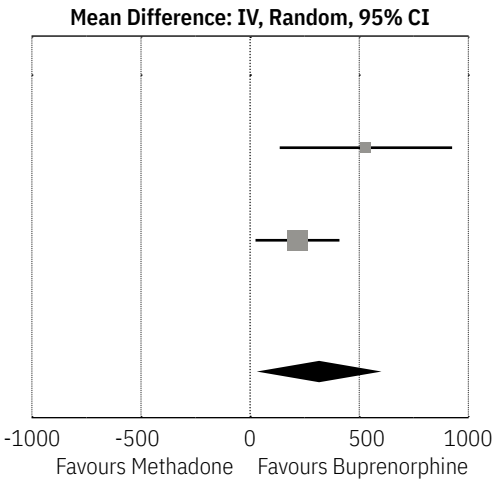
Heterogenity: Tau^2 = 0.08; Chi^2 = 3.09, df = 2 (P = 0.21); I^2= 35%
Test for overall effect: Z = 0.61 (P = 0.54)



1.3 Birth weight

	Buprenorphine			Methadone				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Fischer 2006	2,820	0	8	2,820	0	6		Not estimable
Jones 2005	3,530.4	460.19	8	3,001.8	400.32	11	34.00%	528.6 [131.54, 925.66]
Jones 2010	3,093.7	552.91	58	2,878.5	566.47	73	66.00%	215.20 [22.5, 407.9]
Total (95% CI)			**74**			**90**	**100.00%**	**321.85 [30.81, 612.88]**

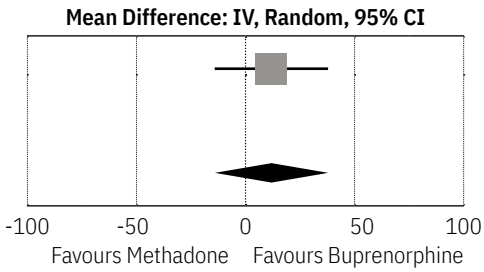
Heterogenity: Tau^2 = 23756.19; Chi^2 = 1.94, df = 1 (P =0.16); I^2 = 48%
Test for overall effect: Z = 2.17 (P = 0.03)



1.4 Time in hours to onset of NAS

	Buprenorphine			Methadone				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Fischer 2006	72	35.2	8	60	11.3	6	100.00%	12.00 [-14.01, 38.01]
Total (95% CI)			**8**			**6**	**100.00%**	**12.00 [-14.01, 38.01]**

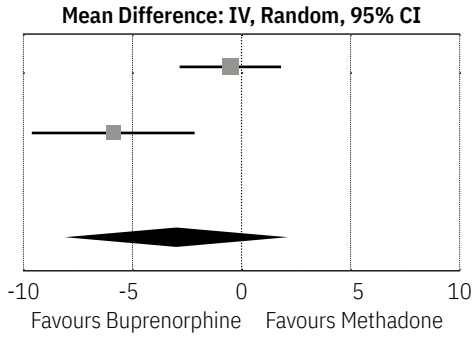
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.90 (P = 0.37)



1.5 Duration of treatment for NAS in days

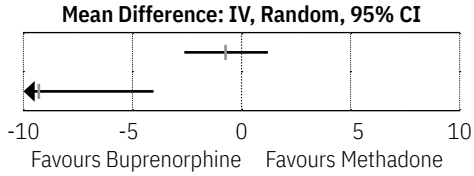
	Buprenorphine			Methadone				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Fischer 2006	4.8	2.9	8	5.3	1.5	6	53.80%	-0.50 [-2.84, 1.84]
Jones 2010	4.1	7.55	57	9.9	13.58	72	46.20%	-5.80 [-9.50, -2.10]
Total (95% CI)			**65**			**78**	**100.00%**	**-2.95 [-8.13, 2.23]**

Heterogenity: $Tau^2 = 11.55$; $Chi^2 = 5.63$, df = 1 (P =0.02); $I^2 = 82\%$
Test for overall effect: Z = 1.12 (P = 0.26)



1.6 Mean cumulative dose of morphine in mg required to manage NAS

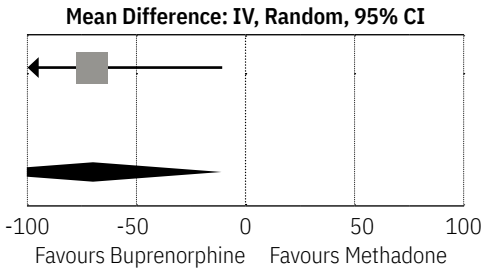
	Buprenorphine			Methadone			Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**IV, Random, 95% CI**
Fischer 2006	2	2	8	2.71	1.68	6	-0.71 [-2.64, 1.22]
Jones 2010	1.1	5.28	57	10.4	22.06	72	-9.30 [-14.58, -4.02]



1.7 Total number of morphine drops administered

	Buprenorphine			Methadone				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Jones 2005	23.6	57.9	9	93.1	77.94	11	100.00%	-69.50 [-129.10, -9.90]
Total (95% CI)			**9**			**11**	**100.00%**	**-69.50 [-129.10, -9.90]**

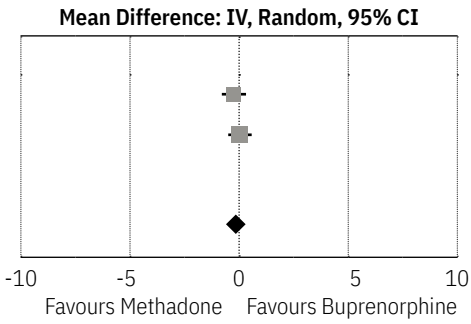
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z =2.29 (P = 0.02)



1.8 APGAR at 1 min

	Buprenorphine			Methadone				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Fischer 2006	8.5	0	8	8.5	0	6		Not estimable
Jones 2005	8.1	0.51	8	8.3	0.8	11	46.80%	-0.2 [-0.79, 0.39]
Jones 2010	8.1	1.52	58	8	1.71	73	53.20%	-0.1 [-0.45, 0.65]
Total (95% CI)			**74**			**90**	**100.00%**	**-0.04 [-0.44, 0.36]**

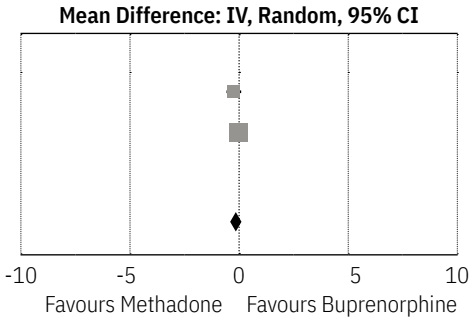
Heterogenity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.53, df = 1 (P =0.47); I² = 0%
Test for overall effect: Z =0.20 (P = 0.84)



1.9 APGAR at 5 min

	Buprenorphine			Methadone				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Fischer 2006	10	0	8	10	0	6		Not estimable
Jones 2005	8.7	0.42	8	8.9	0.3	11	39.60%	-0.2 [-0.54, 0.14]
Jones 2010	9	0.76	58	9	0.85	73	60.40%	0.0 [-0.28, 0.28]
Total (95% CI)			**74**			**90**	**100.00%**	**-0.08 [-0.29, 0.14]**

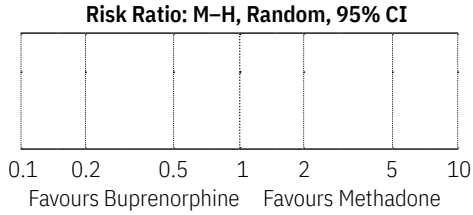
Heterogenity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.80, df = 1 (P = 0.37); I² = 0%
Test for overall effect: Z =0.72 (P = 0.47)



1.10 Infant toxicology positive at delivery

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Jones 2005	0	9	0	11		Not estimable
Total (95% CI)		**9**		**11**		**Not estimable**
Total events	0		0			

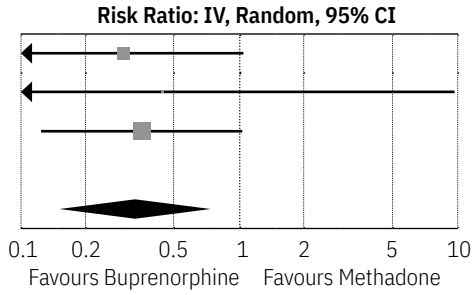
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Not applicable



1.11 Premature delivery before week 37

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Fischer 2006	2	8	5	6	38,90%	0.30 [0.09, 1.05]
Jones 2005	0	8	1	11	6,40%	0.44 [0.02, 9.69]
Jones 2010	4	58	14	73	54,70%	0.36 [0.13, 1.03]
Total (95% CI)		**74**		**90**	**100,00%**	**0.34 [0.16, 0.74]**
Total events	6		20			

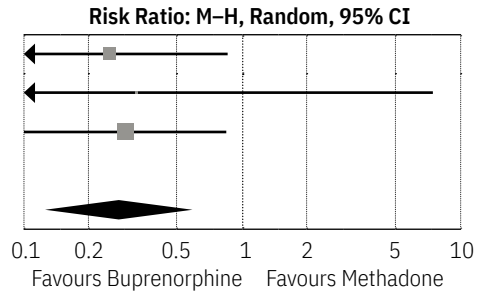
Heterogenity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.08, df = 2 (P = 0.96); I²= 0%
Test for overall effect: Z = 2.71 (P = 0.007)



1.12 Premature delivery before week 37 intention to treat analysis

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Fischer 2006	2	9	8	9	39.90%	0.25 [0.07, 0.87]
Jones 2005	0	15	1	15	6.30%	0.33 [0.01, 7.58]
Jones 2010	4	86	14	89	53.80%	0.30 [0.10, 0.86]
Total (95% CI)		**110**		**113**	**100.00%**	**0.28 [0.13, 0.61]**
Total events	6		23			

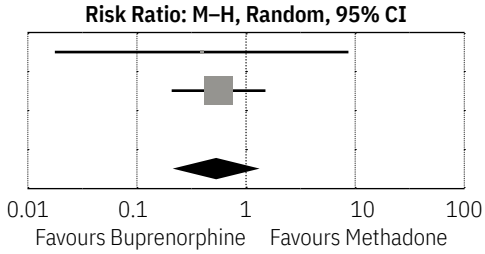
Heterogenity: Tau^2 = 0.00; Chi^2 = 0.05, df = 2 (P = 0.97); I^2= 0%
Test for overall effect: Z = 3.19 (P = 0.001)



1.13 Maternal toxicology positive at delivery

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Jones 2005	0	9	1	11	9.50%	0.40 [0.02, 8.78]
Jones 2010	5	57	11	72	90.50%	0.57 [0.21, 1.56]
Total (95% CI)		**66**		**83**	**100.00%**	**0.55 [0.21, 1.43]**
Total events	5		12			

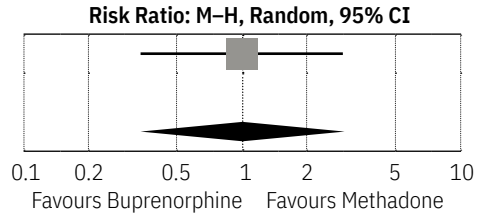
Heterogenity: Tau^2 = 0.00; Chi^2 = 0.05, df = 1 (P = 0.83); I^2= 0%
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)



1.14 Number of women who nursed their infants

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Fischer 2006	4	8	3	6	100.00%	1.00 [0.35, 2.88]
Total (95% CI)		**8**		**6**	**100.00%**	**1.00 [0.35, 2.88]**
Total events	4		3			

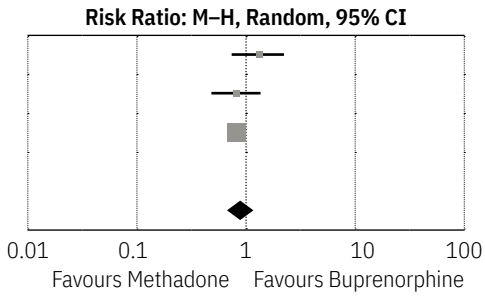
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)



1.15 Maternal retention in trial (proxy measure for retention in treatment)

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Fischer 2006	8	9	6	9	19.60%	1.33 [0.80, 2.23]
Jones 2005	9	15	11	15	19.80%	0.82 [0.49, 1.37]
Jones 2010	58	86	73	89	60.60%	0.82 [0.69, 0.98]
Total (95% CI)		**110**		**113**	**100.00%**	**0.90 [0.70, 1.17]**
Total events	75		90			

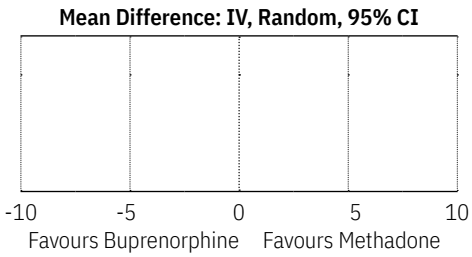
Heterogenity: Tau^2 = 0.02; Chi^2 =3.06, df = 2 (P = 0.22); I^2= 35%
Test for overall effect: Z = 0.76 (P = 0.45)



1.16 Maternal withdrawal

	Buprenorphine			Methadone				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Random, 95% CI**
Fischer 2006	0	0	0	0	0	0		Not estimable
Jones 2005	0	0	8	0	0	10		Not estimable
Total (95% CI)			**8**		**0**	**10**		**Not estimable**

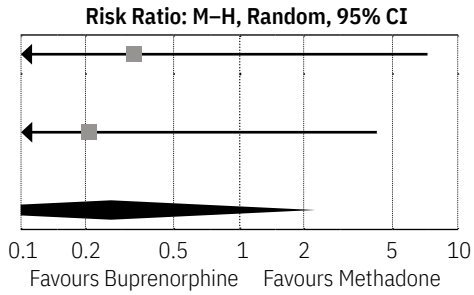
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Not applicable



1.17 Spontaneous abortion

	Buprenorphine		Methadone			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Random, 95% CI**
Fischer 2006	0	9	1	9	49.10%	0.33 [0.02, 7.24]
Jones 2005	0	15	0	15		Not estimable
Jones 2010	0	86	2	89	50.90%	0.21 [0.01, 4.25]
Total (95% CI)		**110**		**113**	**100.00%**	**0.26 [0.03, 2.26]**
Total events	0		3			

Heterogenity: Tau^2 = 0.00; Chi^2 = 0.05, df = 1 (P = 0.83); I^2= 0%
Test for overall effect: Z = 1.22 (P = 0.22)



BUPRENORFIN V POROVNÁNÍ S METADONEM U MATEK S LÁTKOVOU ZÁVISLOSTÍ

Pacient nebo populace: matky s látkovou závislostí
Prostředí: rezidenční a ambulantní péče
Intervence: buprenorfin
Srovnání: metadon

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Metadon**	**Buprenorfin**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Pozitivní toxikologie matky při porodu Orientační vyšetření moči	**145 na 1000**	**80 na 1000** (30 až 207)	**RR 0,55** (0,21 až 1,43)	149 (2 studie)	NÍZKÁ [1,2]	Ve studii Jones (2010) byla uplatněna Poissonova regrese s OR = 0,5 (95% CI: 0,1, 2,7). RevMan OR = 0,53 (95% CI: 0,17, 1,63). Metaanalýza považována za adekvátní.
Odvykací stav matky Wangova škála abstinenčních příznaků	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	0 (2 studie)	VELMI NÍZKÁ [3,4]	Jones 2005 neuvádí žádný rozdíl (F 0,67(df 1,16); p = 0,426); ve studii Fischer 2006 obsažen kompletní přehled průměrů výběrového souboru, ale v textu se nehovoří o žádných rozdílech mezi skupinami.

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Metadon**	**Buprenorfin**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Matčino setrvání v adiktologické léčbě – setrvání ve studii (nepřímý indikátor) Katamnéza: 14-28 dní od porodu	**796 na 1000**	**653 na 1000** (565 až 757)	**RR 0,90** (0,70 až 1,17)	223 (3 studie)	STŘEDNÍ [5,6]	
Porodní hmotnost		Průměr porodní hmotnosti v intervenční skupině byl o **321,85 g vyšší** (o 30,81 g až 612,88 g více)		164 (3 studie)	NÍZKÁ [5,7]	
Předčasný porod před 37. týdnem Analýza podle původního léčebného záměru – „intention to treat“)	**230 na 1000**	**74 na 1000** (37 až 150)	**RR 0,28** (0,13 až 0,61)	223 (3 studie)	NÍZKÁ [5,7]	Ve studii Jones (2010) byla uplatněna Poissonova regrese s OR = 0,3 (95% CI: 0,1, 2,0). RevMan OR = 0,32 (95% CI: 0,12, 0,85). Metaanalýza na bázi ITT považována za adekvátní.
Novorozenecký abstinenční syndrom vyžadující léčbu Analýza podle původního léčebného záměru	**540 na 1000**	**464 na 1000** (286 až 756)	**RR 0,86** (0,53 až 1,4)	223 (3 studie)	NÍZKÁ [2,5]	Ve studii Jones (2010) byla uplatněna Poissonova regrese s OR = 0,7 (95% CI: 0,2, 1,8). RevMan OR = 0,83 (95% CI: 0,62, 1,11). Metaanalýza na bázi ITT považována za adekvátní.
Spontánní potrat	**27 na 1000**	**0 na 1000** (0 až 0)	nelze určit	223 (3 studie)	VELMI NÍZKÁ [5,9]	V buprenorfinové skupině nebyly zaznamenány žádné sledované jevy, v metadonové tři.

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).

CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko

Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE

Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.

Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.

Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.

Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Riziko zkreslení: obě studie (Jones, 2005 a Jones, 2010) byly provedeny kvalitním způsobem, s odpovídající randomizací a zaslepením. Nicméně vysoký úbytek participantek ve studii Jones (2010) a velký nepoměr mezi skupinami (18 % u metadonu a 33 % u buprenorfinu) vedl nakonec k vyhodnocení celkového rizika zkreslení jako závažného.

2 | Nepřesnost: nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) a široký interval spolehlivosti.

3 | Riziko zkreslení: velký úbytek participantek představuje závažné riziko zkreslení.

4 | Nepřesnost: dvě studie uvedly data týkající se odvykacího stavu (Jones, 2005 a Fischer, 2006). Výběrové soubory studií byly velmi malé (18 v každé studii) a existuje vysoká pravděpodobnost nepřesnosti výsledků, i když u jednotlivých odhadů nejsou uvedeny intervaly spolehlivosti.

5 | Riziko zkreslení: všechny tři studie byly provedeny kvalitním způsobem, ale ve všech došlo k velkému úbytku participantek. Ve větší studii (Jones, 2010) vedl rozsah rozdílu v úbytku participantek mezi skupinami (18 % u metadonu a 33 % u buprenorfinu) k vyhodnocení celkového rizika zkreslení jako závažného.

6 | Nepřímost: setrvání ve studii bylo považováno za vhodný nepřímý indikátor setrvání v adiktologické léčbě. Hodnocení důkazů z hlediska nepřímosti nebylo sníženo.

7 | Nepřesnost: široký interval spolehlivosti a velikost výběrového souboru pod 400 (vodítko dle metodiky GRADE pro hodnocení spojitých dat)

8 | Nepřesnost: velmi nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) a velmi široký interval spolehlivosti.

9 | Nepřesnost: velmi nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) a velmi široký interval spolehlivosti.

Autoři: Nandi Siegfried, Nicolas Clark
Datum: 21. 7. 2013

OTÁZKA: BUPRENORFIN VS. METADON U MATEK S LÁTKOVOU ZÁVISLOSTÍ

Prostředí: rezidenční a ambulantní péče
Bibliografie: Siegfried N., Clark N. Psychofarmakologická léčba matek s látkovou závislostí.

		Posuzování kvality				
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Pozitivní toxikologie matky při porodu (hodnoceno na základě orientačního vyšetření moči)						
2	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [2]	žádné
Odvykací stav matky (hodnoceno na základě Wangovy škály abstinenčních příznaků)						
2	randomizované studie	závažné [3]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [4]	žádné
Matčino setrvání v adiktologické léčbě (hodnoceno na základě setrvání ve studii – nepřímý indikátor)						
3	randomizované studie	závažné [5]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti [6]	bez závažnější nepřesnosti	žádné
Porodní hmotnost (čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek)						
3	randomizované studie	závažné [5]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [7]	žádné
Předčasný porod před 37. týdnem – analýza podle původního léčebného záměru (ITT)						
3	randomizované studie	závažné [5]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [8]	žádné
Novorozenecký abstinenční syndrom vyžadující léčbu – analýza podle původního léčebného záměru (ITT)						
3	randomizované studie	závažné [5]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [2]	žádné
Spontánní potrat						
3	randomizované studie	závažné [5]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [9]	žádné

1 | Riziko zkreslení: obě studie (Jones, 2005 a Jones, 2010) byly provedeny kvalitním způsobem, s odpovídající randomizací a zaslepením. Nicméně vysoký úbytek participantek ve studii Jones (2010) a velký nepoměr mezi skupinami (18 % u metadonu a 33 % u buprenorfinu) vedl nakonec k vyhodnocení celkového rizika zkreslení jako závažného.
2 | Nepřesnost: nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) a široký interval spolehlivosti.
3 | Riziko zkreslení: velký úbytek participantek představuje závažné riziko zkreslení.
4 | Nepřesnost: dvě studie uvedly data týkající se odvykacího stavu (Jones, 2005 a Fischer, 2006). Výběrové soubory studií byly velmi malé (18 v každé studii) a existuje vysoká pravděpodobnost nepřesnosti výsledků, i když u jednotlivých odhadů nejsou uvedeny intervaly spolehlivosti.
5 | Riziko zkreslení: všechny tři studie byly provedeny kvalitním způsobem, ale ve všech došlo k velkému úbytku participantek. Ve větší studii (Jones, 2010) vedl rozsah rozdílu v úbytku participantek mezi skupinami (18 % u metadonu a 33 % u buprenorfinu) k vyhodnocení celkového rizika zkreslení jako závažného.
6 | Nepřímost: setrvání ve studii bylo považováno za vhodný nepřímý indikátor setrvání v adiktologické léčbě. Hodnocení důkazů z hlediska nepřímosti nebylo sníženo.
7 | Nepřesnost: široký interval spolehlivosti a velikost výběrového souboru pod 400 (vodítko dle metodiky GRADE pro hodnocení spojitých dat)
8 | Nepřesnost: nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) a velmi široký interval spolehlivosti.
9 | Nepřesnost: nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) a velmi široký interval spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Buprenorfin	**Metadon**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
5/66 (7,6 %)	12/83 (14,5 %)	RR 0,55 (0,21 až 1,43)	o 65 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 114 po hodnotu vyšší o 62)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	ne-slučováno	ne-slučováno	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
75/110 (68,2 %)	90/113 (79,6 %)	RR 0,90 (0,70 až 1,17)	o 143 méně na 1000 (o 40 až 231 méně)	STŘEDNÍ	ZÁSADNÍ
74	90	__	MD o 321,85 vyšší (o 30,81 až 612,88 více)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
8/110 (7,3 %)	26/113 (23 %)	RR 0,28 (0,13 až 0,61)	o 156 méně na 1000 (o 81 až 193 méně)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
49/110 (44,5 %)	61/113 (54 %)	RR 0,86 (0,53 až 1,4)	o 76 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 254 po hodnotu vyšší o 216)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
0/110 (0 %)	3/113 (2,7 %)	__	o 27 méně na 1000 (od hodnoty o 27 nižší po hodnotu o 27 nižší)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

METADON VS. MORFIN S POMALÝM UVOLŇOVÁNÍM BĚHEM TĚHOTENSTVÍ U ŽEN SE ZÁVISLOSTÍ NA OPIOIDECH

TABULKA CHARAKTERISTIK ZAŘAZENÝCH RCT: CELKEM 1

ID č. studie	Země	Počet	Gestační věk (týden těhotenství)	Užívání alkoholu a drog	Prostředí (délka)	Délka studie
INTERVENCE POUZE BĚHEM TĚHOTENSTVÍ						
Prostředí všeobecné péče						
Nebyly identifikovány žádné studie vztahující se k těmto prostředím.						
Specializovaná léčebná prostředí						
Fischer 1999	Rakousko	24 R 24 A	Těhotenství a gestační věk neuvedeny jako kritérium pro zařazení; průměrná hodnota výchozího EGA u metadonu 19,86 (SD: 5,55) týdnů; morfin: 23,46 (SD: 8,49) týdnů	Závislost na opioidech (DSM IV) nebo polymorfní užívání návykových látek	Ambulantní péče. Program specializované komplexní psychiatrické, porodnické a lékařské péče pro ženy závislé na návykových látkách.	Od přijetí do péče po období po porodu – konkrétní doba neuvedena

RCT | randomizovaná kontrolovaná studie
R | počet randomizovaných
A | počet zahrnutých do analýzy

	Randomizované skupiny	Primární výstupy
	Metadon: participantky začínaly na flexibilním dávkovacím režimu s 10denní zaváděcí dobou. Jednou denně byl podáván roztok s metadonem. Na dny, kdy nebyly osobně na středisku, nebo na víkend dostávaly participantky dávky s sebou na doma. Po zaváděcím období se dávky ustálily. Až v 32. týdnu bylo zaznamenáno mírné navýšení dávek. V době porodu byla průměrná dávka metadonu 53,48 +/- 25,11 mg (rozmezí: 13–120 mg) **Morfin s pomalým uvolňováním:** participantky začínaly na flexibilním dávkovacím režimu s 10denní zaváděcí dobou. Ženy dvakrát denně užívaly tablety morfinu s pomalým uvolňováním. Na dny, kdy nebyly osobně na středisku, nebo na víkend dostávaly participantky dávky s sebou na doma. Po zaváděcím období se dávky ustálily. Až v 32. týdnu bylo zaznamenáno mírné navýšení dávek. V době porodu byla průměrná dávka morfinu 300,43 +/- 137,46 mg (rozmezí: 60–660 mg).	Nebyl explicitně vymezen žádný primární výstup. MATKA 1. užívání návykových látek a. viditelné vpichy b. vyšetření moči DÍTĚ 1. užívání návykových látek a. viditelné vpichy b. vyšetření moči 2. intenzita a délka trvání NAS hodnocené na základě škály dle Finneganové 3. délka hospitalizace v důsledku NAS 4. porodní hmotnost 5. týden těhotenství při narození 6. obvod hlavy 7. míra

RIZIKO ZKRESLENÍ („BIAS“) U KAŽDÉ STUDIE ZAHRNUTÉ DO SROVNÁVACÍ ANALÝZY METADON VS. MORFIN

	Náhodně generovaná sekvence – randomizace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Utajení alokace (výběrové zkreslení/ *selection bias*)	Zaslepení studie na straně participantek i personálu (prováděcí zkreslení/ *performance bias*)	Zaslepení hodnocení cílových proměnných (detekční zkreslení/ *detection bias*)	Nedostatek dat k hodnocení cílových proměnných (úbytkové zkreslení/ *attrition bias*)	Selektivní uvádění informací *(reporting bias)*	Jiný typ zkreslení
Fischer 1999	?	?	−	?	+	+	+

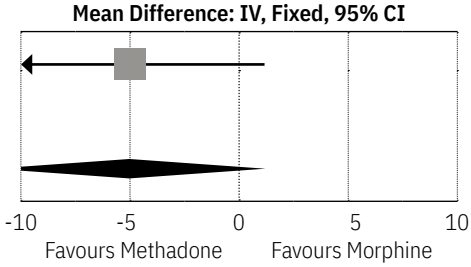
FOREST PLOTS – srovnávací analýza METADON vs. MORFIN

2 METHADONE vs SLOW-RELEASE MORPHINE

2.1 Mean duration of Neonatal Abstinence Syndrome in days

	Methadone			Morphine				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Fischer 1999	16	10.6	24	21	11.3	24	100%	-5.00 [-11.20, 1.20]
Total (95% CI)			**24**			**24**	**100%**	**-5.00 [-11.20, 1.20]**

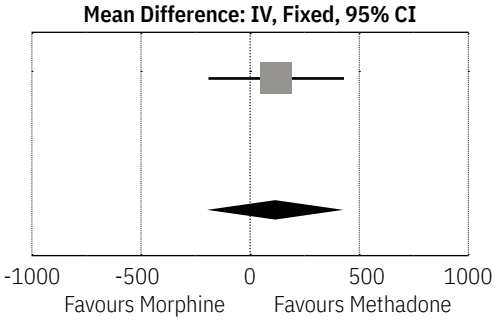
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.58 (P = 0.11)



2.2 Infant birth weight

	Methadone			Morphine				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Fischer 1999	3,036.46	470.56	24	2,912.92	619.13	24	100%	123.54 [-187.58, 434.66]
Total (95% CI)			**24**			**24**	**100%**	**123.54 [-187.58, 434.66]**

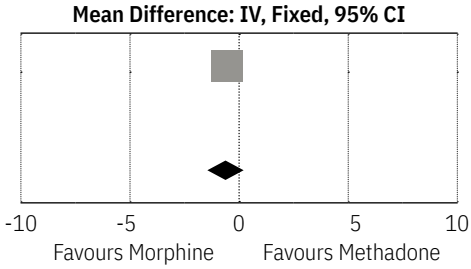
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z =0.78 (P = 0.44)



2.3 Infant Head Circumference

	Methadone			Morphine				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Fischer 1999	33.05	0.83	24	33.59	1.66	24	100%	-0.54 [-1.28, 0.20]
Total (95% CI)			**24**			**24**	**100%**	**-0.54 [-1.28, 0.20]**

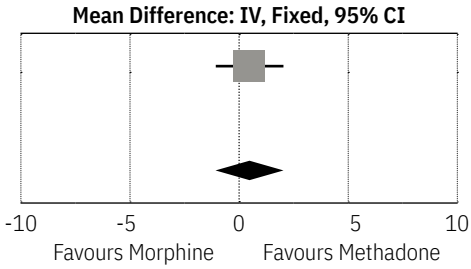
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z =1.43 (P = 0.15)



2.4 Infant length (cm)

	Methadone			Morphine				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Fischer 1999	48.75	1.98	24	48.22	3.37	24	100%	0.53 [-1.03, 2.09]
Total (95% CI)			**24**			**24**	**100%**	**0.53 [-1.03, 2.09]**

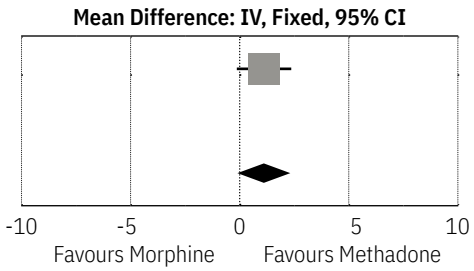
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z =0.66 (P = 0.51)



2.5 Estimated Gestational age at delivery

	Methadone			Morphine				Mean Difference
Study or Subgroup	**Mean**	**SD**	**Total**	**Mean**	**SD**	**Total**	**Weight**	**IV, Fixed, 95% CI**
Fischer 1999	38.92	1.74	24	37.79	2.55	24	100%	1.13 [-0.11, 2.37]
Total (95% CI)			**24**			**24**	**100%**	**1.13 [-0.11, 2.37]**

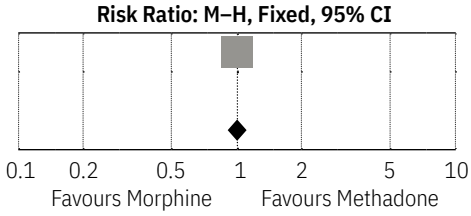
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07)



2.6 Maternal Retention in Treatment

	Methadone		Morphine			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Fischer 1999	24	24	24	24	100%	1.00 [0.92, 1.08]
Total (95% CI)		**24**		**24**	**100%**	**1.00 [0.92, 1.08]**
Total events	24		24			

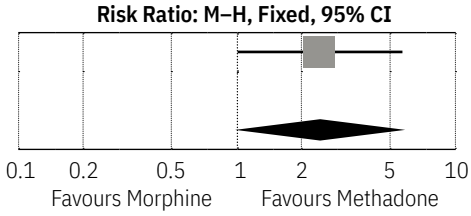
Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 0.00 (P = 1.00)



2.7 Maternal substance use (proxy measure is identification of injections sites)

	Methadone		Morphine			Risk Ratio
Study or Subgroup	**Events**	**Total**	**Events**	**Total**	**Weight**	**M–H, Fixed, 95% CI**
Fischer 1999	12	24	5	24	100%	2.40 [1.00, 5.77]
Total (95% CI)		**24**		**24**	**100%**	**2.40 [1.00, 5.77]**
Total events	12		5			

Heterogenity: Not applicable
Test for overall effect: Z = 1.96 (P =0.05)



METADON V POROVNÁNÍ S MORFINEM S POMALÝM UVOLŇOVÁNÍM U TĚHOTNÝCH ŽEN A MATEK PO PORODU SE ZÁVISLOSTÍ NA OPIOIDECH

Pacient nebo populace: těhotné ženy nebo ženy po porodu se závislostí na opioidech
Prostředí: ambulantní péče v prostředí specializované adiktologické péče
Intervence: metadon
Srovnání: morfin s pomalým uvolňováním

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Morfin s pomalým uvolňováním**	**Metadon**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Matčino užívání návykových látek Nepřímým indikátorem užívání opioidů je identifikace vpichů	**208 na 1000**	**500 na 1000** (208 až 1000)	**RR 2,4** (1 až 5,77)	48 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	Ženy v morfinové skupině užívaly statisticky významně méně benzodiazepinů než ženy v metadonové skupině. Míra užívání kokainu byla v obou případech nízká.
Odvykací stav matky	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Matčino setrvání v léčbě – nepřímým indikátorem setrvání ve studii	**1000 na 1000**	**1000 na 1000** (920 až 1000)	**RR 1** (0,92 až 1,08)	48 (1 studie)	NÍZKÁ [1,4]	Všechny ženy studii dokončily.
Porodní hmotnost dítěte v gramech		Průměrná porodní hmotnost dítěte v intervenční skupině byla o **123,54 vyšší** (od hodnoty nižší o 187,58 po hodnotu vyšší o 434,66).		48 (1 studie)	NÍZKÁ [1,5]	
Předčasně narozené dítě Odhadovaný gestační věk při porodu (v týdnech)		Průměrná nedonošenost dítěte v intervenčních skupinách byla o **1,13 vyšší** (od hodnoty nižší o 0,11 po hodnotu vyšší o 2,37).		48 (1 studie)	NÍZKÁ [1,5,6]	Hodnota EGA při porodu u metadonové skupiny se pohybovala od 36 do 42 týdnů a u morfinu se EGA v době porodu pohybovalo od 31 do 41 týdnů. Počet předčasných porodů nebyl uveden.
Novorozenecký abstinenční syndrom (NAS) Průměrná délka trvání NAS (v dnech)		Průměrná hodnota novorozeneckého abstinenčního syndromu v intervenčních skupinách byla o **5 nižší** (od hodnoty nižší o 11,2 po hodnotu vyšší o 1,2).		48 (1 studie)	NÍZKÁ [1,7]	Neuvedeny žádné statistické rozdíly mezi skupinami, pokud jde o užívání fenobarbitalu nebo intenzitu NAS. Počty případů s NAS v jednotlivých skupinách nebyly uvedeny.
Spontánní potrat	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	48 (1 studie)	NÍZKÁ [1,6]	U žádné z žen nedošlo v rámci studie k spontánnímu potratu.

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako závažné. Vzhledem k nedostatku relevantních informací byl randomizační proces označen za nejasný. Absence adekvátního zaslepení představuje vysoké riziko z hlediska možného výskytu prováděcího a detekčního zkreslení.
2 | Nepřímost: hodnocena jako závažná. Užívání nelegálních opioidů nebylo možné určit na základě rozboru moči; jako nepřímý indikátor byly využity identifikované vpichy.
3 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná. Nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) a široký interval spolehlivosti.
4 | Nepřímost: jako nepřímý indikátor ke stanovení míry setrvání v léčbě byla využita míra setrvání ve studii. Uvádí se, že ženy se léčebného programu aktivně účastnily, ale chybí srovnání mezi jednotlivými skupinami.
5 | Nepřímost: není uveden počet předčasných porodů. Z rozmezí EGA vyplývá, že došlo k několika porodům před 37. týdnem těhotenství.
6 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná: pravděpodobnost nepřesnosti vyplývá z celkově malé velikosti výběrového souboru.
7 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná: široký interval spolehlivosti.

Autoři: Nandi Siegfried, Nicolas Clark
Datum: 2. 8. 2013

OTÁZKA: METADON VS. MORFIN S POMALÝM UVOLŇOVÁNÍM U TĚHOTNÝCH ŽEN A MATEK PO PORODU SE ZÁVISLOSTÍ NA OPIOIDECH

Prostředí: ambulantní péče v prostředí specializované adiktologické péče
Bibliografie: Siegfried N., Clark N. Psychofarmakologická léčba u těhotných žen nebo žen po porodu s problematickým užíváním návykových látek

Posuzování kvality						
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Matčino užívání návykových látek (hodnoceno na základě identifikace vpichů jako nepřímého indikátoru užívání opioidů)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	závažná [2]	závažná [3]	žádné
Odvykací stav matky – neuvedeno						
1	__	__	__	__	__	žádné
Matčino setrvání v léčbě (hodnoceno na základě setrvání ve studii jako nepřímého indikátoru)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	závažná [4]	bez závažnější nepřesnosti	žádné
Porodní hmotnost dítěte v gramech (čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [5]	žádné
Předčasně narozené dítě (hodnoceno na základě odhadovaného gestačního věku při porodu v týdnech; čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti [6]	závažná [7]	žádné
Novorozenecký abstinenční syndrom (NAS) (hodnoceno na základě střední hodnoty délky trvání NAS v dnech; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [8]	žádné
Spontánní potrat						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [7]	žádné

1 | Riziko zkreslení: hodnoceno jako závažné. Vzhledem k nedostatku relevantních informací byl randomizační proces označen za nejasný. Absence adekvátního zaslepení představuje vysoké riziko z hlediska možného výskytu prováděcího a detekčního zkreslení.
2 | Nepřímost: hodnocena jako závažná. Užívání nelegálních opioidů nebylo možné určit na základě rozboru moči; jako nepřímý indikátor byly využity identifikované vpichy.
3 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná. Nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) a široký interval spolehlivosti.
4 | Nepřímost: jako nepřímý indikátor ke stanovení míry setrvání v léčbě byla využita míra setrvání ve studii. Uvádí se, že ženy se léčebného programu aktivně účastnily, ale chybí srovnání mezi jednotlivými skupinami.
5 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná – velmi malý výběrový soubor (N=48) a široký interval spolehlivosti.
6 | Nepřímost: není uveden počet předčasných porodů. Z rozmezí EGA vyplývá, že došlo k několika porodům před 37. týdnem těhotenství.
7 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná: pravděpodobnost nepřesnosti vyplývá z celkově malé velikosti výběrového souboru.
8 | Nepřesnost: hodnocena jako závažná: široký interval spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Metadon	**Morfin s pomalým uvolňováním**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
12/24 (50 %)	5/24 (20,8 %)	RR 2,4 (1 až 5,77)	o 292 více na 1000 (o 0 až 994 více)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__	__	ZÁSADNÍ
24/24 (100 %)	24/24 (100 %)	RR 1 (0,92 až 1,08)	o 0 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 80 po hodnotu vyšší o 80)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
24	24	__	MD o 123,54 vyšší (od hodnoty nižší o 187,58 po hodnotu vyšší o 434,66)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
24	24	__	MD o 1,13 vyšší (od hodnoty nižší o 0,11 po hodnotu vyšší o 2,37)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
24	24	__	MD o 5 nižší (od hodnoty nižší o 11,2 po hodnotu vyšší o 1,2)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
0/24 (0 %)	0/24 (0 %)	__	__	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

PROFIL DŮKAZŮ 5: KOJENÍ

Klinická otázka:

Má podněcování ke kojení v rámci péče o ženy po porodu, které užívají alkohol nebo drogy nebo trpí nějakou poruchou spojenou s užíváním návykových látek, příznivější dopad na sledované parametry (výstupy) matky nebo dítěte než případy, kdy matky ke kojení nejsou podněcovány, jsou od kojení odrazovány (s doporučením náhražek mateřského mléka) nebo je jim doporučováno, aby náhražky mateřského mléka používaly vždy po případném užití návykových látek?

Kritéria výběru studií pro systematický přehled:

Design studie: RCT

Populace: ženy po porodu, které užívají alkohol nebo drogy nebo které trpí nějakou poruchou spojenou s užíváním návykových látek

Intervence: podněcování ke kojení

Srovnávaná alternativa: případy, kdy matky ke kojení nejsou podněcovány (obvyklá péče), jsou od kojení odrazovány (s doporučením náhražek mateřského mléka) nebo je jim doporučováno, aby náhražky mateřského mléka používaly krátkodobě během doby, kdy návykové látky užívají?

VÝSTUPY: POSUZOVÁNY BYLY NÁSLEDUJÍCÍ VÝSTUPY:

Výstup	Důležitost (0–9)
Dítě: přírůstek na hmotnosti	7,78
Dítě: citová vazba/přilnutí („attachment“)	7,56
Dítě: neprospívání	7,44
Dítě: neurobehaviorální projevy (letargie, sedace, iritabilita)	7,44
Dítě: novorozenecký abstinenční syndrom	7,22
Dítě: infekce	7,11
Dítě: výživové problémy	7,00
Matka: vazba k dítěti („bonding“)	6,89
Matka: užívání návykových látek	6,33
Matka: osobní pohoda („well-being“)	6,22
Dítě: úmrtí	6,00
Matka: mastitida	5,11
Odnětí mateřských práv (např. dítě je svěřeno do náhradní péče)	4,11

VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ

Kojení u matek se závislostí na alkoholu a/nebo jiných návykových látkách.

K tomuto důkaznímu profilu nebyly dohledány žádné randomizované kontrolované studie. Souhrn důkazů vychází z kvalitativní analýzy dostupné literatury.

Souhrn důkazů (viz další narativní přehled důkazů pod touto tabulkou):

- Posílení citové vazby mezi matkou a dítětem kojením (Luijk et al., 2012) je obzvláště významné zejména u žen, které pociťují vinu kvůli tomu, že v době před porodem užívaly návykové látky, a také u těch, které mají pochybnosti o svých rodičovských dovednostech.
- Kojení, resp. mateřské mléko, může u dětí vystaveným opioidům redukovat výskyt, příp. intenzitu novorozeneckého abstinenčního syndromu (McQueen et al., 2012).
- Prokazatelně nižší odezva na stres (Mezzacappa et al., 2005) a vyšší vagální tonus, včetně lepší autonomní regulace, u žen v laktaci oproti ženám, které nekojí, hraje u žen s látkovou závislostí zásadní roli. Stres může být významným faktorem pro rozvoj psychiatrických symptomů a pojí se také s relapsem zneužívání návykových látek (Sinha et al., 2007). Špatná regulace stresu a systému odměny u matek se navíc pojí s vyhledáváním drog a zanedbáváním rodičovské péče (Rutherford et al., 2011).
- Z hlediska kojení je také relevantním zjištěním, že v porovnání s těhotenstvím dochází často v poporodním období k užívání alkoholu, nárazové konzumaci alkoholu, kouření nebo užívání konopných drog ještě ve vyšší míře („jo-jo efekt“) (National Survey on Drug Use and Health, kombinace dat z let 2002–2007).
- Vzhledem k souvislosti mezi depresí a užíváním návykových látek mohou být čerstvé matky stižené poporodní depresí vystaveny vysokému riziku užívání návykových látek nebo jeho recidivě (Chapman & Wu, 2013).

- Poporodní psychopatologie je u žen s látkovou závislostí častější než v obecné populaci (Fitzimons et al., 2007) a relativně často se pojí s chybným úsudkem, který zvyšuje riziko fyzické újmy pro kojené dítě. Matčina somnolence, nepravidelný spánkový rytmus nebo snížená reakční doba v důsledku užívání psychofarmak nebo drog může být pro dítě také zdrojem újmy. U žen s poruchami spojenými s užíváním návykových látek je pravděpodobnější, že budou bagatelizovat rizika, vykazovat horší sebekontrolu a brát menší ohled na svou bezpečnost i bezpečnost druhých lidí v situacích, které mohou představovat riziko pro kojené dítě, čímž se dále zvyšuje možnost újmy.

- Kojené děti jsou z podstaty věci s matkami v kontaktu a vyžadují jejich pozornost častěji než nekojené děti. Stav, kdy ženy nejsou zdravotně nebo psychiatricky stabilizovány, pokračují v užívání návykových látek nebo nežijí v uspořádaných a bezpečných poměrech, tak na dítě doléhá tím, že je ve vyšší míře vystaveno násilí, vyhledávání drog/obchodování s drogami ze strany matky nebo její prostituci. V důsledku změn v mozku, které užívání drog provází, vnímají často drogově závislé matky běžné projevované potřeby kojence jako něco, co je spíše stresuje, než naplňuje (Rutherford et al., 2011).

- Ženy, které pravidelně užívají kokain nebo amfetaminy/metamfetaminy a nejsou stabilizovány, je třeba vyzvat, aby nekojily. U matek, které tyto stimulanty užívají nepravidelně, lze o kojení uvažovat za předpokladu, že po užití návykové látky mléko odstříkají nebo odsají a zlikvidují, mají připravený nějaký záložní plán, jak dítě nakrmit, a po užití návykové látky nebudou dalších 24 hodin kojit.[S] Matky je třeba poučit, že tyto látky se v mateřském mléku vyskytují a mají na dítě prokazatelně toxický účinek.

- O kojení u uživatelek konopí není k dispozici dostatek informací, ačkoli jeho výskyt v mateřském mléku byl prokázán. Účinky konopí na kojence nejsou známy.

- Dvě menší studie přišly s doporučením, aby ženy na předepisovaném metadonu zvážily postupné odstavování dětí od mateřského mléka v zájmu snížení rizika rozvoje abstinenčních symptomů (Malpas & Darlow, 1999; Isemann et al., 2010).

Pozitiva a negativa

Pozitiva	• Těhotenství a doba bezprostředně po porodu je ideální příležitostí pro vytvoření vazby mezi matkou a dítětem a kojení může tuto vazbu dále posílit. • Kojení pro matku představuje optimální způsob, jak krmit své dítě. • Kojení má pravděpodobně pozitivní efekt na vývoj dítěte z krátkodobého i dlouhodobého hlediska. • Kojení může působit jako ochranný faktor u mnoha onemocnění. • Kojení může děti chránit před rozvojem alergií. • Kojení může mít pozitivní efekt na inteligenci dítěte. • Kojení může dítě chránit před obezitou. • Kojení může u dítěte snižovat riziko syndromů náhlého úmrtí kojenců (SNÚK). • Kojení může snižovat míru matčina stresu a riziko poporodní deprese. • Kojení není nákladné a je hygieničtější a praktičtější než jiné způsoby krmení.
Negativa	• potenciálně větší riziko z hlediska vytváření vazby mezi matkou a dítětem v důsledku abstinenčních příznaků u novorozence; • krátkodobá i dlouhodobá rizika plynoucí z toho, že je dítě prostřednictvím mateřského mléka vystaveno různým množstvím návykových látek, které matka konzumuje. Tato rizika se odvíjejí od látek, které matka užívá, přičemž u některých z těchto látek (např. halucinogenů nebo těkavých látek) je k dispozici jen málo relevantních dat. Nejškodlivější je expozice alkoholu (>50 g při jedné příležitosti); • riziko nechtěného zadušení dítěte u matky, která užívá látky se sedativním účinkem; • větší riziko, že kojené dítě bude vystaveno negativním dopadům neuspořádaného životního stylu, mezi něž patří násilí, matčino obstarávání drog, prostituce apod.; • riziko pro kojené dítě může zvyšovat psychopatologie matky

S | Toto je významné pro ČR s převahou užívání pervitinu. Doporučení o počtu hodin nejsou jednotná. V praxi je po pozitivních testech na pervitin po porodu laktace téměř vždy ihned zastavována.

Hodnotové postoje a preference

Pro:

Matka	• praktičtější, finančně nenáročný způsob krmení dítěte • pozitivní vnímání podpory kojení ze strany zdravotníků
Zdravotníci	• pozitivní vnímání role kojení z hlediska snižování míry gastrointestinálních a dalších infekčních onemocnění v dětství • pozitivní vnímání role kojení z hlediska potenciálního snižování míry NAS • pozitivní vnímání role kojení jako optimálního způsobu výživy dítěte
Komunita	• pozitivní vnímání kojení jako prostředku optimálního vývoje dítěte • možnost kladných reakcí ze strany partnera, rodiny a kolegů

Proti:

Matka	• kojení může být nežádoucí v případě vyčerpání, podrážděnosti nebo špatné vazby mezi matkou a dítětem • kojení může být nežádoucí v případě neuspořádaného životního stylu, potřeby obstarávat si drogy/prostituce • kojení může být pro matku nežádoucí v případě fyzických dopadů, např. bolestivě zvětšená prsa, špatná laktace atd. • možná představa matky, že kojení dítěti ublíží
Zdravotníci	• možná představa, že matka není kojení schopná • možná představa, že matka by mohla dítě zadusit • čas a energie potřebné k podpoře matky mohou být vnímány jako překážka • možná představa, že dítě je matčiným užíváním návykových látek ohroženo
Komunita	• Partner/rodina/zaměstnavatelé mohou kojení považovat za nevhodné a aktivně se proti němu vymezovat.

Náklady a proveditelnost

Proveditelnost (včetně ekonomických dopadů)	• Péče o kojící uživatelky alkoholu se neobejde bez podpory, důvěry a jasných rad: např. uživatelky alkoholu by se měly vyvarovat kojení dvě hodiny od požití jedné standardní jednotky alkoholu a 4 až 8 hodin od požití více než jedné takové jednotky při jedné příležitosti. • Je třeba zohlednit dostupnost bezpečných a cenově dostupných náhražek mateřského mléka, včetně přístupu k pitné vodě a sterilizačním pomůckám, finanční dostupnosti náhražek mateřského mléka a věku kojence/dítěte, a posoudit ji ve světle rizik vyplývajících z kojení. • Kojení samo představuje v rámci základních služeb poskytovaných matce a dítěti jen minimální náklady navíc. Podpora kojení a emocionální vazby a instruování matky ohledně péče o dítě a její následná podpora v této oblasti se však neobejde bez kvalifikovaného personálu a udržitelného programu. • Nejlepším – a také potenciálně nejnákladnějším – modelem péče by byl model komplexní péče, v němž by byl důraz na dvojici matka-dítě součástí programu zohledňujícího případná traumata a jehož středobodem by byla osoba pacientky.

NÁVRH DOPORUČENÍ:

- Při rozhodování o kojení je třeba v každém jednotlivém případě posoudit konkrétní rizika a pozitiva kojení v porovnání s možnými alternativami. Ve většině případů budou pozitiva převažovat nad riziky kojení. Vzhledem k tomu je třeba ženy s poruchami spojenými s užíváním návykových látek podněcovat k tomu, aby kojily, a současně jim nabízet adekvátní podporu a přijímat ochranná opatření.[T]

- Bez ohledu na volbu způsobu výživy je důležitý tělesný kontakt, který je třeba u matky, jež si je plně vědoma potřeb svého dítěte a je na ně schopna reagovat, aktivně podporovat.

- Matky, jež jsou stabilizovány na medikaci na bázi opioidních agonistů, ať už se jedná o metadon nebo buprenorfin, je třeba podněcovat v tom, aby kojily.

- Matky, jež jsou stabilizovány na medikaci na bázi opioidních antagonistů, např. naltrexonu, je třeba od kojení odrazovat, protože naltrexon přechází do mateřského mléka a ve studiích na zvířatech se u naltrexonu prokázalo, že způsobuje nádorové bujení.

T | Faktory zvyšující riziko u uživatelek pervitinu: dlouhodobé užívání, pozitivní testy po porodu, nestabilní prostředí návratu, absence „zdravé“ osoby (babička, ...), rychlé propuštění z porodnice, nespolupráce s adiktologickou službou, špatná sociální situace vč. finanční, aj.

FINÁLNÍ DOPORUČENÍ

DOPORUČENÍ 12

A. Matky s poruchami spojenými s užíváním návykových látek je třeba podporovat v kojení, pakliže by rizika jednoznačně nepřevažovala nad pozitivy.

B. Kojící ženy užívající alkohol nebo drogy je třeba vyzvat a vést k tomu, aby přestaly alkohol nebo drogy užívat. Užívání návykových látek nicméně není nutně kontraindikací kojení.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:

- V rámci posouzení rizik je třeba zohlednit nebezpečí expozice alkoholu a drogám prostřednictvím mateřského mléka, HIV status, konkrétní vzorec užívání návykových látek v jednotlivých případech, přístup k bezpečným a cenově dostupným náhražkám mateřského mléka, jakož i přístup k pitné vodě a sterilizačním pomůckám a věk kojence/dítěte. Například každodenní intenzivní konzumace alkoholu, běžná u osob závislých na alkoholu, by pro kojence znamenala vysoké riziko a při dostupnosti bezpečných alternativ k mateřskému mléku by bylo v takovém případě lepší od kojení upustit.

- Výzvy k abstinování od návykových látek během laktace by měly být kojícím uživatelkám alkoholu a drog sdělovány takovým způsobem, který nebude mít negativní vliv na potenciální prospěšnost kojení.

- Riziko expozice kojením je možné omezit změnou časového režimu kojení nebo pomocí přechodných řešení, např. vytváření zásob (zmrazeného) mateřského mléka nebo náhražky mateřského mléka, jsou-li takové přípravky snadno dostupné a je bezpečné je užívat. Ženy, které užívají alkohol občasně, by neměly kojit dříve než dvě hodiny po konzumaci jedné standardní jednotky alkoholického nápoje (10 g čistého alkoholu) a dříve než 4–8 hodin poté, co vypijí více než jeden takový nápoj při jedné příležitosti. Pokyny týkající se kojení adresované HIV pozitivním ženám by měly rovněž zohledňovat riziko přenosu tohoto viru (bližší informace o tomto tématu obsahují doporučené postupy WHO k problematice kojení a HIV).

- Odpovídající informace a podpora by měly být v souvislosti s kojením poskytnuty matkám kojenců s novorozeneckým abstinenčním syndromem.

- S ohledem na rozdílné hodnotové postoje a preference jednotlivých žen a nedostatek přesvědčivých vědeckých důkazů bylo toto doporučení zařazeno mezi „podmíněné“.

DOPORUČENÍ 13

Tělesný kontakt je důležitý bez ohledu na volbu výživy a v případě matky s adiktologickou poruchou, která je schopna reagovat na potřeby dítěte, je třeba jej aktivně podporovat.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:

- I navzdory velmi nízké kvalitě důkazů bylo u tohoto doporučení rozhodnuto, že bude vydáno jako „silné“. Důvodem bylo minimální riziko újmy, nulové nároky na kapacity a zdroje, hodnotové postoje a preference svědčící ve prospěch doporučení a konstatování jednoznačné převahy pozitiv nad negativy.

DOPORUČENÍ 14

Matky stabilizované na opioidové udržovací léčbě, ať už na bázi metadonu nebo buprenorfinu, je třeba vybízet ke kojení. Výjimkou jsou situace, kdy by rizika jednoznačně převažovala nad pozitivy.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:

- Ženy, kterým byly předepsány opioidy, jako je metadon nebo buprenorfin, a které si přejí přestat kojit, mohou své děti postupně odstavit od mateřského mléka, aby tak snížily riziko rozvoje odvykacích symptomů.

- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení by mělo být považováno za „silné“, neboť navzdory malé průkaznosti účinku bylo shledáno vysoce pravděpodobným, že přínos eliminace odvykacích symptomů u kojence výrazně převáží nad jakýmikoli potenciálními negativy. Hodnotové postoje a preference vyjádřené v průzkumu koncovými uživateli vyznívaly silně ve prospěch tohoto doporučení a jistota panovala také ohledně poměru mezi pozitivy a vynaloženými prostředky.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ROZHODOVÁNÍ O TYPU DOPORUČENÍ (DOPORUČENÍ 12–14):

Faktor	Rozhodnutí
Existují důkazy vysoké nebo střední kvality? Čím vyšší kvalita důkazů, tím vyšší síla doporučení.	Ne
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy na jedné straně a negativy a možnou újmou na straně druhé? Převažují v případě kladného doporučení (doporučení konkrétního postupu) pozitiva nad negativy? Převažují v případě záporného doporučení (doporučení vyhnout se určitému postupu) negativa nad pozitivy?	Ano
Vypovídají předpokládané hodnotové postoje a preference jednoznačně ve prospěch daného doporučení?	Ano
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy a vynakládanými prostředky? Panuje v případě kladného doporučení (doporučuje se postupovat určitým způsobem) jistota, že pozitiva odpovídají nákladům na vynaložené prostředky? Panuje v případě záporného doporučení (doporučuje se určitým způsobem nepostupovat) jistota, že náklady na vynaložené prostředky nejsou úměrné dosaženému přínosu?	Ano

KOJENÍ A (ZNE)UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK: PŘEHLED VĚDECKÝCH DŮKAZŮ A ODHADY RIZIKA SPOJENÉHO S JEDNOTLIVÝMI LÁTKAMI

Lauren M. Jansson

Užívání legálních i nelegálních návykových látek zůstává u žen v plodném věku významným problémem. Podle dat z amerického národního průzkumu zaměřeného na užívání drog a zdraví z roku 2007 (National Survey on Drug Use and Health, NSDUH) užívalo v USA v posledním měsíci nelegální drogy 5,2 % těhotných žen ve věku od 15 do 44 let. Ačkoli prevalence předepisovaných léků proti bolesti na bázi opioidů/opioidních analgetik, např. hydrokodonu nebo oxykodonu, mezi těhotnými ženami není dobře známa, objevuje se stále více důkazů o tom, že zneužívání opioidních léků proti bolesti/analgetik mezinárodně roste (informace ze systému RADARS 2012; Maxwell & McCance-Katz, 2009). V USA se mezi lety 2000 a 2009 výskyt NAS a užívání opioidů u matek ztrojnásobil (Patrick et al., 2012). Skupinou, které je třeba věnovat zvláštní pozornost, jsou dospívající; v letech 2010–11 užívalo nelegální drogy 20,9 % mladých těhotných žen ve věkové skupině 15–17 let a kuřaček je v této skupině více mezi těhotnými než netěhotnými (NIDA). Značným problémem je celosvětově i užívání dalších návykových látek v těhotenství: v rámci namátkového průzkumu 175 novorozenců v Barceloně bylo na drogy pozitivních 11 % testů smolky (Concheiro et al., 2012); 14 % Kanaďanek v roce 2005 uvedlo, že během svého posledního těhotenství pilo (Health Canada, 2005) a incidence fetálního alkoholového syndromu je celosvětově 1:2000 živě narozených dětí (Sachdeva et. al., 2009).

Je dobře známo, že mateřské mléko představuje pro novorozence optimální výživu. Mateřské mléko a laktace je zdrojem mnoha dalších pozitiv, které právě pro drogově závislou dvojici, jež je obecně vystavena vyššímu riziku mnoha akutních a chronických somatických i psychických chorobných stavů, budou značným přínosem. Mezi tato pozitiva patří nižší míra infekcí u novorozence, mírnění určitých chronických zdravotních problémů v pozdějším životě, např. cukrovky typu I i II a obezity, a lepší kognitivní funkce a vývoj mozku (Isaacs et al., 2010). Kojení je pro novorozence analgetikem (Gray, et al., 2002) a bylo i prokázáno, že mateřské mléko, resp. kojení, může zmírnit výskyt nebo intenzitu novorozeneckého abstinenčního syndromu (NAS, resp. odvykací stav, který se typicky vyskytuje po porodu u dětí, které byly vystaveny opioidům) (Welle-Strand et al., 2013, McQueen, 2011). Kojení má značný zdravotní přínos i pro matky. Z provedených výzkumů vyplývá, že kojící matky vykazují v porovnání s těmi, které nekojí, nižší incidenci rakoviny prsu a vaječníků, nižší odezvu na stres (Mezzacappa et al., 2005) a vyšší vagální tonus, jež jsou ukazatelem lepší autonomní regulace. To může být pro drogově závislé ženy obzvláště významným přínosem, neboť stres může být výrazným faktorem při rozvoji psychiatrických symptomů a pojí se s relapsem užívání návykových látek (Sinha, et al. 2007) a matčina špatná regulace stresu a systémů odměny se pojí s aktivitami směřujícími k obstarávání drog a zanedbáváním rodičovských povinností (Rutherford et al., 2011). Posílení citové vazby mezi matkou a dítětem (Luijk et al., 2012) může být dalším obzvláště důležitým přínosem, zejména u žen, které mohou trpět pocitem viny kvůli tomu, že v těhotenství užívaly drogy, a nedostatkem sebevědomí, pokud jde o jejich rodičovské dovednosti.

Přes významný a konkrétní přínos mateřského mléka a kojení pro oba jedince vystavené působení návykových látek je nutné při zvažování laktace u této vysoce rizikové populace důkladně zvážit možná rizika: je nutné vzít v úvahu poměr pozitiv a negativ této praxe a několik rizikových faktorů. Tyto faktory vycházejí z 1) funkčního stavu matky, 2) funkčního stavu dítěte a 3) toxicity související s užívanou látkou/látkami.

1. Látkově závislá matka

Ženy závislé na návykových látkách mohou trpět zdravotními a jinými problémy, které potenciálně navyšují riziko pro kojené dítě. Patří sem HIV nebo jiné infekce, špatná výživa a psychiatrické poruchy s indikovanou léčbou psychofarmaky s prokázanou toxicitou. Z výzkumů vyplývá, že rozhodnutí matky kojit nutně neimplikuje životní styl bez užívání drog, který by vyloučil, že její dítě bude vystaveno toxickým vlivům (Frank et al., 1992). Drogově závislé ženy často užívají více než jednu látku (ať už nelegální, nebo legální) a častý je také výskyt souběžné konzumace alkoholu a kouření. Vliv alkoholu a drog na matku může významně omezit její úsudek a schopnost pečovat o své miminko, přičemž u chronických uživatelů drog se toto riziko zvyšuje s opakovanou expozicí a vede ke změnám v mozku, které se na zvýšení tohoto rizika podílejí. U žen, které jsou schopny dosáhnout abstinence během těhotenství je významným problémem možný relaps užívání návykových látek po porodu. Bylo zjištěno, že v případě užívání alkoholu, včetně nárazového pití, a užívání tabáku a konopí míra konzumace těchto látek v poporodním období významně vyskočí v porovnání s užíváním během těhotenství (National Survey on Drug Use and Health, kombinovaná data z let 2002–2007). U některých žen dochází k relapsu užívání látek, které se obvykle nedají zjistit z toxikologie moči prováděné v rámci standardního screeningu na užívání drog probíhajícího v terapeutických programech nebo nemocnicích (např. klonidin nebo některé benzodiazepiny). Ve většině společností obvykle drogově závislé těhotné ženy a matky pod vlivem značného společenského tlaku popírají, že by návykové látky užívaly, v důsledku čehož je detekce látkové závislosti v perinatálním období důležitá a problematická zároveň.[U] Vzhledem ke korelaci mezi depresí a užíváním návykových látek hrozí u novopečených matek s poporodní depresí potenciálně vysoké riziko užívání návykových látek nebo jeho recidiva (Chapman & Wu, 2013). Ženy, které užívají návykové látky nebo jsou na těchto látkách závislé, často vykazují určitá chování nebo chorobné stavy, jež mohou kojenému dítěti způsobit újmu ať už samostatně, nebo v kombinaci s expozicí návykovým látkám jako takovou. Ve srovnání s obecnou populací je psychopatologie v mateřství častější u žen s látkovou závislostí (Fitzsimons et al., 2007) a relativně často se pojí s chybným úsudkem, což pro kojené dítě zvyšuje riziko fyzické újmy. Riziko takové újmy může dále zvýšit matčina somnolence, nepravidelný spánkový rytmus nebo snížená reakční doba v důsledku působení psychofarmak. U žen s poruchami spojenými s užíváním návykových látek je pravděpodobnější, že budou bagatelizovat rizika, vykazovat horší sebekontrolu a brát menší ohled na svou bezpečnost i bezpečnost druhých lidí v situacích, které mohou představovat riziko pro kojené dítě, čímž se dále zvyšuje možnost újmy.

U | V ČR užívání návykových látek – ani v těhotenství – není trestné!

2. Dítě vystavené působení návykových látek

Rizika pro dítě spojená s návykovými látkami v mateřském mléce jsou rovněž ovlivněna i dalšími faktory, než které jsme na základě poznatků o farmakokinetice drog určit. Některé návykové látky se mohou v organismu dítěte nahromadit v důsledku nižší schopnosti jejich odbourávání nebo nedostatečně vyvinutých metabolických drah (AAP, 2013). Zvýšená náchylnost se pojí také s některými konkrétními genotypy. Takovým případem jsou např. genotypy spojované s ultrarychlým metabolismem kodeinu (Berlin, et al., 2009). U dítěte vystaveného návykové látce, zejména opioidům, se může po narození rozvinout NAS, který obnáší významnou morbiditu a dlouhotrvající farmakoterapeutickou léčbu. Kojit děti s NAS může být obzvláště obtížné kvůli symptomům poruchy, mezi něž patří hypertonicita, špatná koordinace sání a polykání nebo jiné potíže spojené s krmením kojence (Jansson et al., 2004), které mohou vést k tomu, že dítě, které je z hlediska výživy odkázáno výhradně na mateřské mléko, neprospívá, nemluvě o frustraci matky či jejích pocitech viny a neschopnosti, které mohou vyústit v depresi nebo relaps. Důležitým aspektem je, že na rozdíl od dítěte, které dostává kojeneckou výživu, kojené dítě svou matku nutně všude provází a vyžaduje častější pozornost. Stav, kdy ženy nejsou zdravotně nebo psychiatricky stabilizovány, pokračují v užívání návykových látek nebo nežijí v uspořádaných a/nebo bezpečných poměrech, tak na dítě doléhá tím, že je ve vyšší míře vystaveno rizikovým situacím. Dětem v takových podmínkách hrozí, že budou vystaveny násilí, obstarávání drog/obchodování s drogami ze strany matky nebo její prostituci. V důsledku změn v mozku, které užívání drog provází, vnímají často drogově závislé matky běžné projevované potřeby kojence jako něco, co je spíše stresuje, než naplňuje (Rutherford et al., 2011). To pak může vést k situacím, kdy je dítě zanedbáváno a/nebo vystaveno různým formám špatného zacházení.

3. Návykové látky a mateřské mléko/kojení

Rizika související s kojením u žen se závislostí na návykových látkách představuje bezprostřední toxicita jednotlivých látek přecházejících do mateřského mléka a následně požívaných dítětem, jakož i sekundární efekt, kdy je dítě vystaveno toxickým vlivům v důsledku matčina užívání návykových látek nebo prostředí, v němž látkově závislá žena žije. Je pravděpodobnější, že v mateřském mléce se spíše nahromadí drogy s dlouhým biologickým poločasem a dítě současně snáze vstřebá drogy s vysokou biologickou dostupností (Hale, 2004). Nelegální návykové látky bývají ředěny nebezpečnými a neznámými příměsemi. Při vaporizaci látek je dítě ohroženo sekundární expozicí; například kouř z konopí (THC) obsahuje přes 450 sloučenin, z nichž mnohé jsou toxické; 6 až 53 % delta-9-THC se při kouření uvolňuje do vzduchu bočním proudem (Huestis et al., 1992). U žen, které žijí v chudých poměrech, což je případ mnoha drogo-

vě závislých žen, je třeba vzít v úvahu další environmentální expozici, např. těžkým kovům, insekticidům nebo aromatickým uhlovodíkům (Erlin & van den Anker, 2012).

Tématu přenosu zneužívaných látek do mateřského mléka se odborná literatura věnuje celkově jen sporadicky, neboť tento typ výzkumu je obecně zatížen mnoha etickými i praktickými dilematy a navíc se obtížně provádí. Odborná literatura o dlouhodobých účincích expozice prostřednictvím mateřského mléka téměř neexistuje. Většina klinických studií v této oblasti se zaměřuje na problematiku laktace a medikace užívané k léčbě závislosti na opioidech. Velká většina literatury vztahující se k tématu užívání nelegálních látek a laktace sestává primárně z případových studií. Jejich společným nedostatkem jsou nízké počty. Ačkoli v případě této populace žen s vysokou prevalencí polymorfního užívání je pohled na každou ze zneužívaných návykových látek samostatně poněkud umělým konstruktem, uvádíme v následující části přehled jednotlivých látek a jejich toxicity ve vztahu k expozicím dítěte prostřednictvím mateřského mléka. Uvedeno je rovněž odhadované riziko u jednotlivých látek, nicméně je třeba poznamenat, že ve většině případů se jedná o názor autora vycházející ze syntézy dostupných poznatků.

Kokain:
V mléku je přítomna jak původní droga, tak její metabolity, přičemž vzhledem k chemické charakteristice kokainu se předpokládají vysoké koncentrace (Bailey, 1998), které mohou mít za následek vysokou míru expozice (Winecker et al., 2001). Uváděné koncentrace kokainu v mateřském mléce vykazují značné rozdíly a nedochází ani k jeho konzistentní detekci v mateřském mléce u žen, o nichž je známo, že tuto látku užívají, z čehož plyne, že analýza mateřského mléka není dostatečně citlivou metodou zjišťování expozice. U dítěte o hmotnosti 4 kg kojeného každé tři hodiny může dosáhnout koncentrace kokainu v krvi 200 ng/ml, která je srovnatelná s koncentrací kokainu v krvi dospělého člověka naměřenou po intranazální aplikaci 1,5 mg/kg kokainu nebo po intravenózní aplikaci 16mg dávky (Winecker et al., 2001). Novorozenci jsou vůči kokainu mimořádně citliví, protože metabolizace kokainu na jeho hlavní metabolit, benzoylekgonin, probíhá vzhledem k nedostatečně vyvinutému systému cholinesterázy pomaleji. Popsána je intoxikace kojeného dítěte u intranazální uživatelky kokainu (Chasnoff et al., 1987), jakož i intoxikace dítěte, jehož matka užívala kokain na rozbolavělé bradavky (Chaney et al., 1988). Pro příležitostné uživatelky kokainu byl zpracován metodický pokyn (Sarkar et al., 2005). U žen, které příležitostně užijí kokain, se následně doporučuje od kojení na 24 hodin upustit (Cressman, 2012).

Odhadované riziko: Vzhledem k dosavadní nedostatečné schopnosti novorozence metabolizovat kokain požitý v mateřském mléce, možným vysokým koncentracím a popsaným případům intoxikace jsou rizika spojená s kojením u chronických uživatelek kokainu, resp. u žen na kokainu závislých, značná. Rizika spojená s kojením u intenzivních či chronických uživatelek kokainu pravděpodobně převažují na pozitivy, jsou-li k dispozici bezpečné alternativy kojení. U uživatelek, které na kokainu nejsou závislé nebo jej užívají jen příležitostně, je riziko nižší a lze jej dále snižovat přerušením kojení na 24 hodin (za předpokladu dostupnosti bezpečných a finančně přijatelných alternativ kojení).

Metamfetamin:
Metamfetamin prochází demetylací na amfetamin, který je aktivním metabolitem. Amfetaminy často obsahují další látky s nepředvídatelnými účinky. Koncentrace amfetaminů v mateřském mléce je 2,8 až 7,5krát vyšší než v plazmě matky (ACOG, 2011) a v literatuře jsou rovněž popsány symptomy u dětí, např. iritabilita a agitace (AAP, 2001), včetně úmrtí (Ariagno et al., 1995). Jedna ze studií referuje o dvou ženách užívajících nitrožilně „pouliční“ metamfetamin (v neznámých dávkách), jimž byly naměřeny hladiny drogy v plazmě i mateřském mléce. Dávky připadající na dítě byly vypočítány na 16,7 a 42,2 mcg/kg/den u metamfetaminu a 0,8 a 2,5 mcg/kg/den u amfetaminu (Bartu, et al., 2009), což je méně než množství ekvipotentních terapeutických dávek dextroamfetaminu u starších dětí s ADHD.

Odhadované riziko: Přesné informace týkající se bezpečnosti zneužívání/užívání metamfetaminu nejsou k dispozici.

Konopí:
Hlavní účinnou látkou v konopí je delta-9-THC, které se velmi dobře rozpouští v tucích a ukládá se v tukové tkáni uživatelů, odkud se postupně uvolňuje tempem odvislým od míry užívání. Kouř z konopí obsahuje množství sloučenin, z nichž většina je toxických. Podle dosavadních poznatků přecházejí účinné látky konopí do mateřského mléka v malých množstvích. Byly vyjádřeny určité obavy z dopadu konopí na neuropřenašeče, vývoj CNS a funkce endokanabinoidních systémů u kojenců vystavených jeho působení prostřednictvím mateřského mléka (Fernandez-Ruiz, et al., 2004; Schuel, et al., 2002). U intenzivních uživatelek dochází k přechodu delta-9-THC do mateřského mléka v poměru mléko/plazma 8:1 a je následně přijato a metabolizováno dítětem (metabolity THC jsou přítomny ve stolici dítěte) (Perez-Reyes & Wall, 1982). Na základě přepočtu hmotnosti by do sebe kojenec při jednom kojení mohl dostat 0,8 % dávky vykouřené matkou v jedné marihuanové cigaretě (Bennett, 1997). Při jednoleté katamnéze byla zjištěna souvislost mezi expozicí konopí prostřednictvím mateřského mléka v prvním měsíci života dítěte a horším motorickým vývojem, nikoli však souvislost s narušením normálního růstu nebo intelektuálního vývoje (Astley & Little, 1990), a popsány byly také další účinky na dítě, jako jsou sedace, opožděný růst (Hale & Hartman, 2006), nízký tonus a špatné sání (Liston, 1998). Autoři dvou studií (Astley & Little, 1990; Tennes, et al., 1985) dospěli k závěru, že příležitostné užívání konopí

během kojení nemá na kojené dítě žádné znatelné dopady. Avšak vzhledem k tomu, že období těsně po porodu je důležitou fází pro vývoj mozku, THC by teoreticky mohlo vyvolat změny v metabolismu mozkových buněk (Garry et al., 2009) a tedy i ve vývoji dítěte. 50 % z chronických uživatelek THC uvedlo, že „své užívání nemají zcela pod kontrolou“ a užívání THC jako takové se pojí s nejrůznějšími psychiatrickými poruchami (Hall & Degenhardt, 2004), z čehož vyplývá pro dítě kojené uživatelkou konopí další riziko.

Odhadované riziko: Vzhledem k potenciálně vysokým koncentracím THC v mateřském mléce chronických/intenzivních uživatelek a toxickým činitelům přítomným v kouři, možnosti změn ve vývoji exponovaných dětí a často změněnému smyslovému vnímání u matek, které jsou intenzivními uživatelkami konopí, lze hovořit o významném riziku. Rizika spojená s kojením u intenzivních či chronických uživatelek THC pravděpodobně převažují nad pozitivy, jsou-li k dispozici bezpečné alternativy kojení.

Avšak z výsledků několika málo dostupných studií vyplývá, že umírněné nebo příležitostné užívání má na dítě jen malý efekt. V případě matčina umírněného nebo příležitostného užívání THC může platit, že pozitiva mateřského mléka/kojení v kombinaci s adekvátní podporou v oblasti péče o dítě v době, kdy matka konopí užívá, mohou za určitých okolností převážit nad riziky. V případech intenzivního užívání konopí je riziko větší a může tak být bezpečnější nekojit, jsou-li k dispozici bezpečné a cenově dostupné alternativy.

Benzodiazepiny:
Benzodiazepiny se látkově závislým ženám jednak často předepisují a současně jsou jimi často nadužívány, resp. zneužívány. Míra nežádoucích příhod, byť vycházející z relativně malých vzorků, se u jednotlivých přípravků pohybuje od 0 do 50 % (17 % alprazolam, 22 % diazepam a 50 % klonazepam). Tyto nežádoucí účinky zahrnují letargii, iritabilitu, nedostatečné přibírání na váze a apnoe. U jiných přípravků (oxazepam, lorazepam nebo temazepam) se žádné nežádoucí účinky neuvádějí (Rubin et al., 2004). Využívají-li se benzodiazepiny jako doplňková medikace, může dojít k interakci s jinými látkami a zvýšení rizika útlumu CNS (například opioidní analgetikum morfin užité společně s anxiolytikem diazepam umocňuje útlum CNS), nicméně nemíchají-li se s jinými látkami, představují jen minimální riziko. Ve studii se 124 ženami s předepsanými benzodiazepiny byly nežádoucí účinky, zejména sedace, uváděny u 1,6 % dětí. Užívání předepsaných benzodiazepinů v poporodním období je obvykle s kojením slučitelné (Kelly et al., 2012).

Odhadované riziko: Přestože z dosavadních poznatků vyplývá, že užívání předepsaných benzodiazepinů je obvykle s laktací slučitelné, chybí jakákoli odborná literatura zabývající se problematikou nadužívání/zneužívání benzodiazepinů a kojení. Zejména u žen závislých na více různých návykových látkách, kde existuje možnost nepříznivého dopadu na dítě v důsledku synergického účinku různých substancí, hrozí značné riziko a riziko plynoucí z kojení u této populace by proto podle všeho převážilo nad jeho pozitivy, pakliže se nabízejí bezpečné alternativy.

Alkohol:
Napříč různými státy jsou rozšířené představy, že alkohol (zejména pivo) má na kojení blahodárný vliv (Koletzka & Lehner, 2000) a že alkohol zvyšuje množství mléka a přináší uvolnění matce i dítěti (Menella, 2002). Navzdory těmto představám je opak pravdou. Alkohol blokuje uvolňování oxytocinu a snižuje tak množství mléka a vypuzovací reflex (Bowen & Tumbach, 2011). Expozice alkoholu prostřednictvím mateřského mléka může u dítěte ovlivnit příjem mléka v důsledku nižší tvorby mléka a silnějšího sání dítěte, které může mít kompenzační charakter (Giglia et al., 2006). Při výzkumu na zvířatech bylo zjištěno, že alkohol mění strukturu mléčné žlázy u krys s následkem horší funkce mléčné žlázy během prvních několika dnů laktace (Steven et al., 1989). S vysokou frekvencí konzumace alkoholu během laktace je spojováno časné odstavení, a to i po adjustaci zohledňující vliv možných zavádějících faktorů (Howard & Lawrence, 1998). Na zvířecích modelech byl prokázán horší růst mláďat (Detering et al., 1979; Hekmatpanah et al., 1994; Vilaro et al., 1985). Alkohol se do mateřského mléka dostává pasivní difúzí a hladině alkoholu v krvi matky odpovídá do 30–60 minut od požití (Lawton, 1985, Kesaniemi, 1974, Mennella & Beauchamp, 1993); u intenzivních uživatelek jsou hladiny alkoholu v mateřském mléce vyšší než v krvi (Lawton et al., 1985). Mozek kojence je mimořádně citlivý i vůči malým množstvím alkoholu, přičemž tato malá množství přijatá během laktace se v organismu dítěte nahromadí, protože k jeho metabolizaci a vylučování dochází pomaleji než u dospělých (Little et al., 1989). Popsány jsou změny ve spánkových cyklech dítěte (Menella & Gerrish, 1998), jeho vývoji (Little et al., 1990) a růstu (Backstrand et al., 2004). Dále se uvádí silný inverzní lineární vztah mezi chronickou expozicí etanolu v mateřském mléce a indexem psychomotorického vývoje dítěte na škále dle Bayleyové při roční katamnéze (Little et al., 1989). Konzumace alkoholu kojícími matkami v míře doporučené nekojícím matkám jako „bezpečná“ může mít negativní dopad na vývoj a chování dítěte (Giglia et al., 2006). Lékařský ústav americké Národní akademie věd (1991) dospěl k závěru, že konzumace alkoholu ze strany kojících žen v míře převyšující 0,5 g/kg hmotnosti matky může být pro dítě škodlivé. Americká pediatrická společnost vydala doporučení, ve kterém nabádá kojící matky, aby se užívání alkoholu obecně vyhnuly (AAP, 2005).

Odhadované riziko: Není pravděpodobné, že by užívání alkoholu v menší míře (tj. 1 standardní jednotka alkoholu denně) způsobovalo kojenému dítěti nějaké významnější problémy z krátkodobého či dlouhodobého hlediska, zejména pokud matka s kojením počká 2 až 2,5 hodiny od

požití alkoholického nápoje, takže možná rizika budou pravděpodobně menší, než kdyby žena nekojila. Každodenní intenzivní užívání alkoholu (tj. více než 2 standardní jednotky alkoholu denně) mohou dítě negativně poznamenat; alkohol se z mateřského mléka zjevně eliminuje pomaleji a doba, po kterou matka své dítě kojí, se zkracuje, což významně zvyšuje riziko. Ženy s chronickou závislostí na alkoholu nebo ženy, které pijí intenzivně nebo nárazově, představují pro své dítě vysoké riziko a kojení se tak pro svou značnou riskantnost v jejich případě nedoporučuje.

Opioidy:
O problémech s užíváním opioidů u matek v souvislosti s kojením bylo prvně referováno v roce 1985, kdy čtyři kojenci začali být apnoičtí poté, co byli nakojeni matkami, kterým bylo předepsáno užívat každých 4–6 hodin kodein (Davis & Bhutan, 1985). V souvislosti s kodeinem bylo referováno o 39 nežádoucích příhodách (Hendrickson et al., 2012) a jednom úmrtí kojence (Koren et al., 2006). Toxicita pro dítě může souviset s duplikací genu CYP2D6, která způsobuje, že u matek dochází k ultra rychlé metabolizaci kodeinu na morfin, což vede k vysokým hladinám jak v plazmě, tak v mléku (Madadi et al., 2009). Vzhledem k absenci spolehlivého způsobu posuzování fenotypů cytochromů se v případě kojících matek kodein nedoporučuje. Stejně nebezpečné mohou být i ostatní opioidy. 20 % matek užívajících oxykodon uvádí u novorozenců útlum CNS po nakojení (Lam, 2012). Popsáno je jedno úmrtí dítěte kojící matce zneužívající metadon, která předtím žádné opioidy neužívala (West et al., 2009). Heroin přechází do mateřského mléka a přeměňuje se na morfin. Morfin užívaný v přijatelných dávkách a krátkodobě na úlevu od bolesti je sice pro kojící ženy bezpečný (Wittels et al., 1990; Hendrickson et al., 2012), nicméně uživatelky heroinu často konzumují vyšší dávky (resp. dávky v neznámém množství), což tuto praxi činí nebezpečnou (D'Appolito, 2013).

Obecně lze říci, že přípravky užívané k léčbě závislosti na opioidech jsou pravděpodobně s kojením slučitelné. V kontextu komplexní adiktologické a prenatální péče se metadonová a buprenorfinová udržovací léčba těhotných žen se závislostí na opioidech pojí s lepšími zdravotními výstupy jak u matky, tak u novorozence. Metadon do mateřského mléka proniká v nízkých koncentracích; uváděné jsou nízké poměry koncentrací v mléku a plazmě (~0,4) a nízké jsou i kalkulované teoretické dávky pro dítě (0,038–0,0152 mg/den) (Jansson et al., 2008; Bogen et al., 2011). Nízké jsou rovněž koncentrace v plazmě dítěte po dvou týdnech od porodu (2,2–8,1 ng/ml), což u stabilizovaných a jinak abstinujících žen na udržovací metadonové terapii svědčí ve prospěch kojení (Jansson et al., 2004) bez ohledu na výši matčiny dávky metadonu, neboť ta na koncentrace v mléce nemá vliv (Jansson et al., 2008). Expozice buprenorfinu prostřednictvím mateřského mléka je popsána jen v omezené míře. Buprenorfin se vylučuje do mateřského mléka a dosahuje podobné hladiny jako v plazmě matky (Johnson, 2001). Existující literatura uvádí nízké koncentrace a nízké hodnoty kalkulovaných teoretických dávek pro dítě (Ilett et al., 2012, Lindemalm et al., 2009); tento přípravek navíc vykazuje nízkou biologickou dostupnost, což nahrává tomu, aby u jinak abstinujících žen stabilizovaných na buprenorfinu bylo kojení doporučováno. Není pravděpodobné, že by některý z těchto přípravků přestupoval na kojené dítě z matky na lékařsky supervidované substituční léčbě v takovém množství, u něhož by bylo nutné předcházet novorozeneckému abstinenčnímu syndromu nebo jej mírnit. Existuje jediná studie zmiňující ženu v udržovací léčbě na bázi naltrexonu se zjištěnými nízkými koncentracemi naltrexonu v mateřském mléce i nízkou kalkulovanou dávkou pro dítě. Naltrexon se koncentruje v mateřském mléce v poměru mléko/plasma 1,9 (Chan et al., 2004).

Odhadované riziko: Ženy závislé na opioidech, které užívají heroin nebo zneužívají volně neprodejná léčiva s obsahem opioidů způsobem, který vede k cyklickému střídání intoxikace a abstinenčních příznaků, budou pravděpodobně představovat pro své kojené děti významné riziko, a proto se v jejich případě kojení nedoporučuje. Bylo zjištěno, že ani předepsaný oxykodon není pro kojící ženy bezpečný. Naproti tomu morfin předepisovaný na bolest v poporodním období nepředstavuje velké riziko a je s laktací slučitelný. V případě žen na udržovací terapii metadonem a buprenorfinem je riziko nízké, pokud jinak abstinují a splňují další kritéria, a kojení by proto u nich mělo být podporováno.[V]

Závěry

Vyjadřování se ke kojení u uživatelek návykových látek může pro ošetřujícího zdravotníka představovat dilema. V rámci kompletního a zevrubného zhodnocení stavu matky i dítěte v poporodním období je třeba zohlednit několik faktorů, zejména:

- somatický a psychiatrický stav matky
- matčino užívání návykových látek, případné předchozí epizody adiktologické léčby a potřebu podávání/užívání léčivých přípravků
- rodinné a sociální zázemí matky
- plány matky týkající se péče o její fyzické i psychické zdraví, adiktologické léčby a pediatrické péče
- přístup k náhražkám mateřského mléka a dostatek finančních prostředků k jejich pořízení, přístup k pitné vodě a možnost sterilizace pomůcek určených ke krmení dítěte.

V | V ČR se považuje za vhodné doporučit u těhotných a kojících, aby substituční léčba probíhala v substitučních centrech. S uživatelkami mají zkušenosti a je zde poskytována kompletní péče.

LITERATURA

ACOG Committee on Health Care for Underserved Women. Methamphetamine abuse in women of reproductive age. (2011) *Obstetrics & Gynecology*;117(3):751-755.

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Policy Statement: The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. (2001) *Pediatrics* 108(3):776-789.

American Academy of Pediatrics, Policy Statement (2005) Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*;115:496-506.

American Academy of Pediatrics, Sachs C and the Committee on Drugs. The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: An update on selected topics. (2013). *Pediatrics*; 132;e796. DOI:10.1542/peds.2013-1985.

Ariagno R., Karch S. B., Middleberg R., Stephens B. G., Valdes-Dapena M. (1995) Methamphetamine ingestion by a breast-feeding mother and her infant's death: People v Henderson. *JAMA*;274(3):215.

Astley S. J., Little R. E. (1990) Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicology*;12(2):161-168.

Backstrand J. R., Goodman A. H., Allen L. H., Pelto G. H. (2004) Pulque intake during pregnancy and lactation in rural Mexico: alcohol and child growth from 1 to 57 months. *Eur J Clin Nutr.*;58:1626-34.

Bailey D. N. (1998) Cocaine and cocaethylene binding to human milk. *Am J Clin Pathol.*;110:491-4.

Bartu A., Dusci L. J., Ilett K. F. (2009) Transfer of methylamphetamine and amphetamine into breast milk following recreational use of methylamphetamine. *British Journal of Clinical Pharmacology*;67(4):455-459.

Bennet P. N. "Cannabis," in *Drugs and Human Lactation*, (1997) P. N. Bennett and WHO Working Group, Eds., Elsevier, Amsterdam, The Netherlands, 2nd edition.

Berlin C. M., Jr, Paul I. M., Vesell E. S. (2009) Safety issues of maternal drug therapy during breastfeeding. *Clin Pharmacol Ther*;85(1):20–22

Bogen D., Perel J. M., Helsel J. C., Hanusa B. H., Thompson M., Wisner K. L. (2011) Estimated infant exposure to enantiomer-specific methadone levels in breast milk. *Breastfeeding Medicine*;6(6):377-384.

Bowen A., Tumback L. (2011) Alcohol and breastfeeding: dispelling the myths and promoting the evidence. *Nurs Womens Health.*;14(6):454-61.

Chan C. F., Page-Sharp M., Kristensen J. H., O'Neil G., Ilett K. F. (2004) Transfer of naltrexone and its metabolite 6,β-naltrexol into human milk. *Journal of Human Lactation*;20(3):322-326.

Chaney N., Franke J., Wadlington W. (1988) Cocaine convulsions in a breast-feeding baby. *J Pediatr*;112:134-135.

Chapman S. L., Wu L. T. (2013) Postpartum substance use and depressive symptoms: a review. *Women Health*;53(5):479-503.

Chasnoff I. J., Lewis D. E., Squires L. (1987) Cocaine intoxication in a breast-fed infant. *Pediatrics*; 80:836-838.

Concheiro M.; González-Colmenero E.; Lendoiro E.; et al. (2012) Alternative matrices for cocaine, heroin, and methadone in utero drug exposure detection. *Therapeutic Drug Monitoring*;34:502-509.

Cressman A. M., Koren G., Pupco A., Kim E., Ito S., Bozzo P. (2012) Maternal cocaine use during breastfeeding. *Can Fam Physician.*;58:1218-19.

D'Apolito K. (2013) Breastfeeding and substance use. Clinical Obstetrics and Gynecology, *Clin Obstet Gynecol.*;56(1):202-11.

Davanzo R., Copertino M., De Cunto A., Minen F., Amaddeo A. (2011) Antidepressant drugs and breastfeeding: A review of the literature. *Breastfeeding Medicine*;6(2):89-98.

Davis J. M., Bhutani V. K. (1985) Neonatal apnea and maternal codeine use. *Pediatr Res*;19(4 pt 2):170A.

Detering, N., Reed, W., Ozand, P., & Karahasan, A. (1979). The effects of maternal ethanol consumption in the rat on the development of their offspring. *Journal of Nutrition*, 109, 999-1009.

Erlin C. M., van den Anker J. N. (2012) Safety during breastfeeding: drugs, food, environmental chemicals, and maternal infections. *Seminars in Fetal and Maternal Medicine*:12:1-6.

Fernandez-Ruiz J., Gomez M., Hernandez M. et al.(2004) Cannabinoids and gene expression during brain development. *Neurotox Res.*;6:389-401.

Fitzsimons H. E., Tuten M., Vaidya V., Jones H. E. (2007) Mood disorders affect drug treatment success of drug-dependent pregnant women. *Journal of Substance Abuse Treatment*;32:19-25.

Frank D. A., Bauchner H., Zuckerman B. S., Fried L. (1992) Cocaine and marijuana use during pregnancy by women intending and not intending to breastfeed, Research and Professional Briefs, J*ournal of the American Dietetic Association*, (92)2:215-217

Garry A., Rigourd V., Amirouche A., Fauroux V., Aubry S., Serreau R. (2009) Cannabis and breastfeeding. Journal of Toxicology;:596149. doi: 10.1155/2009/596149. Epub 29. dubna 2009.

Giglia R., Binns C. (2006) Alcohol and lactation: A systematic review. *Nutrition & Dietetics*;63:103-116.

Gray L., Miller L. W., Philipp B. L., et al. Breastfeeding is analgesic in healthy newborns. *Pediatrics* 2002;109:590-593.

Hale T. W. (2004) Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol*;47(3):696-711

Hale T. and Hartman P. (2006). Textbook of human lactation. Amarillo, Texas: Hale Publishing.

Hall W. and Degenhardt, L. (2004). Is there a specific psychosis in marijuana madness (eds. D.J. Castle, R. Murray). Cambridge: Cambridge U Press.

Health Canada. Canadian perinatal health report, 2005. Ottawa: Minister of Public Works and Government Services Canada.

Hekmatpanah, J., Hagthighat N., Adams C. (1994). Alcohol consumption by nursing rats and its effect of the cerebellum of the offspring. *Alcohol and Alcoholism*, 29, 535-547.

Hendrickson R. G., McKeown N. J. (2012) Is maternal opioid use hazardous to breast-fed infants? *Clinical Toxicology*;50:1-14.

Howard C., Lawrence R. Breast-feeding and drug exposure. (1998) *Obstet Gynecol Clin North Am*; 25: 195-217.

Huestis M. A., Sampson A. H., Holicky B. J., Henningfield J. E., Cone E. J. (1992) Characterization of the absorption phase of marijuana smoking. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(1):31-41.

Huestis M. A., Henningfield J. E., Cone E. J. (1992) Blood cannabinoids. I. Absorption of THC and formation of 11-OH-THC and THCCOOH during and after smoking marijuana. *J Anal Toxicol*.;16:276-82.

Ilett K. F., Hackett L. P., Gower S., Doherty D. A., Hamilton D., Bartu A. E.(2012) Estimated dose exposure of the neonate to buprenorphine and its metabolite via breastmilk during maternal buprenorphine treatment. *Breastfeeding Medicine*;7:269-274.

Isaacs E. B., Fischl B. R., Quinn B. T., Chong W. K., Gadian D. G., Lucas A. (2010) Impact of breast milk on intelligence quotient, brain size, and white matter development. *Pediatr Res*;67(4):357-62.

Isemann, B., Meinzen-Derr, J., & Akinbi, H. (2011). Maternal and neonatal factors impacting response to methadone therapy in infants treated for neonatal abstinence syndrome. *J Perinatol*, 31(1), 25-29.

Jansson L. M. (2009) Academy of Breastfeeding Medicine Protocol #21: Guidelines for Breastfeeding and the Drug-Dependent Woman. *Breastfeeding Medicine*;4(4):225-228.

Jansson L. M., Velez M. L., Harrow C. (2004) Methadone Maintenance and Lactation: A Review of the Literature and Current Management Guidelines. *Journal of Human Lactation*; 20(1):62-71.

Jansson L. M., Choo R., Velez M. L., Harrow C., Schroeder J. R., Shakleya D. M., Huestis M. A. (2008) Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics*;121(1):106-114.

Johnson R. E., Jones H. E., Jasinski D. R., et al.(2001). Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: maternal and neonatal outcomes. *Drug Alcohol Depend*.;63(1):97-103

Kesaniemi Y. A. (1974) Ethanol and acetaledhyde in the milk and peripheral blood of lactating women after ethanol administration. *J Obstet Gynaecol*; 81: 84-6.

Kaufman K. R., Petrucha R. A., Pitts FN Jr, Weekes ME. (1983) PCP in amniotic fluid and breast milk: case report. *J Clin Psychiatry*;44(7):269-70.

Kelly L. E., Poon S., Madadi P., Koren G. (2012) Neonatal benzodiazepines exposure during breastfeeding. *The Journal of Pediatrics*;161:448-451.

Koletzka B., Lehner F. (2000). Beer and breastfeeding. In B. Koletzka (Ed.), *Short and long term effects of breast feeding on child health* (s. 23-28). New York: Kluwer Academic/Plenum.

Koren G., Cairns J., Chitayat D., Gaedigk A., Leeder S. J. (2006) Pharmacogenetics of morphine poisoning in a breastfed neonate. *Lancet*;368:704.

Lam J., Kelly L., Ciszkowski C., Landsmeer M. L. A., Nauta M., Carleton B. C., Hayden M. R., Madadi P., Koren G. (2012) Central Nervous System Depression of Neonates Breastfed by Mothers Receiving Oxycodone for Postpartum Analgesia. *Journal of Pediatrics*;160:33-37.

Lawton M. Alcohol in breastmilk. (1985) *Aust N Z J Obstet Gynaecol*;25: 71-3.

Lindemalm, S., Nydert, P., Svensson, J. O., Stahle, L., Sarman, I. (2009). Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose. *Journal of Human Lactation*, 25(2), 199-205.

Liston J. Breastfeeding and the use of recreational drugs – alcohol, caffeine, nicotine and marijuana. (1998) *Breastfeeding Review*;6(2):27-30.

Little R., Anderson K., Ervin C., Worthington-Roberts B., Clarren S. (1989) Maternal alcohol use during breast-feeding and infant mental and motor development at one year. *N Engl J Med*; 321: 425-30.

Little R. E.; Anderson K. W.; Ervin C. H.; Worthington-Roberts B.;Clarren S. K. (1990) Maternal alcohol use during breast feeding and infant

mental and motor development at one year. *New England Journal of Medicine*;321:425 430.

Luijk T. A., Raat H., Ijzendoorn M. H., Bakermans-Kranenburg M. J., Moll H. A., Jaddoe V. W., Hofman A., Verhulst F. C., Tiemeier H. (2012) Breastfeeding and its relation to maternal sensitivity and infant attachment. *J Dev Behav Pediatr*;33(5):396-404.

Madadi P., Ross C. J. D., Hayden M. R., et al. (2009) Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case control study. *Clin Pharmacol Ther*;85:31e5

Malpas T. J., Darlow B. A. Neonatal abstinence syndrome following abrupt cessation of breastfeeding. *NZ Med J* 1999; 112(1080): 12-13

Maxwell J. C., McCance-Katz E. F. (2009) Indicators of buprenorphine and methadone use and abuse: what do we know? *The American Journal on Addictions*;19:73-88.

McQueen K. A., Murphy-Oikonen J., Gerlach K., Montelpare W. (2011) The impact of infant feeding method on neonatal abstinence scores of methadone-exposed infants. *Advances in Neonatal Care*;11(4):282-290.

Mennella J. A., Beauchamp G. K. (1993) Beer, breast feeding and folklore. *Dev Psychobiol*;26:459-66.

Mennella J. Alcohol's effect on lactation. 2012; http://pubs.niaaa.nih.gov/publications/arh25-3/230-234.htm. Zobrazeno 8. 3. 2013.

Mennella, J. (2002). Alcohol and lactation: The folklore versus the science. In K. Auerbach (Ed.), C*urrent issues in clinical lacation* (s. 3-10). Boston: Jones and Bartlett.

Mennella J. A., Gerrish C. J. (1998) Effects of exposure to alcohol in mother's milk on infant sleep. *Pediatrics*;101(5):E2.

Mezzacappa E. S., Kelsey R. M., Katkin E. S. (2005) Breast feeding, bottle feeding, and maternal autonomic responses to stress. *J Psychosom Res*;58(4):351-65.

National Academy of Sciences. (1991) *Nutrition During Lactation*. Report of the Subcommittee on Nutrition During Lactation of the Committee on Nutritional Status during Pregnancy and Lactation. Washington, DC: National Academy Press, 15.

Patrick S. W., Schumacher R. E., Bennyworth B. D., Krans E. E., McAllister J. M., Davis M. M. (2012) Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures, United States, 2000-2009. *JAMA* 307(18):1934-1940.

Perez-Reyes M., Wall M. E. (1982) Presence of delta9-tetrahydrocannabinol in human milk. *The New England Journal of Medicine*;307(13):819-820.

RADARS system (Researched abuse, diversion and addiction-related surveillance system) 4. čtvrtletí 2012 7(4).

Rubin E. T., Lee A., Ito S. (2004) When breastfeeding mothers need CNS-acting drugs. *Canadian Journal of Clinical Pharmacology*;11:257-266.

Rutherford H. J. V, Williams S. K., Moy S., Mayes L. C., Johns J. M. (2011) Disruption of maternal parenting circuitry by addictive process: rewiring of reward and stress systems. *Frontiers in Psychiatry*; 2(37): 1-17.

Sachdeva P., Patel G., Patel B. K. (2009) Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder! *Indian J Pharm Sci*;71(1): 1-7.

Sarkar M., Djulus J., Koren G. (2005) When a cocaine using mother wishes to breastfeed: Proposed guidelines. *Ther Drug Monit*;27(1):1-2.

Schuel H., Burkman L. J., Lippes J. et al. (2002) N-acylethanolamines in human reproductive fluids. *Chem Phys Lipids*.;121:211-27.

Sinha R., Fox H., Hong K. I., Sofuoglu M., Morgan P. T., Bergquist K. T. (2007) Sex steroid hormones, stress response, and drug craving in cocaine-dependent women: implications for relapse susceptibility. *Exp Clin Psychopharmacol*;15(5):445-52.

Steven W., Bulloch B., Seelig L. (1989). A morphometric study of the effects of ethanol consumption on lactating mammary glands of rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 13(2), 209-212.

Vilaro S., Vinas O., Remesar X., Herrera E. (1985). Effects of chronic ethanol consumption on lactational performance in rat: Mammary gland and milk composition and pups' growth and metabolism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 27(2),333-339.

Welle-Strand G. K., Skurtveit S., Jansson L. M., Bakstad B., Bjarkø L., Ravndal E. (2013) Breastfeeding reduces the need for withdrawal treatment in opioid-exposed infants. Acta Paediatr. 5. srpna. doi: 10.1111/apa.12378. [Epub před tiskem]

West P. L., McKeown N. J., Hendrickson R. G. (2009) Methadone overdose in a breast-feeding toddler. Abstracts of the 2009 North American Congress of Clinical Toxicology Annual Meeting, 21-26. září 2009, San Antonio, TX, USA.

Wittels B., Scott D., Sinatra R. (1990) Exogenous opioids in human breast milk and acute neonatal neurobehavior: a preliminary study. *Anesthesiology*;73:864-869.

Winecker R. E., Goldberger B. A., Tebbetz I. R., Behnke M., Eyler F. D., Karlix J. L., Wobie K., Conlon M., Phillips D., Bertholf R. L. (2001) Detection of cocaine and its metabolites in breast milk. J*ournal of Forensic Sciences*;46(5):1221-1223.

PROFIL DŮKAZŮ 6: PÉČE O DĚTI VYSTAVENÉ ALKOHOLU A DALŠÍM PSYCHOAKTIVNÍM LÁTKÁM

Klinická otázka:

Má identifikace a léčba novorozenců s poruchami způsobenými jejich nitroděložní expozicí alkoholu nebo drogám příznivější dopad na sledované parametry (výstupy) matky a novorozence, resp. dítěte, než obvyklá péče nebo jiné formy léčby neonatálních poruch, které byly způsobeny nitroděložní expozicí alkoholu nebo drogám?

Kritéria výběru studií pro systematický přehled:

Design studie: RCT

Populace: novorozenci s poruchami způsobenými nitroděložní expozicí alkoholu nebo drogám, zejména s novorozeneckým abstinenčním syndromem a fetálním alkoholovým syndromem

Intervence: systematické způsoby identifikace a léčby poruch způsobených nitroděložní expozicí alkoholu nebo drogám, včetně farmakoterapie u novorozeneckého abstinenčního syndromu

Srovnávaná alternativa: obvyklá péče, nesystematická identifikace, jiné způsoby léčby poruch způsobených nitroděložní expozicí alkoholu nebo drogám

VÝSTUPY: POSUZOVÁNY BYLY NÁSLEDUJÍCÍ VÝSTUPY:

Výstup	Důležitost (0–9)
Dítě: úmrtí	8,22
Dítě: neúspěšnost léčby	8,11
Dítě: křeče	8,11
Dítě: celková délka pobytu v nemocnici	7,78
Dítě: hmotnostní přírůstek	7,78
Dítě: počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	7,67
Dítě: délka léčby odvykacího stavu	7,67
Dítě: citová vazba/přilnutí („attachment“)	6,44
Matka: vazba k dítěti („bonding“)	6,44
Dítě: infekce	5,89

VYHODNOCENÍ DŮKAZŮ A FORMULACE DOPORUČENÍ

Identifikace a léčba neonatálních poruch způsobených nitroděložní expozicí alkoholu nebo drogám – včetně farmakoterapie (opioidy a/nebo barbituráty) a/nebo podpůrné léčby (zavinutí, tělesný kontakt – „skin-to-skin care“) novorozeneckého abstinenčního syndromu

Souhrn důkazů

- Osborn et al. (2013) zpracovali cochranovský přehled, v němž hodnotili (1) přínos opioidů nad rámec podpůrné terapie, (2) opioidy v porovnání s fenobarbitalem, (3) opioidy v porovnání s diazepamem, (4) buprenorfin v porovnání s opiovým roztokem a (5) perorální morfin v porovnání s opiovou tinkturou při léčbě novorozeneckého abstinenčního syndromu. **Vyhodnocení terapeutického efektu ve vztahu k výstupům zásadní povahy viz doprovodné tabulky GRADE.** Vzhledem k riziku zkreslení v hodnocených studiích a jejich velikosti jsou důkazy o účinku léčby velmi neurčité.

- Doporučené postupy pro péči o děti s NAS prošly za posledních více než 40 let značným vývojem. První terapeutická doporučení se orientovala na hmotnost dítěte a publikovány byly referenční tabulky pro podávání fenobarbitalu a opiové tinktury (Finnegan et al., 1975). V současnosti se při léčbě postupuje podobně. Užívají se převážně buď opioidy, zejména morfin-sulfát nebo opiová tinktura, nebo sedativa, zpravidla fenobarbital, méně často pak benzodiazepiny. O přistoupení k léčbě, udržovací terapii a jejím vysazení se většinou rozhoduje na základě hodnot NAS stanovených pomocí škály dle Finneganové. Vzhledem k tomu, že neexistuje žádná jednotná diagnostická metoda měření intenzity NAS, ani nějaký předepsaný léčebný postup, a zdravotnická praxe a náklady na její provozování nejsou všude na světě stejné, lze jen obtížně s jistotou určit, jakým způsobem se v mezinárodním kontextu při péči o děti s NAS postupuje. Dostupnost opioidů k léčbě NAS se navíc v různých částech světa liší, což dále komplikuje možnost činit obecné závěry o léčbě NAS. Patrick a kol. (Patrick et al., 2012) zjistili, že mezi lety 2000 a 2009 došlo v přepočtu na 1 000 živě narozených dětí v nemocnici k nárůstu prenatální expozice opioidům z 1,2 na 5,6 a incidence NAS vzrostla z 1,2 na 3,4. Účtované náklady na lůžkovou péči se v případě NAS za totéž desetileté období zvýšily o více než 46 %.

- Opioidy jako farmakoterapie první linie u NAS skýtají pravděpodobně větší přínos než fenobarbital nebo diazepam (Osborne et al., 2013). Na základě dosavadních poznatků nelze vyloučit, že efektivní alternativu farmakoterapie první volby při NAS může představovat buprenorfin (Kraft et al., 2008). Buprenorfin může lépe

než metadon snižovat intenzitu NAS a zkracovat dobu léčby NAS [Jones et al. (2005), Fischer et al. (2006), a Jones et al. (2010)].

- Jones et al. (2012a,b) analyzovali studie porovnávající účinnost buprenorfinu s metadonem. Bez ohledu na to, zda hodnocená práce obnášela randomizovanou kontrolovanou studii, prospektivní studii nebo případovou studii, dospěli autoři k závěru, že existuje vztah mezi prenatální expozicí buprenorfinu a NAS a že takový NAS může být méně častý, méně intenzivní a/nebo kratšího trvání. Dostupná zjištění mají však ve vztahu k NAS jistá omezení vzhledem k tomu, že ve většině studií není NAS odpovídajícím způsobem definován, resp. měřen a/nebo není specifikován postup léčby.

- Mimo výzkumy prováděné v Austrálii (Hulse et al., 2000, 2001, 2003, 2004; Hulse & O'Neil, 2002) existují jen omezené zkušenosti s podáváním opioidních antagonistů v těhotenství. Předmětem výzkumu byla rychlá detoxifikace od opioidů prostřednictvím sedativ, po nichž byl podáván naltrexon, jakož i perorální a implantabilní naltrexonové přípravky. V žádném z případů nebyly uváděny nepříznivé účinky na plod a také poporodní parametry novorozence byly v normálu. Nebyly však uvedeny výstupy týkající se matek, přičemž bylo evidentní, že u nich docházelo k relapsu užívání opioidů. Sledované parametry novorozence po prenatální expozici implantovanému naltrexonu vykazovaly normální hodnoty, s určitými náznaky nižšího rizika nedonošenosti a vyššího skóre dle Apgarové v první minutě po porodu u novorozenců vystavených naltrexonu než těch, kteří byli vystaveni metadonu. Vzhledem k malým velikostem výběrových souborů a nedostatečného zaměření na jednotlivé hodnocené parametry je třeba přistupovat k výsledkům těchto studií obezřetně. Ze zjištění nicméně nevyplývá, že by prenatální expozice naltrexonu vedla ke zvýšenému riziku horších hodnot sledovaných výstupů u novorozence.

- Potřebu farmakologické léčby NAS, počet přijetí na novorozenecké jednotce intenzivní péče a délku nemocničního pobytu donošených dětí může snižovat přístup spočívající v nepřetržitém kontaktu matky s dítětem po porodu („rooming-in") (Abrahams et al., 2007; Abrahams et al., 2010; Hodgson and Abrahams, 2012). K eliminaci lehkých abstinenčních příznaků může někdy stačit, pokud dá matka dítěti napít dle jeho aktuální potřeby nebo jej zavine (Kieviet et al. (2012)).

- Fetální alkoholový syndrom (FAS) lze včas identifikovat a zvýšit tak míru využití programů časné intervence pro děti s FAS a jejich rodiny, díky čemuž budou mít děti s FAS možnost naplno rozvinout svůj potenciál (Bertrand, Floyd & Weber, 2005).

Pozitiva a negativa

Pozitiva	• Těhotenství a doba bezprostředně po porodu je ideální příležitostí pro vytvoření vazby mezi matkou a dítětem a možností k rozvoji základních rodičovských dovedností. • Existuje řada výzkumů (např. Hudak & Tan, 2012), podle nichž má farmakologická léčba NAS tyto pozitivní dopady: – menší riziko křečí – menší riziko novorozenecké morbidity a mortality – lepší výstupní parametry (např. hmotnostní přírůstek, mateřská vazba – za předpokladu, že je matce umožněno být s dítětem) – možné snížení míry vrozených anomálií • U žen po porodu podstupujících jinou substituční léčbu než na bázi opioidních agonistů přispívá k vytvoření vazby mezi matkou a dítětem bezprostřední a nepřetržitý tělesný (skin-to-skin) kontakt těsně po porodu a tzv. „rooming-in" během poporodního období (Dumas 2013). • Včasné zjištění fetálního alkoholového syndromu (FAS) může zvýšit šanci, že děti s FAS naplno využijí svůj potenciál.
Negativa	• Riziko nepříznivé reakce novorozence na farmakologický přípravek. Buprenorfin může mít na neurologické chování plodu méně nepříznivý dopad než metadon (Jansson et al., 2012; Salisbury et al., 2012). • Jones et al. (2010) zjistili, že ve srovnání s buprenorfinem se s metadonem může pojit vyšší incidence nezávažných nežádoucích účinků, zejména nezávažných kardiovaskulárních příhod u matky. Žádné rozdíly v těchto dvou typech medikace nezjistili, pokud jde o nežádoucí účinky u novorozence. • Časná identifikace fetálního alkoholového syndromu (FAS) může děti a jejich matky stigmatizovat.

Hodnoty a preference

Pro:

Matka	• pozitivní vnímání zájmu o zdraví miminka • pozitivní vnímání příležitosti k dosažení stabilizovaného stavu dítěte po odvykacím stavu, který usnadní další péči o ně • pozitivní vnímání možnosti vytvořit si vazbu k dítěti a naučit se o ně pečovat • pozitivní vnímání lepší šance na normální vývoj novorozence
Zdravotníci	• pozitivní vnímání možnosti zasáhnout do péče o novorozence v ohrožení • pozitivní vnímání možnosti pomoci matce s vytvořením vazby k dítěti, kojením a péčí o dítě • pozitivní vnímání možnosti monitorovat zdraví novorozence s potenciálním zdravotním problémem
Komunita	• pozitivní vnímání příznivějšího stavu novorozence – zdravější, normálně se vyvíjející děti • partner, rodina a kolegové pozitivně vnímají lepší šanci na zdravějšího a normálně se vyvíjejícího kojence

Proti:

Matka	• stigmatizace matky, jako osoby, která „svému dítěti přivodila závislost na drogách nebo alkoholu“ • obavy z negativních reakcí ze strany partnera, rodiny a kolegů • nelibě nese delší pobyt v nemocnici • nelibě nese zásahy nemocničního personálu a dalších „autorit“
Zdravotníci	• nelibě nesou čas a prostředky věnované navíc péči o matku a dítě s NAS • negativní vnímání schopnosti matky postarat se o dítě
Komunita	• společnost může prosazovat represivní přístup – může vyžadovat uvěznění matky a odebrání dítěte[W] • společnost může považovat prostředky vynaložené navíc na péči o matku a dítě za plýtvání

Náklady a proveditelnost

Proveditelnost (včetně ekonomických dopadů)	• pro ženy nepraktické, protože u dítěte může vzniknout potřeba delšího pobytu v nemocnici a/nebo ambulantní farmakoterapie • ve srovnání s absencí léčby potenciálně značné dodatečné náklady • nutnost kvalifikovaného odborného personálu a udržitelnosti programu • důsledné a časté monitorování dítěte • nutnost dlouhodobě na pacientku dohlížet, aby nepřetržitě užívala předepsanou medikaci • nejlepším – a také potenciálně nejnákladnějším – modelem péče by byl model komplexní péče, v němž by byla farmakoterapie součástí programu zohledňujícího případná traumata a jehož středobodem by byla osoba pacientky.[X]

W | V ČR jde o riziko odebrání dítěte krátce po porodu (impuls ze zdravotnického systému k OSPOD).

X | V českém kontextu nejlépe multioborové zajištění péče o dítě i matku.

LITERATURA

Abrahams R. R., Kelly S. A., Payne S., et al. Rooming-in compared with standard care for newborns of mothers using methadone or heroin. *Can Fam Physician* 2007;53:1722-30.

Abrahams R. R., MacKay-Dunn M. H., Nevmerjitskaia V., et al. An evaluation of rooming-in among substance-exposed newborns in British Columbia. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:866-71.

Bertrand J., Floyd L. L., Weber M. K. Guidelines for identifying and referring persons with fetal alcohol syndrome. *MMWR Recomm Rep* 2005;54:1-14.

Dumas L., Lepage M., Bystrova K., et al. Influence of skin-to-skin contact and rooming-in on early mother-infant interaction: a randomized controlled trial. *Clin Nurs Res* 2013;22:310-36.

Finnegan L. P., Connaughton J. F., Jr., Kron R. E., et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addict Dis* 1975;2:141-58.

Finnegan L. P., Kron R. E., Connaughton J. F., et al. Assessment and treatment of abstinence in the infant of the drug-dependent mother. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 1975;12:19-32.

Fischer G., Ortner R., Rohrmeister K., et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* 2006;101:275-81.

Hodgson Z. G., Abrahams R. R. A rooming-in program to mitigate the need to treat for opiate withdrawal in the newborn. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:475-81.

Hudak M. L., Tan R. C. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics* 2012;129:e540-60.

Hulse G. K., Arnold-Reed D. E., O'Neil G., et al. Naltrexone implant and blood naltrexone levels over pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003;43:386-8.

Hulse G. K., O'Neil G., Arnold-Reed D. E. Methadone maintenance vs. implantable naltrexone treatment in the pregnant heroin user. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85:170-1.

Hulse G. K., O'Neill G. A possible role for implantable naltrexone in the management of the high-risk pregnant heroin user. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:93-4.

Hulse G. K., O'Neill G., Pereira C., et al. Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal naltrexone exposure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2001;41:424-8.

Jansson L. M., Di Pietro J. A., Elko A., et al. Pregnancies exposed to methadone, methadone and other illicit substances, and poly-drugs without methadone: a comparison of fetal neurobehaviors and infant outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2012;122:213-9.

Jones H. E., Finnegan L. P., Kaltenbach K. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence in pregnancy. *Drugs* 2012;72:747-57.

Jones H. E., Heil S. H., Baewert A., et al. Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: a comprehensive review. *Addiction* 2012;107 Suppl 1:5-27.

Jones H. E., Johnson R. E., Jasinski D. R., et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:1-10.

Jones H. E., Kaltenbach K., Heil S. H., et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med* 2010;363:2320-31.

Kieviet N., Dolman K., Wennink H., et al. [Withdrawal in newborns after exposure to psychotropic medications during pregnancy]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2012;156:A4395.

Kraft W. K., Gibson E., Dysart K., et al. Sublingual buprenorphine for treatment of neonatal abstinence syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 2008;122:e601-7.

Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD002059.

Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD002053.

Patrick S. W., Schumacher R. E., Benneyworth B. D., et al. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000-2009. *JAMA* 2012;307:1934-40.

Salisbury A. L., Coyle M. G., O'Grady K. E., et al. Fetal assessment before and after dosing with buprenorphine or methadone. *Addiction* 2012;107 Suppl 1:36-44.

NÁVRH DOPORUČENÍ:

- Děti všech matek závislých na opioidech je třeba monitorovat z hlediska NAS.
- Nemocnice poskytující porodnickou péči by měly mít ve vztahu k novorozencům, kteří byli v prenatálním období vystaveni působení opioidů, zpracovány předepsané postupy pro jejich identifikaci, diagnostiku, monitoring a příslušné intervence obnášející nefarmakologické i farmakologické přístupy.
- Farmakologická léčba dětí s NAS způsobeným opioidy by měla být zahájena v souladu s ověřeným postupem pro léčbu NAS.
- U všech novorozenců prenatálně exponovaných opioidům je třeba aplikovat nefarmakologickou léčbu zahrnující zajištění málo osvětleného a tichého prostředí, zavinování a tělesný kontakt (skin-to-skin, „klokánkování“).
- U dětí se symptomy NAS, které jsou natolik intenzivní, že vyžadují intervenci k řešení stavu z odnětí opioidů, by měla být léčba zahájena podáním opioidu.
- Pokud během těhotenství docházelo k souběžnému užívání dalších návykových látek, zejména benzodiazepinů, a symptomy NAS se nedaří adekvátně potlačit pouze opioidy, lze indikovat rozšíření terapie o podávání fenobarbitalu. Nejsou-li opioidy k dispozici, fenobarbital lze použít jako alternativní terapii.
- Projeví-li se u dítěte známky NAS, které dosáhnou léčebného prahu, a není známo, jaké drogy matka užívala, nebo se jedná o sedativa, případně pokud se dítě narodilo matce intoxikované alkoholem, může být preferovanou léčbou první volby fenobarbital.
- Matkám dětí ohrožených NAS je třeba poskytnout potřebné informace a podporu týkající se kojení, je třeba posoudit jejich rodičovské schopnosti a poskytnout jim v této oblasti odpovídající podporu a také je třeba je naučit, jakými způsoby dítě uklidnit. Ženy a jejich partneři/osoby, které jim pomáhají, by rovněž měly být poučeny o bezpečných návycích týkajících se spaní, obzvláště pokud užívají sedativní látky.

FINÁLNÍ DOPORUČENÍ

DOPORUČENÍ 15

Zdravotnická zařízení poskytující porodní péči by měla mít zavedeny postupy pro identifikaci, diagnostiku, monitoring a nefarmakologické i farmakologické intervence ve vztahu k novorozencům, kteří byli před porodem vystaveni opioidům.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: nízká

Poznámky:

- Vzhledem k nedostatečně prokázanému vztahu dávka-odezva mezi opioidovou udržovací léčbou a novorozeneckým abstinenčním syndromem je třeba provádět příslušné vyšetření u všech dětí.
- Děti exponované opioidům během těhotenství by měly po porodu zůstat v nemocnici minimálně 4–7 dní a prostřednictvím některého z validizovaných posuzovacích nástrojů vyšetřovány na přítomnost symptomů novorozeneckého abstinenčního syndromu. První test by měl proběhnout dvě hodiny po porodu a další vyšetření by měla následovat ve čtyřhodinových intervalech.
- U všech novorozenců vystavených před porodem alkoholu a drogám by měly být aplikovány nefarmakologické intervence, mezi něž patří umístění na málo osvětleném a tichém místě, zavinutí a tělesný (skin-to-skin) kontakt.
- Bylo rozhodnuto, že toto doporučení by mělo být i přes malou průkaznost účinku považováno za „silné“, neboť členové GDG se shodli, že pozitiva tohoto přístupu výrazně převažují nad jakýmikoli potenciálními negativy. Hodnotové postoje a preference koncových uživatelů vyzněly ve prospěch tohoto doporučení a s jistotou bylo také možné konstatovat, že přes vynaložení určitých prostředků pozitiva výrazně převyšují vynaložené náklady. Velký význam byl spatřován ve zjištění preventabilního utrpení u novorozenců stižených tímto stavem.

DOPORUČENÍ 16

V nutných případech je u novorozenců se syndromem z odnětí opioidů prvním terapeutickým krokem podání opioidu.

Typ doporučení: silné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Dlouhodobější léčba novorozeneckého syndromu z odnětí opioidů podáváním opioidů není obvykle nutná a neměla by pokud možno trvat déle, než je nezbytně nutné.

- V případě souběžného užívání dalších látek během těhotenství, zejména benzodiazepinů, a nedaří-li se symptomy novorozeneckého abstinenčního syndromu adekvátně tlumit pouze opioidem, lze uvažovat o možnosti doplnění léčby podáváním fenobarbitalu. Fenobarbital lze rovněž použít jako alternativní terapii, nejsou-li k dispozici opioidy.

- Děti vykazující známky novorozeneckého abstinenčního syndromu, aniž je známo, že by matka užívala opioidy, je třeba komplexně vyšetřit na možnou expozici benzodiazepinům, sedativům nebo alkoholu.

- Síla doporučení používat spíše opioidy než fenobarbital, vydaného navzdory nedostatečné průkaznosti efektivity takového postupu, vychází z rozsáhlých klinických zkušeností s podáváním opioidů při zvládání odvykacích stavů při odnětí opioidů u dospělých i novorozenců. Klinické zkušenosti s využitím fenobarbitalu jsou doposud jen velmi omezené. Doporučení se rovněž opírá o hodnotové postoje a preference koncových uživatelů a členové GDG se navíc shodli na nezpochybnitelném poměru mezi pozitivy a vynaloženými prostředky.

DOPORUČENÍ 17

Vykazuje-li dítě znaky novorozeneckého abstinenčního syndromu v důsledku vysazení sedativ nebo alkoholu nebo není-li známo, jaké látce bylo dítě vystaveno, jeví se jako nejvhodnější prvotní terapeutická alternativa podání fenobarbitalu.

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Děti vykazující známky novorozeneckého abstinenčního syndromu, aniž je známo, že by matka užívala opioidy, je třeba komplexně vyšetřit na možnou expozici benzodiazepinům, sedativům nebo alkoholu.

- Toto doporučení bylo označeno jako „podmíněné“ z důvodu absence dostatečně kvalitních důkazů a nejistoty ohledně poměru mezi klady a zápory.

DOPORUČENÍ 18

Všechny děti narozené ženám s poruchami spojenými s užíváním alkoholu je třeba vyšetřit na příznaky fetálního alkoholového syndromu.[Y]

Typ doporučení: podmíněné
Kvalita důkazů: velmi nízká

Poznámky:

- Znaky fetálního alkoholového syndromu (FAS) zahrnují poruchy růstu, obličejovou dysmorfii (krátké štěrbiny očních víček, hladké nebo ploché philtrum, tenký horní ret) a abnormality centrální nervové soustavy, včetně mikrocefalu.

- V rámci vyšetřování těchto dětí je třeba věnovat pozornost následujícím položkám:
  - porodní hmotnost a míra
  - obvod hlavy
  - obličejová dysmorfie
  - délka těhotenství
  - prenatální expozice alkoholu
  - u dětí vykazujících známky FAS je třeba zajistit provádění následných kontrol

- Toto doporučení bylo označeno jako „podmíněné“ z důvodu absence dostatečně kvalitních důkazů a nejasností ohledně reálnosti implementace doporučovaného postupu ve všech prostředích.

Y | Důležitá je řádná anamnéza a zohlednění abúzu návykové látky i v budoucnu, pokud nastanou výrazné změny ve zdravotním a PMV vývoji dítěte.

FAKTORY OVLIVŇUJÍCÍ ROZHODOVÁNÍ O TYPU DOPORUČENÍ (DOPORUČENÍ 15–18):

Faktor	15 a 16	17	18
Existují důkazy vysoké nebo střední kvality? Čím vyšší kvalita důkazů, tím vyšší síla doporučení.	Ne	Ne	Ne
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy na jedné straně a negativy a možnou újmou na straně druhé? Převažují v případě kladného doporučení (doporučení konkrétního postupu) pozitiva nad negativy? Převažují v případě záporného doporučení (doporučení vyhnout se určitému postupu) negativa nad pozitivy?	Ano	Ne	Ano
Vypovídají předpokládané hodnotové postoje a preference jednoznačně ve prospěch daného doporučení?	Ano	Ne	Ano
Panuje jistota ohledně poměru mezi pozitivy a vynakládanými prostředky? Panuje v případě kladného doporučení (doporučuje se postupovat určitým způsobem) jistota, že pozitiva odpovídají nákladům na vynaložené prostředky? Panuje v případě záporného doporučení (doporučuje se určitým způsobem nepostupovat) jistota, že náklady na vynaložené prostředky nejsou úměrné dosaženému přínosu?	Ano	Ano	Ne

SOUHRN ZJIŠTĚNÍ A TABULKY GRADE

OPIOIDY A PODPŮRNÁ TERAPIE V POROVNÁNÍ S PODPŮRNOU TERAPIÍ PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: opioidy a podpůrný terapie
Srovnání: podpůrná terapie

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Podpůrná terapie**	**Opioidy a podpůrná terapie**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby Skóre dle Finneganové	**118 na 1000**	**152 na 1000** (48 až 479)	**RR 1,29** (0,41 až 4,07)	80 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	Podpůrná léčba zahrnovala dudlík, (pevné) zavinutí, časté krmení v malých dávkách a těsný tělesný kontakt prostřednictvím elastických šátků nebo jiným způsobem.
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Celková délka pobytu v nemocnici Počet dnů v nemocnici		Průměrná hodnota celkové délky pobytu v nemocnici v intervenčních skupinách byla **o 15 vyšší** (o 8,86 až 21,14 vyšší).		80 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,4]	
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti		Průměrná hodnota počtu dnů nutných k znovunabytí porodní hmotnosti v intervenčních skupinách byla **o 2,8 nižší** (5,33 až 0,27 nižší).		72 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,5]	

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Podpůrná terapie**	**Opioidy a podpůrná terapie**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Délka léčby NAS Počet dnů		Průměrná hodnota délky léčby NAS v intervenčních skupinách byla o 12,5 vyšší (o 7,52 až 17,48 vyšší)	nelze určit	80 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,4]	

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Uvádí se jako kvazi randomizovaná studie, kde byly participantky přiřazeny k jednotlivým skupinám podle poslední číslice v jejich nemocničním čísle. Náhodnost generování i utajení alokace byly shledány jako nedostatečné, z čehož vyplývá vysoké riziko výběrového zkreslení. Vzhledem k absenci zaslepení poskytovatelů, resp. rodiček lze předpokládat přítomnost prováděcího zkreslení. U krátkodobých výstupů nebylo uvedeno zaslepení a riziko detekčního zkreslení je nejasné. Dlouhodobé výstupy nebyly hodnoceny.
2 | Není relevantní, jelikož výsledky pocházejí pouze z jedné studie.
3 | Malá velikost výběrového souboru a mimořádně nízká míra výskytu sledovaných jevů (*event rate*) výrazně zvyšuje pravděpodobnost nepřesnosti výsledků.
4 | Malá velikost výběrového souboru a velká šíře intervalu spolehlivosti.
5 | Malá velikost výběrového souboru a velká šíře intervalu spolehlivosti.

OPIOIDY V POROVNÁNÍ S FENOBARBITALEM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: opioidy
Srovnání: fenobarbital

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Fenobarbital**	**Opioidy**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí – neuvedeno	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	
Neúspěšnost léčby viz poznámka pod čarou [1]	**279 na 1000**	**212 na 1000** (142 až 309)	**RR 0,76** (0,51 až 1,11)	302 (4 studie)	NÍZKÁ [2,3,4]	Do metaanalýzy byly zařazeny jak randomizované (RCT), tak kvazi randomizované kontrolované studie. Vyhodnocení dle metodiky GRADE bylo součástí designu RCT.
Křeče	**113 na 1000**	**9 na 1000** (0 až 163)	**RR 0,08** (0 až 1,44)	111 (1 studie)	NÍZKÁ [5,6,7]	Jelikož se jednalo o RCT, hodnocení dle metodiky GRADE bylo provedeno v rámci kategorie designu RCT.
Celková délka pobytu v nemocnici Počet dnů v nemocnici		Průměrná hodnota celkové délky pobytu v nemocnici v intervenčních skupinách byla **o 2,54 nižší** (od hodnoty nižší o 7,06 po hodnotu vyšší o 1,98).		106 (2 studie)	VELMI NÍZKÁ [8,9]	Jelikož se jednalo o metaanalýzu dvou kvazi studií, hodnocení dle metodiky GRADE bylo provedeno v rámci kategorie designu observační studie.
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti		Průměrný počet dnů nutných k znovunabytí porodní hmotnosti v intervenčních skupinách byla **o 1,4 nižší** (od hodnoty nižší o 3,47 po hodnotu vyšší o 0,67).		71 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [10,11]	Jelikož se jednalo o kvazi studii, hodnocení dle metodiky GRADE bylo provedeno v rámci kategorie designu observační studie.
Délka léčby NAS Počet dnů		Průměrná hodnota délky léčby NAS v intervenčních skupinách byla **o 3,73 nižší** (od hodnoty nižší o 7,75 po hodnotu vyšší o 0,29).		106 (2 studie)	VELMI NÍZKÁ [8,9]	Jelikož se jednalo o metaanalýzu dvou kvazi studií, hodnocení dle metodiky GRADE bylo provedeno v rámci kategorie designu observační studie

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).

CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko

Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE

Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.

Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.

Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.

Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Neúspěšnost léčby je v přehledu definována jako nedosažení poklesu standardizovaného skóre NAS z klinicky významného stupně na klinicky „bezpečný“ stupeň dle definice autora studie nebo rozšíření farmakoterapie o podání dalšího přípravku za účelem zvládnutí NAS.

2 | V rámci metaanalýzy byly kombinovány výsledky ze dvou randomizovaných kontrolovaných studií (Jackson 2004 a Madden 1977) a dvou kvazi randomizovaných studií (Finnegan 1984 a Khoo 1995). Ve třech z těchto čtyř studií chyběly náhodné generování a utajení alokace, čímž vzniká riziko výběrového zkreslení. Zaslepení participantek a poskytovatelů bylo provedeno pouze u jedné studie, takže u ostatních studií existuje možnost prováděcího zkreslení a chyby měření. Ve studii Jackson (2004) byla u dětí náhodně přiřazených k fenobarbitalu zaznamenána častější expozice benzodiazepinům a dalším třídám drog než u dětí, které byly náhodně přiřazeny do morfinové skupiny.

3 | Nevyskytovala se statistická heterogenita ($I^2 = 0$ %). Vzhledem k rozdílným typům drog a dávkám se může vyskytnout určitá klinická heterogenita, ale k žádnému snížení hodnocení na základě nevysvětlené inkonzistence nedošlo. Opioidy použité v předmětných čtyřech studiích a jejich dávkování: Finnegan 1984 – opiová tinktura, dávka neuvedena; Jackson 2004 – morfin 50 µg/kg/dávka čtyřikrát denně bez titrace; Khoo 1995 – morfin 0,5 mg/kg/den rozdělených do 4–6 dávek, titrováno až do max. 0,9 mg/kg/den; Madden 1977 – metadon 0,25 mg po 6 hodinách navyšovaných každých šest hodin na maximálně 0,5 mg po šesti hodinách

4 | Velikost kombinovaného vzorku je 302. Míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) je velmi nízká. Navzdory úzkému intervalu spolehlivosti bylo na základě kritérií GRADE pro dichotomická data s ohledem na míru výskytu sledovaného jevu pod 300 rozhodnuto o snížení hodnocení nepřesnosti.

5 | U této RCT (Kandall 1983) byla konstatována existence nejasného rizika výběrového zkreslení, neboť nebyla uvedena žádná metody náhodného generování. Randomizované skupiny byly velmi nevyvážené (49 proti 62), čímž se zvýšila pravděpodobnost výběrového zkreslení. Možná je také přítomnost detekčního a prováděcího zkreslení, neboť nebylo uvedeno žádné zaslepení. O úbytku participantek referováno nebylo a riziko selektivního uvádění informací je nejasné.

6 | Není relevantní, neboť výsledky pocházejí pouze z jedné studie.

7 | Velmi malá velikost výběrového souboru a velmi nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) (nulový výskyt sledovaného jevu v opioidové skupině) a široký interval spolehlivosti.

8 | Dvě ze studií (Khoo 1995 a Madden 1977) zahrnutých v této metaanalýze jsou kvazi randomizované studie. Z důvodu neadekvátní randomizace a nedostatečného utajení alokace existuje vysoké riziko výběrového zkreslení. O zaslepení nebylo referováno, takže riziko detekčního a prováděcího zkreslení je nejasné. Úbytkové zkreslení představuje jen nízké riziko, neboť v obou studiích byla odpovídajícím způsobem vypořádána neúplná data týkající se sledovaných parametrů. Míra možné chyby dané selektivním uváděním informací byla nejasná.

9 | Malá velikost výběrového souboru a velká šíře intervalu spolehlivosti.

10 | Tato kvazi RCT (Khoo, 1995) je zatížena vysokým rizikem výběrového zkreslení, neboť způsob randomizace (použití poslední číslice nemocničního čísla participantek) a utajení alokace byly shledány jako neadekvátní. O zaslepení nebylo referováno, pročež nelze vyloučit prováděcí a detekční zkreslení.

11 | Malá velikost výběrového souboru a značná šíře intervalu spolehlivosti.

OPIOIDY V POROVNÁNÍ S DIAZEPAMEM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: opioidy
Srovnání: diazepam

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Diazepam**	**Opioidy**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby viz poznámka pod čarou [1]	**389 na 1000**	**167 na 1000** (89 až 311)	**RR 0,43** (0,23 až 0,8)	86 (2 studie)	VELMI NÍZKÁ [2,3,4]	Do metaanalýzy byla zařazena jedna kvazi studie (Finnegan 1984) a jedna RCT (Madden 1977). Vyhodnocení dle metodiky GRADE bylo provedeno v rámci kategorie designu RCT.
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Celková délka pobytu v nemocnici Počet dnů v nemocnici		Průměrná hodnota celkové délky pobytu v nemocnici v intervenčních skupinách byla **o 2,33 vyšší** (od hodnoty nižší o 1,79 po hodnotu vyšší o 6,45).		33 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [5,6,7]	Madden (1977) je RCT a hodnocení dle metodiky GRADE bylo provedeno v rámci kategorie designu RCT.
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby NAS Počet dnů		Průměrná hodnota délky léčby NAS v intervenčních skupinách byla **o 1,56 vyšší** (od hodnoty nižší o 1,59 po hodnotu vyšší o 4,71).		33 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [5,6,7]	Madden (1977) je RCT a hodnocení dle metodiky GRADE bylo provedeno v rámci kategorie designu RCT.

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Neúspěšnost léčby je v přehledu definována jako nedosažení poklesu standardizovaného skóre NAS z klinicky významného stupně na klinicky „bezpečný“ stupeň dle definice autora studie nebo rozšíření farmakoterapie o podání dalšího přípravku za účelem zvládnutí NAS.
2 | Riziko výběrového zkreslení je vysoké u kvazi studie (Finnegan, 1988), kde byly způsob randomizace a utajení alokace posouzeny jako nedostatečné. U RCT Madden (1977) žádná metoda uvedena nebyla. Zaslepení chybělo nebo nebylo možné jeho míru určit, a proto nelze vyloučit prováděcí a detekční zkreslení. V obou studiích byly odpovídajícím způsobem vypořádány neúplné výstupy, což snižuje riziko úbytkového zkreslení.
3 | Uváděná metaanalýza byla provedena za využití modelu fixních efektů, kdy RR = 0,43 (95% CI: 0,23, 0,80) u studie Finnegan (1984) ukazuje na statisticky významně lepší výsledek ve prospěch opioidu oproti diazepamu a u studie Madden (1977) na lepší výsledek ve prospěch diazepamu oproti opioidům. Tento výsledek lze vysvětlit klinickou heterogenitou, neboť v prvně jmenované studii se porovnávala opiová tinktura s diazepamem a v druhé metadon s diazepamem. V situaci výskytu heterogenity je model náhodných efektů vhodnějším řešením. Došlo by tím ke změně RR = 0,55 (95% CI: 0,10, 2,89) a hodnoty by tak již nebyly statisticky významné. Robustnost výsledků snižuje relativně velký rozdíl ve výsledcích po provedených analýzách senzitivity. Hodnocení je sníženo kvůli neobjasněné inkonzistenci.
4 | Velmi malá velikost výběrového souboru s velmi malou mírou výskytu sledovaných jevů.
5 | U této RCT (Madden, 1977) bylo konstatováno neurčité riziko výběrového zkreslení vzhledem k absenci informací o způsobu randomizace a utajení alokace. Není referováno ani o zaslepení, takže lze u této studie předpokládat prováděcí a detekční zkreslení. Neúplná data týkající se sledovaných parametrů byla odpovídajícím způsobem vypořádána, čímž se minimalizuje úbytkové zkreslení.
6 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zařazena pouze jedna studie.
7 | Velmi malý výběrový soubor a široký interval spolehlivosti.

SUBLINGVÁLNÍ BUPRENORFIN V POROVNÁNÍ S NOVOROZENECKÝM OPIOVÝM ROZTOKEM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: sublingvální buprenorfin
Srovnání: novorozenecký opiový roztok

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Novorozenecký opiový roztok**	**Sublingvální buprenorfin**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby potřeba adjunktivní terapie	**77 na 1000**	**308 na 1000** (39 až 1000)	**RR 4** (0,51 až 31,13)	26 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	Primárním cílem této RCT byla bezpečnost, tolerabilita a reálnost využití. Účinnost byla sekundárním cílem. V článku se konstatuje, že RCT na to neměla potřebné parametry.
Křeče	**0 na 1000**	**0 na 1000** (0 až 0)	**RR 3** (0,13 až 67,51)	26 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	U jednoho dítěte v buprenorfinové skupině došlo k rozvoji generalizovaných křečí.
Celková délka pobytu v nemocnici Počet dnů		Průměrná hodnota celkové délky pobytu v nemocnici v intervenčních skupinách byla **o 11 nižší** (o 21,69 až 0,31 nižší).		25 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby NAS		Průměrná délka léčby NAS v intervenčních skupinách byla **o 10 nižší** (od hodnoty nižší o 20,69 po hodnotu vyšší o 0,69)		25 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | U této RCT (Kraft, 2009) bylo konstatováno nízké riziko výběrového zkreslení. Randomizace a utajení alokace byly adekvátní, neboť sekvence byla generována centrálně nemocničním oddělením experimentálních léčiv. Vzhledem k tomu, že studie nebyla zaslepena, lze očekávat detekční a prováděcí zkreslení. Ke všem výstupům byla k dispozici relevantní data a míra úbytkového zkreslení tak byla hodnocena jako nízká. Selektivní uvádění sledovaných hodnot nebylo přítomno.
2 | Není relevantní, neboť se jednalo pouze o jednu studii.
3 | Velmi malá velikost výběrového souboru s velmi nízkou mírou sledovaných jevů a velká šíře intervalu spolehlivosti.

MORFIN V POROVNÁNÍ S OPIOVOU TINKTUROU PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: morfin
Srovnání: opiová tinktura

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Opiová tinktura (OT)**	**Morfin**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby průměr skóre dle Finneganové: nepřímý indikátor neúspěšnosti léčby	viz poznámka	viz poznámka		33 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3,4]	Průměr maximálního skóre dle Finneganové u každé skupiny: morfin: 15,4 g a tinktura 15,5 g. Neuvedena SD.
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Celková délka pobytu v nemocnici počet dnů	viz poznámka	viz poznámka		33 (1 studie)	NÍZKÁ [1,2,4]	Průměrná hodnota délky hospitalizace v morfinové skupině = 37,5 dní; rozmezí 20–66) a ve skupině s podáváním opiové tinktury = 32,4 dní; rozmezí 17–55). Nevýznamné.
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka		33 (1 studie)	NÍZKÁ [1,5]	Průměrný hmotnostní přírůstek za den v morfinové skupině = 18,9 g a ve skupině s podáváním opiové tinktury = 24,9 g (p = 0,24; 95% CI rozdílu průměrů: 15,9 g, -4.1 g).
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby NAS zešikmená („skewed“) data	viz poznámka	viz poznámka		0 (1 studie)	NÍZKÁ [1,4]	Průměrná hodnota délky léčby NAS v morfinové skupině = 29,8 dní; rozmezí 10–62; ve skupině s podáváním OT (26,9 dní; rozmezí 8–51). Nevýznamné.

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Provedení této RCT (Langefeld, 2005) splňovalo odpovídající kritéria na dostatečnou randomizaci a utajení alokace, jakož i zaslepení (identický vzhled roztoků a lahvičky označeny pouze číslem a jménem novorozence), bez úbytku participantek či selektivního uvádění dat.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zařazena pouze jedna studie.
3 | Článek neposkytoval žádné další informace o neúspěšnosti léčby, ale byly uvedeny průměrné hodnoty maximálního skóre dle Finneganové pro každou skupinu: morfin: 15,4 g a tinktura: 15,5 g. SD neuvedena.
4 | Uveden průměr a rozmezí, nikoli směrodatné odchylky a intervaly spolehlivosti rozdílu. Vzhledem k velmi malé velikosti výběrového souboru a širokému rozmezí jsou výsledky hodnoceny jako velmi nepřesné.
5 | Velmi malá velikost výběrového souboru. Vzhledem k absenci údajů o odhadovaném rozptylu průměrů není možné vypočítat rozdíl průměrů, ani rozptyl. Průměrný hmotnostní přírůstek za den je uveden pro jednotlivé skupiny, nikoli však pro rozdíl průměrů mezi skupinami. Uveden je nicméně 95% interval spolehlivosti pro rozdíl průměrů hmotnostního přírůstku za den mezi jednotlivými skupinami (15,9; -4,1 g).

KONKRÉTNÍ OPIOID V POROVNÁNÍ S KONKRÉTNÍM SEDATIVEM V PŘÍPADĚ NEÚSPĚŠNOSTI LÉČBY PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: konkrétní opioid
Srovnání: konkrétní sedativum

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Konkrétní sedativum**	**Konkrétní opioid**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Neúspěšnost léčby – opiová tinktura versus fenobarbital	**317 na 1000**	**174 na 1000** (95 až 320)	**RR 0,55** (0,3 až 1,01)	178 (2 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	
Neúspěšnost léčby – metadon versus fenobarbital	**62 na 1000**	**56 na 1000** (4 až 817)	**RR 0,89** (0,06 až 13,08)	34 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [4,5,6]	
Neúspěšnost léčby – morfin versus fenobarbital	**403 na 1000**	**254 na 1000** (157 až 403)	**RR 0,63** (0,39 až 1)	149 (2 studie)	NÍZKÁ [3,7,8]	
Neúspěšnost léčby – opiová tinktura versus diazepam	**800 na 1000**	**192 na 1000** (112 až 344)	**RR 0,24** (0,14 až 0,43)	85 (2 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,9,10]	
Neúspěšnost léčby – metadon versus diazepam	**62 na 1000**	**0 na 1000** (0 až 0)	**RR 2,68** (0,12 až 61,58)	34 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [4,5,6]	

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).

CI: interval spolehlivosti, **RR:** relativní riziko

Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE

Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.

Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.

Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.

Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Tato metaanalýza kombinovala dvě kvazi studie (Finnegan, 1984 a Kaltenbach, 1986). Nebylo zřejmé, zda některé děti, o nichž bylo v článku referováno, nebyly rovněž zahrnuty do studie Finnegan 1984, čímž vzniká riziko, že některé participantky mohly být započteny dvakrát. Přiřazení k jednotlivým skupinám probíhalo na základě obálek označených iniciálou příjmení. Utajení alokace bylo vyhodnoceno jako nedostatečné, z čehož plyne vysoké riziko výběrového zkreslení. Zaslepení z hlediska krátkodobých výstupů nebylo jednoznačně popsáno, ale vzhledem k odlišnému charakterů režimů léčby nebylo pravděpodobně zajištěno a riziko prováděcího a detekčního zkreslení je tak vysoké. O otázce selektivního uvádění informací nemohlo být rozhodnuto z důvodu nedostatku relevantních údajů.

2 | Přítomnost statistické heterogenity (I^2 = 85 %). Studie si byly vzájemně podobné, ale s výjimkou fenobarbitalu ve studii Finnegan (1984) nebyly uváděny dávky, takže heterogenita není vysvětlena. Hodnocení bylo sníženo vzhledem k nevysvětlené inkonzistenci.

3 | Malá velikost výběrového souboru, nízká míra výskytu sledovaných jevů a značná šíře intervalu spolehlivosti.

4 | V RCT Madden (1977) nebyla specifikována žádná randomizační technika a není ani pravděpodobné, že by bylo zajištěno utajení alokace. Existuje zde vysoké riziko výběrového zkreslení. O zaslepení není referováno, pročež nelze vyloučit prováděcí a detekční zkreslení. Neúplné výstupy byly odpovídajícím způsobem vypořádány, takže riziko úbytkového zkreslení je malé.

5 | Není relevantní, neboť se jednalo jen o jednu studii.

6 | Velmi malý výběrový soubor, velmi nízká míra výskytu sledovaných jevů a velmi široký interval spolehlivosti.

7 | Tato metaanalýza kombinuje kvazi RCT (Khoo, 1995) a RCT (Jackson 2004). U studie Khoo (1995) existuje vysoké riziko výběrového zkreslení, neboť způsob randomizace (na základě poslední číslice nemocničního čísla participantky) a utajení alokace byly shledány jako nevyhovující. Možný je rovněž výskyt prováděcího a detekčního zkreslení, jelikož v rámci léčby k zaslepení nedošlo a v případě hodnocení výsledků nebylo uvedeno. Studie Jackson (2004) byla provedena způsobem, který minimalizuje výběrové, prováděcí a detekční zkreslení. Posouzení dle metodiky GRADE je však provedeno s uvažovanou nižší kvalitou důkazů, takže hodnocení je u této analýzy s ohledem na zkreslení sníženo.

8 | Není přítomna statistická heterogenita a nebyla pozorována ani nevysvětlená klinická heterogenita.

9 | Existence statistické heterogenity (I^2 = 67 %). Studie si byly vzájemně podobné, ale nebyly uvedeny dávky, takže heterogenita není vysvětlena. Hodnocení bylo sníženo vzhledem k nevysvětlené inkonzistenci.

10 | Interval spolehlivosti je sice úzký, ale hodnocení nepřesnosti bylo sníženo vzhledem k malé velikosti výběrového souboru a nízké míře výskytu sledovaného jevu.

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: OPIOIDY A PODPŮRNÁ TERAPIE VS. PODPŮRNÁ TERAPIE PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Léčba opioidy při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants]. Cochrane Database of Systematic Reviews

Posuzování kvality						
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě škály dle Finneganové)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Křeče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici (hodnoceno na základě počtu dnů v nemocnici; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [4]	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti (čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [5]	žádné
Délka léčby NAS (hodnoceno na základě počtu dnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [4]	žádné

1 | Uvádí se jako kvazi randomizovaná studie, v níž byly participantky přiřazeny k jednotlivým skupinám na základě poslední číslice nemocničního čísla pacientky. Jak způsob randomizace, tak utajení alokace byly označeny za nedostatečné, z čehož plyne vysoké riziko výběrového zkreslení. Nedošlo k zaslepení poskytovatelů, ani rodiček, takže lze předpokládat přítomnost prováděcího zkreslení. O zaslepení ve vztahu ke krátkodobým výstupům není referováno a riziko detekčního zkreslení je tak nejasné. Dlouhodobé výstupy hodnoceny nebyly.
2 | Není relevantní, neboť výsledky pocházejí pouze z jedné studie.
3 | Vzhledem k malému výběrovému souboru a mimořádně nízké míře výskytu sledovaných jevů je vysoce pravděpodobná nepřesnost výsledků.
4 | Malá velikost výběrového souboru a velká šíře intervalu spolehlivosti.
5 | Malý výběrový soubor a široký interval spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Opioidy a podpůrná terapie	Podpůrná terapie	Relativní (95% CI)	Absolutní		
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
7/46 (15,2 %)	4/34 (11,8 %)	RR 1,29 (0,41 až 4,07)	o 34 více na 1000 (od hodnoty nižší o 69 po hodnotu vyšší o 361)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__	__	ZÁSADNÍ
46	34	__	MD o 15 vyšší (o 8,68 až 21,14 více)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
44	28	__	MD o 2,8 nižší (o 5,33 až 0,27 méně)	VELMI NÍZKÁ	
46	34	__	MD o 12,5 vyšší (o 7,52 až 17,48 více)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: OPIOIDY VS. FENOBARBITAL PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Léčba opioidy při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants]. Cochrane Database of Systematic Reviews

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě: viz poznámka pod čarou 1)						
4	randomizované studie	závažné [2]	bez závažnější inkonzistence [3]	bez závažnější nepřímosti	závažná [4]	žádné
Křeče						
1	randomizované studie	závažné [5]	bez závažnější inkonzistence [6]	bez závažnější nepřímosti	závažná [7]	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici (hodnoceno na základě počtu dnů v nemocnici; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
2	observační studie	závažné [8]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [9]	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti (čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	observační studie	závažné [10]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [11]	žádné
Délka léčby NAS (hodnoceno na základě počtu dnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
2	observační studie	závažné [8]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [9]	žádné

1 | Neúspěšnost léčby je v přehledu definována jako nedosažení poklesu standardizovaného skóre NAS z klinicky významného stupně na klinicky „bezpečný“ stupeň dle definice autora studie nebo rozšíření farmakoterapie o podání dalšího přípravku za účelem zvládnutí NAS.
2 | V rámci metaanalýzy byly kombinovány výsledky ze dvou randomizovaných kontrolovaných studií (Jackson 2004 a Madden 1977) a dvou kvazi randomizovaných studií (Finnegan 1984 a Khoo 1995). Ve třech z těchto čtyř studií chyběly náhodné generování a utajení alokace, čímž vzniká riziko výběrového zkreslení. Zaslepení participantek a poskytovatelů bylo provedeno pouze u jedné studie, takže u ostatních studií existuje možnost prováděcího zkreslení a chyby měření. Ve studii Jackson (2004) byla u dětí náhodně přiřazených k fenobarbitalu zaznamenána častější expozice benzodiazepinům a dalším třídám drog než u dětí, které byly náhodně přiřazeny do morfinové skupiny.
3 | Nevyskytovala se statistická heterogenita (I^2 = 0 %). Vzhledem k rozdílným typům drog a dávkám se může vyskytnout určitá klinická heterogenita, ale k žádnému snížení hodnocení na základě nevysvětlené inkonzistence nedošlo. Opioidy použité v předmětných čtyřech studiích a jejich dávkování: Finnegan 1984 – opiová tinktura, dávka neuvedena; Jackson 2004 – morfin 50 µg/kg/dávka čtyřikrát denně bez titrace; Khoo 1995 – morfin 0,5 mg/kg/den rozdělených do 4–6 dávek, titrováno až do max. 0,9 mg/kg/den; Madden 1977 – metadon 0,25 mg po 6 hodinách navyšovaných každých šest hodiny na maximálně 0,5 mg po šesti hodinách
4 | Velikost kombinovaného vzorku je 302. Míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) je velmi nízká. Navzdory úzkému intervalu spolehlivosti bylo na základě kritérií GRADE pro dichotomická data s ohledem na míru výskytu sledovaného jevu pod 300 rozhodnuto o snížení hodnocení nepřesnosti.
5 | U této RCT (Kandall 1983) byla konstatována existence nejasného rizika výběrového zkreslení, neboť nebyla uvedena žádná metody náhodného generování. Randomizované skupiny byly velmi nevyvážené (49 proti 62), čímž se zvýšila pravděpodobnost výběrového zkreslení. Možná je také přítomnost detekčního a prováděcího zkreslení, neboť nebylo uvedeno žádné zaslepení. O úbytku participantek referováno nebylo a riziko selektivního uvádění informací je nejasné.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Opioidy	**Fenobarbital**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
30/137 (21,9 %)	46/165 (27,9 %)	RR 0,76 (0,51 až 1,11)	o 67 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 137 po hodnotu vyšší o 31)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
0/49 (0 %)	7/62 (11,3 %)	RR 0,08 (0 až 1,44)	o 104 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 113 po hodnotu vyšší o 50)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
63	43	__	MD o 2,54 nižší (od hodnoty nižší o 7,06 po hodnotu vyšší o 1,98)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
44	27	__	MD o 1,4 nižší (od hodnoty nižší o 3,47 po hodnotu vyšší o 0,67)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
63	43	__	MD o 3,73 nižší (od hodnoty nižší o 7,75 po hodnotu vyšší o 0,29)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

6 | Není relevantní, neboť výsledky pocházejí pouze z jedné studie.
7 | Velmi malá velikost výběrového souboru a velmi nízká míra výskytu sledovaného jevu (*event rate*) (nulový výskyt sledovaného jevu v opioidové skupině) a široký interval spolehlivosti.
8 | Dvě ze studií (Khoo 1995 a Madden 1977) zahrnutých v této metaanalýze jsou kvazi randomizované studie. Z důvodu neadekvátní randomizace a nedostatečného utajení alokace existuje vysoké riziko výběrového zkreslení. O zaslepení nebylo referováno, takže riziko detekčního a prováděcího zkreslení je nejasné. Úbytkové zkreslení představuje jen nízké riziko, neboť v obou studiích byla odpovídajícím způsobem vypořádána neúplná data týkající se sledovaných parametrů. Míra možné chyby dané selektivním uváděním informací byla nejasná.
9 | Malá velikost výběrového souboru a velká šíře intervalu spolehlivosti.
10 | Tato kvazi RCT (Khoo, 1995) je zatížena vysokým rizikem výběrového zkreslení, neboť způsob randomizace (použití poslední číslice nemocničního čísla participantek) a utajení alokace byly shledány jako neadekvátní. O zaslepení nebylo referováno, pročež nelze vyloučit prováděcí a detekční zkreslení.
11 | Malá velikost výběrového souboru a značná šíře intervalu spolehlivosti.

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: OPIOIDY VS. DIAZEPAM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Léčba opioidy při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants]. Cochrane Database of Systematic Reviews

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě: viz poznámka pod čarou 1)						
2	randomizované studie	závažné [2]	závažné [3]	bez závažnější nepřímosti	závažná [4]	žádné
Křeče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici (hodnoceno na základě počtu dnů v nemocnici; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [5]	bez závažnější inkonzistence [6]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [7]	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS (hodnoceno na základě počtu dnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [5]	bez závažnější inkonzistence [6]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [7]	žádné

1 | Neúspěšnost léčby je v přehledu definována jako nedosažení poklesu standardizovaného skóre NAS z klinicky významného stupně na klinicky „bezpečný“ stupeň dle definice autora studie nebo rozšíření farmakoterapie o podání dalšího přípravku za účelem zvládnutí NAS.
2 | Riziko výběrového zkreslení je vysoké u kvazi studie (Finnegan, 1988), kde byly způsob randomizace a utajení alokace posouzeny jako nedostatečné. U RCT Madden (1977) žádná metoda uvedena nebyla. Zaslepení chybělo nebo nebylo možné jeho míru určit, a proto nelze vyloučit prováděcí a detekční zkreslení. V obou studiích byly odpovídajícím způsobem vypořádány neúplné výstupy, což snižuje riziko úbytkového zkreslení.
3 | Uváděná metaanalýza byla provedena za využití modelu fixních efektů, kdy RR = 0,43 (95% CI: 0,23, 0,80) u studie Finnegan (1984) ukazuje na statisticky významně lepší výsledek ve prospěch opioidu oproti diazepamu a u studie Madden (1977) na lepší výsledek ve prospěch diazepamu oproti opioidům. Tento výsledek lze vysvětlit klinickou heterogenitou, neboť v prvně jmenované studii se porovnávala opiová tinktura s diazepamem a v druhé metadon s diazepamem. V situaci výskytu heterogenity je model náhodných efektů vhodnějším řešením. Došlo by tím ke změně RR = 0,55 (95% CI: 0,10, 2,89) a hodnoty by tak již nebyly statisticky významné. Robustnost výsledků snižuje relativně velký rozdíl ve výsledcích po provedených analýzách senzitivity. Hodnocení je sníženo kvůli neobjasněné inkonzistenci.
4 | Velmi malá velikost výběrového souboru s velmi nízkou mírou výskytu sledovaných jevů.
5 | U této RCT (Madden, 1977) bylo konstatováno neurčité riziko výběrového zkreslení vzhledem k absenci informací o způsobu randomizace a utajení alokace. Není referováno ani o zaslepení, takže lze u této studie předpokládat prováděcí a detekční zkreslení. Neúplná data týkající se sledovaných parametrů byla odpovídajícím způsobem vypořádána, čímž se minimalizuje úbytkové zkreslení.
6 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zařazena pouze jedna studie.
7 | Velmi malý výběrový soubor a široký interval spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Opioid	Diazepam	Relativní (95% CI)	Absolutní		
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
9/50 (18 %)	14/36 (38,9 %)	RR 0,43 (0,23 až 0,8)	o 222 méně na 1000 (od 78 po 229 méně)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
17	16	__	MD o 2,33 vyšší (od hodnoty nižší o 1,79 po hodnotu vyšší o 6,45)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
17	16	__	MD o 1,56 vyšší (od hodnoty nižší o 1,59 po hodnotu vyšší o 4,71)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: SUBLINGVÁLNÍ BUPRENORFIN VS. NOVOROZENECKÝ OPIOVÝ ROZTOK PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Léčba opioidy při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants]. Cochrane Database of Systematic Reviews

			Posuzování kvality			
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě potřeby adjunktivní terapie)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Křeče						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici (hodnoceno na základě počtu dnů v nemocnici; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS (čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné

1 | U této RCT (Kraft, 2009) bylo konstatováno nízké riziko výběrového zkreslení. Randomizace a utajení alokace byly adekvátní, neboť sekvence byla generována centrálně nemocničním oddělením experimentálních léčiv. Vzhledem k tomu, že studie nebyla zaslepena, lze očekávat detekční a prováděcí zkreslení. Ke všem výstupům byla k dispozici relevantní data a míra úbytkového zkreslení tak byla hodnocena jako nízká. Selektivní uvádění sledovaných hodnot nebylo přítomno.
2 | Není relevantní, neboť se jednalo pouze o jednu studii.
3 | Velmi malá velikost výběrového souboru s velmi nízkou mírou sledovaných jevů a velká šíře intervalu spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Sublingvální buprenorfin	Novoroze-necký opiový roztok	Relativní (95% CI)	Absolutní		
--	--	--	--		ZÁSADNÍ
4/13 (30,8 %)	1/13 (7,7 %)	RR 4 (0,51 až 31,13)	o 231 více na 1000 (od hodnoty nižší o 38 po hodnotu vyšší o 1000)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
1/13 (7,7 %)	0/13 (0 %)	RR 3 (0,13 až 67,51)	--	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
12	13	--	MD o 11 nižší (od 21,69 po 0,31 méně)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
--	--	--	--		ZÁSADNÍ
--	--	--	--		ZÁSADNÍ
12	13	--	MD o 10 nižší (od hodnoty nižší o 20,69 po hodnotu vyšší o 0,69)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: MORFIN VS. OPIOVÁ TINKTURA PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Léčba opioidy při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants]. Cochrane Database of Systematic Reviews

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě průměrného skóre dle Finneganové: nepřímý indikátor neúspěšnosti léčby; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	závažná [3]	velmi závažná [4]	žádné
Křeče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici (hodnoceno na základě počtu dnů v nemocnici; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [4]	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte (čím vyšší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [5]	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS (hodnoceno na základě zešikmených dat; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [4]	žádné

1 | Provedení této RCT (Langefeld, 2005) splňovalo odpovídající kritéria na dostatečnou randomizaci a utajení alokace, jakož i zaslepení (identický vzhled roztoků a lahvičky označeny pouze číslem a jménem novorozence), bez úbytku participantek či selektivního uvádění dat.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zařazena pouze jedna studie.
3 | Článek neposkytoval žádné další informace o neúspěšnosti léčby, ale byly uvedeny průměrné hodnoty maximálního skóre dle Finneganové pro každou skupinu: morfin: 15,4 g a tinktura: 15,5 g. SD neuvedena.
4 | Uveden průměr a rozmezí, nikoli směrodatné odchylky a intervaly spolehlivosti rozdílu. Vzhledem k velmi malé velikosti výběrového souboru a širokému rozmezí jsou výsledky hodnoceny jako velmi nepřesné.
5 | Velmi malá velikost výběrového souboru. Vzhledem k absenci údajů o odhadovaném rozptylu průměrů není možné vypočítat rozdíl průměrů, ani rozptyl. Průměrný hmotnostní přírůstek za den je uveden pro jednotlivé skupiny, nikoli však pro rozdíl průměrů mezi skupinami. Uveden je nicméně 95% interval spolehlivosti pro rozdíl průměrů hmotnostního přírůstku za den mezi jednotlivými skupinami (15,9; -4,1 g).

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Morfin	Opiová tinktura	Relativní (95% CI)	Absolutní		
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
17	16	__	Hodnota oblasti pod křivkou je vyšší o 0 (od 0 do 0 vyšší)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
17	16	__	MD o 0 vyšší (od 0 po 0 vyšší)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
17	16	__	MD o 0 vyšší (od 0 po 0 vyšší)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
0	__	__	MD o 0 vyšší (od 0 po 0 vyšší)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: KONKRÉTNÍ OPIOID VS. KONKRÉTNÍ SEDATIVUM V PŘÍPADĚ NEÚSPĚŠNOSTI LÉČBY PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Léčba opioidy při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [Opiate treatment for opiate withdrawal in newborn infants]. Cochrane Database of Systematic Reviews

		Posuzování kvality				
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Neúspěšnost léčby – opiová tinktura versus fenobarbital						
2	observační studie	velmi závažné [1]	závažná [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [1,3]	žádné
Neúspěšnost léčby – metadon versus fenobarbital						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence [5]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [6]	žádné
Neúspěšnost léčby – morfin versus fenobarbital						
2	randomizované studie	závažné [7]	bez závažnější inkonzistence [8]	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Neúspěšnost léčby – opiová tinktura versus diazepam						
2	randomizované studie	velmi závažné [1]	závažné [9]	bez závažnější nepřímosti	závažná [10]	žádné
Neúspěšnost léčby – metadon versus diazepam						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence [5]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [6]	žádné

1 | Tato metaanalýza kombinovala dvě kvazi studie (Finnegan, 1984 a Kaltenbach, 1986). Nebylo zřejmé, zda některé děti, o nichž bylo v článku referováno, nebyly rovněž zahrnuty do studie Finnegan 1984, čímž vzniká riziko, že některé participantky mohly být započteny dvakrát. Přiřazení k jednotlivým skupinám probíhalo na základě obálek označených iniciálou příjmení. Utajení alokace bylo vyhodnoceno jako nedostatečné, z čehož plyne vysoké riziko výběrového zkreslení. Zaslepení z hlediska krátkodobých výstupů nebylo jednoznačně popsáno, ale vzhledem k odlišnému charakteru režimů léčby nebylo pravděpodobně zajištěno a riziko prováděcího a detekčního zkreslení je tak vysoké. O otázce selektivního uvádění informací nemohlo být rozhodnuto z důvodu nedostatku relevantních údajů.
2 | Přítomnost statistické heterogenity (I^2 = 85 %). Studie si byly vzájemně podobné, ale s výjimkou fenobarbitalu ve studii Finnegan (1984) nebyly uváděny dávky, takže heterogenita není vysvětlena. Hodnocení bylo sníženo vzhledem k nevysvětlené inkonzistenci.
3 | Malá velikost výběrového souboru, nízká míra výskytu sledovaných jevů a značná šíře intervalu spolehlivosti.
4 | V RCT Madden (1977) nebyla specifikována žádná randomizační technika a není ani pravděpodobné, že by bylo zajištěno utajení alokace. Existuje zde vysoké riziko výběrového zkreslení. O zaslepení není referováno, pročež nelze vyloučit prováděcí a detekční zkreslení. Neúplné výstupy byly v rámci studie odpovídajícím způsobem vypořádány, takže riziko úbytkového zkreslení je malé.
5 | Není relevantní, neboť se jednalo jen o jednu studii.
6 | Velmi malý výběrový soubor, velmi nízká míra výskytu sledovaných jevů a velmi široký interval spolehlivosti.
7 | Tato metaanalýza kombinuje kvazi RCT (Khoo, 1995) a RCT (Jackson 2004). U studie Khoo (1995) existuje vysoké riziko výběrového zkreslení, neboť způsob randomizace (na základě poslední číslice nemocničního čísla participantky) a utajení alokace byly shledány jako nevyhovující. Možný je rovněž výskyt prováděcího a detekčního zkreslení, jelikož v rámci léčby k zaslepení nedošlo a v případě hodnocení výsledků nebylo uvedeno. Studie Jackson (2004) byla provedena způsobem, který minimalizuje výběrové, prováděcí a detekční zkreslení. Posouzení dle metodiky GRADE je však provedeno s uvažovanou nižší kvalitou důkazů, takže hodnocení je u této analýzy s ohledem na zkreslení sníženo.
8 | Není přítomna statistická heterogenita a nebyla pozorována ani nevysvětlená klinická heterogenita.
9 | Existence statistické heterogenity (I^2 = 67 %). Studie si byly vzájemně podobné, ale nebyly uvedeny dávky, takže heterogenita není vysvětlena. Hodnocení bylo sníženo vzhledem k nevysvětlené inkonzistenci.
10 | Interval spolehlivosti je sice úzký, ale hodnocení nepřesnosti bylo sníženo vzhledem k malé velikosti výběrového souboru a nízké míře výskytu sledovaného jevu.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Konkrétní opioid	Konkrétní sedativum	Relativní (95% CI)	Absolutní		
10/55 (18,2 %)	39/123 (31,7 %)	RR 0,55 (0,3 až 1,01)	o 143 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 222 po hodnotu vyšší o 3)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
1/18 (5,6 %)	1/16 (6,3 %)	RR 0,89 (0,06 až 13,08)	o 7 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 59 po hodnotu vyšší o 755)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
21/87 (24,1 %)	25/62 (40,3 %)	RR 0,63 (0,39 až 1)	o 149 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 246 po hodnotu vyšší o 0)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
10/55 (18,2 %)	24/30 (80 %)	RR 0,24 (0,14 až 0,43)	o 608 méně na 1000 (od 456 po 688 méně)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
1/18 (5,6 %)	0/16 (0 %)	RR 2,68 (0,12 až 61,58)	__	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

FENOBARBITAL V POROVNÁNÍ S PODPŮRNOU PÉČÍ PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: fenobarbital
Srovnání: podpůrná péče

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Podpůrná péče**	**Fenobarbital**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby Nemožnost uklidnění hodnocená na základě skóre dle Finneganové	**118 na 1000**	**321 na 1000** (111 až 934)	**RR 2,73** (0,94 až 7,94)	62 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby (počet dnů)		Průměrná délka léčby (počet dnů) v intervenčních skupinách byla **o 17,9 vyšší** (o 11,98 až 23,82 vyšší).		62 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,4]	
Celková délka pobytu v nemocnici Počet dnů v nemocnici		Průměrná celková délka pobytu v nemocnici v intervenčních skupinách byla **o 20,8 vyšší** (o 13,64 až 27,96 vyšší).		62 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,4]	Podle metodiky GRADE lze při velké síle účinku zvýšit hodnocení pouze při absenci potenciálního ohrožení validity (žádné další důvody pro snížené hodnocení nejsou).
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti		Průměrný počet dnů nutných k znovunabytí porodní hmotnosti v intervenčních skupinách byl **o 1,4 nižší** (od hodnoty nižší o 4,07 po hodnotu vyšší o 1,27).		55 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,5]	Příslušné hodnoty byly k dispozici u 55 z 62 účastnic studie.
Délka léčby NAS	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | V rámci této kvazi randomizované studie (Khoo, 1995) byly participantky přiřazeny k jednotlivým skupinám podle poslední číslice v jejich nemocničním čísle. Náhodnost generování i utajení alokace byly shledány jako nedostatečné, z čehož vyplývá vysoké riziko výběrového zkreslení. Skupiny jsou navíc početně nevyvážené (29 vs. 36). Vzhledem k absenci zaslepení poskytovatelů, resp. rodiček lze předpokládat přítomnost prováděcího zkreslení. U krátkodobých výstupů nebylo uvedeno zaslepení a riziko detekčního zkreslení je nejasné.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta pouze jedna studie.
3 | Velmi malá velikost výběrového souboru a velmi nízká míra výskytu sledovaného jevu zvyšuje pravděpodobnost nepřesnosti výsledků.
4 | Malá velikost výběrového souboru a široký interval spolehlivosti. Bez ohledu na markantní rozdíl průměrů a výsledek značné statistické významnosti snižuje naši důvěru v tento odhad nedostatek bližších informací o primárním výstupu a výpovědní hodnotě studie.
5 | Malá velikost výběrového souboru. Jelikož není jasně definován primární výstup, není možné určit výpovědní hodnotu studie ve vztahu k tomuto výstupu, tj. době nutné k znovunabytí porodní hmotnosti. Vzhledem k této nejistotě se podle kritérií GRADE doporučuje, aby se v případě spojitých parametrů u výběrového souboru pod 400 participantek hodnocení nepřesnosti snížilo.

FENOBARBITAL V POROVNÁNÍ S DIAZEPAMEM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: fenobarbital
Srovnání: diazepam

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Diazepam**	**Fenobarbital**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí – neuvedeno	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby	**389 na 1000**	**152 na 1000** (93 až 241)	**RR 0,39** (0,24 až 0,62)	139 (2 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	Do metaanalýzy byla zařazena jedna kvazi studie (Finnegan, 1984) a jedna RCT (Madden, 1977). Vyhodnocení dle metodiky GRADE bylo provedeno v rámci kategorie designu RCT.
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Celková délka pobytu v nemocnici počet dnů		Průměrná hodnota celkové délky pobytu v nemocnici v intervenčních skupinách byla **o 3,07 vyšší** (od hodnoty nižší o 2,02 po hodnotu vyšší o 8,16).		31 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [4,5,6]	Madden (1977) je RCT a vyhodnocení dle metodiky GRADE tak bylo provedeno v rámci kategorie designu RCT.
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby NAS Počet dnů		Průměr délky léčby NAS v intervenčních skupinách byl **o 4,3 vyšší** (od hodnoty nižší o 0,73 po hodnotu vyšší o 9,33).		31 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [4,5,6]	Madden (1977) je RCT a vyhodnocení dle metodiky GRADE tak bylo provedeno v rámci kategorie designu RCT.

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Riziko výběrového zkreslení u kvazi studie (Finnegan, 1984) je vysoké, neboť způsob randomizace a utajení alokace byly posouzeny jako nedostatečné. U RCT Madden (1977) nebyla specifikována žádná metoda, takže míra rizika je nejasná. V případě studie Madden (1977) nebylo referováno o zaslepení u klinických a výzkumných pracovníků, ale pravděpodobně k němu vzhledem k rozdílnosti režimů léčby nedošlo, z čehož lze usuzovat na přítomnost prováděcího zkreslení. V případě studie Finnegan (1984) neproběhlo zaslepení u sester, nicméně ve vztahu k hodnocení krátkodobých výstupů došlo k zaslepení u výzkumného personálu. Nelze vyloučit detekční zkreslení. Úbytkové zkreslení představuje nízké riziko, neboť v obou studiích byla odpovídajícím způsobem vypořádána neúplná data týkající se sledovaných parametrů. Ve studii Finnegan (1984) jsou jednotlivé skupiny početně nevyvážené (87 oproti 20), neboť u diazepamové skupiny byly při průběžné analýze zjištěny přílišné komplikace a studie musela být v případě těchto žen ukončena.
2 | Uváděná metaanalýza byla provedena za využití modelu fixních efektů, kdy RR = 0,39 (95% CI: 0,24, 0,62) u studie Finnegan (1984) ukazuje na statisticky významně lepší výsledek ve prospěch fenobarbitalu oproti diazepamu a u studie Madden (1977) na nevýznamně lepší výsledek ve prospěch diazepamu oproti fenobarbitalu. Za této situace, tj. výskytu heterogenity, je model náhodných efektů vhodnější. Došlo by tím ke změně RR = 0,60 (95% CI: 0,08, 4,56) a hodnoty by tak již nebyly statisticky významné. Robustnost těchto výsledků snižuje relativně velký rozdíl ve výsledcích po provedených analýzách senzitivity. Hodnocení je sníženo kvůli neobjasněné inkonzistenci.
3 | Velikost výběrového souboru je celkově malá a pozorováno je velmi málo sledovaných jevů.
4 | U této RCT (Madden, 1977) bylo konstatováno neurčité riziko výběrového zkreslení vzhledem k absenci informací o způsobu randomizace a utajení alokace. Není referováno ani o zaslepení, takže lze u této studie předpokládat prováděcí a detekční zkreslení. Neúplná data týkající se sledovaných parametrů byla odpovídajícím způsobem vypořádána, čímž se minimalizuje úbytkové zkreslení.
5 | Není relevantní, jelikož do analýzy byla zařazena pouze jedna studie.
6 | Velmi malý výběrový soubor a značně široký interval spolehlivosti.

FENOBARBITAL V POROVNÁNÍ S CHLORPROMAZINEM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: fenobarbital
Srovnání: chlorpromazin

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Chlorpromazin**	**Fenobarbital**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí – neuvedeno	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby viz poznámka	**316 na 1000**	**104 na 1000** (25 až 458)	**RR 0,33** (0,08 až 1,45)	38 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	Neúspěšnost léčby byla hodnocena pomocí tříbodové škály intenzity třesu a iritability, kdy za neúspěšnost se považovaly symptomy přetrvávající více než 4 dny
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	40 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,4]	Sledovaný jev se nevyskytl ani v jedné skupině.
Celková délka pobytu v nemocnici	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby NAS	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | V této RCT (Kahn, 1969) nebyl způsob randomizace uveden a riziko výběrového zkreslení je tedy nejasné. Riziko prováděcího a detekčního zkreslení je nízké, jelikož ve studii proběhlo zaslepení na straně personálu i členů hodnotícího týmu. Riziko selektivního uvádění informací je nejasné, neboť nebyl explicitně stanoven primární výstup a registrace studie proběhla až po jejím provedení.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta jen jedna studie.
3 | Velmi malý výběrový soubor a nízká míra výskytu sledovaných jevů s širokým intervalem spolehlivosti.
4 | Velmi malý výběrový soubor a nulový výskyt sledovaných jevů.

TITRACE FENOBARBITALU S NASYCOVACÍ DÁVKOU V POROVNÁNÍ S TITRACÍ FENOBARBITALU BEZ NASYCOVACÍ DÁVKY PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: titrace fenobarbitalu s nasycovací dávkou
Srovnání: titrace fenobarbitalu bez nasycovací dávky

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**titrace fenobarbitalu samotná**	**titrace fenobarbitalu s nasycovací dávkou**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Neúspěšnost léčby potřeba druhého léčiva	**500 na 1000**	**550 na 1000** (295 až 1000)	**RR 1,1** (0,59 až 2,07)	36 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Celková délka pobytu v nemocnici	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Délka léčby NAS	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	87 (1 studie)	viz poznámka	Ve studii Finnegan (1984) (kvazi RCT) se uvádí rychlejší zvládnutí symptomů při aplikaci nasycovací dávky než při její absenci (33 vs. 64 hod.; p< 0,01). Žádná další data neuvedena. N=87 (předpoklad)

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | V rámci kvazi studie (Kaltenbach, 1986) byly participantky přiřazeny k jednotlivým skupinám na základě obálek označených iniciálou jejich příjmení. Utajení alokace bylo označeno jako nedostatečné, a proto nelze vyloučit výběrové zkreslení. Ve vztahu ke krátkodobým výstupům neproběhlo zaslepení, z čehož plyne riziko prováděcího a detekčního zkreslení. O selektivním referování nebylo možné rozhodnout z důvodu absence relevantních informací.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta pouze jedna studie.
3 | Malá velikost výběrového souboru, nízká míra výskytu sledovaných jevů a široký interval spolehlivosti.

KRÁTKODOBÉ PODÁVÁNÍ FENOBARBITALU V POROVNÁNÍ S DLOUHODOBÝM PODÁVÁNÍM FENOBARBITALU PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: krátkodobé podávání fenobarbitalu (8,4 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 4 dny, poté vysazeno)
Srovnání: dlouhodobé podávání fenobarbitalu (8,4 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 10 dní, poté sníženo o 1/3 každý druhý den)

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Dlouhodobé podávání fenobarbitalu (8,4 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 10 dní, poté sníženo o 1/3 každý druhý den)**	**Krátkodobé podávání fenobarbitalu (8,4 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 4 dny, poté vysazeno)**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Neúspěšnost léčby	**143 na 1000**	**83 na 1000** (6 až 1000)	**RR 0,58** (0,04 až 7,94)	19 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Celková délka pobytu v nemocnici	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno
Délka léčby NAS	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	u tohoto srovnání neuvedeno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | V této RCT (Kahn, 1969) nebyl způsob randomizace uveden a riziko výběrového zkreslení je tedy nejasné. Riziko prováděcího a detekčního zkreslení je nízké, jelikož ve studii proběhlo zaslepení na straně personálu i členů hodnotícího týmu. Riziko selektivního uvádění informací je nejasné, neboť nebyl explicitně stanoven primární výstup a registrace studie proběhla až po jejím provedení.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta jen jedna studie.
3 | Velmi malý výběrový soubor, nízký počet sledovaných jevů a velká šíře intervalu spolehlivosti.

KRÁTKODOBÉ PODÁVÁNÍ CHLORPROMAZINU V POROVNÁNÍ S DLOUHODOBÝM PODÁVÁNÍM CHLORPROMAZINU PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: krátkodobé podávání chlorpromazinu (2,8 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 4 dny, poté vysazeno)
Srovnání: dlouhodobé podávání chlorpromazinu (2,8 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 10 dní, poté postupně snižováno po dobu šesti dnů)

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Dlouhodobé podávání chlorpromazinu (2,8 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 10 dní, poté postupně snižováno po dobu šesti dnů).**	**Krátkodobé podávání chlorpromazinu (2,8 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 4 dny, poté vysazeno)**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby symptomy přetrvávající více než 4 dny	**125 na 1000**	**455 na 1000** (65 až 1000)	**RR 3,64** (0,52 až 25,41)	19 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Celková délka pobytu v nemocnici	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby NAS	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | V této RCT (Kahn, 1969) nebyl způsob randomizace uveden a riziko výběrového zkreslení je tedy nejasné. Riziko prováděcího a detekčního zkreslení je nízké, jelikož ve studii proběhlo zaslepení na straně personálu i členů hodnotícího týmu. Riziko selektivního uvádění informací je nejasné, neboť nebyl explicitně stanoven primární výstup a registrace studie proběhla až po jejím provedení.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta jen jedna studie.
3 | Velmi malý výběrový soubor, nízký počet sledovaných jevů a velká šíře intervalu spolehlivosti.

FENOBARBITAL A OPIOID V POROVNÁNÍ S OPIOIDEM SAMOTNÝM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: fenobarbital a opioid
Srovnání: opioid samotný

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Opioid samotný**	**Fenobarbital a opioid**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Neúspěšnost léčby potřeba dalšího léčiva	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	20 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,2,3]	Ani v jedné skupině nedošlo k výskytu sledovaného jevu.
Křeče	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	20 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,3]	Ani v jedné skupině nedošlo k výskytu sledovaného jevu.
Celková délka pobytu v nemocnici (počet dní)		Průměr celkové délky pobytu v nemocnici v intervenčních skupinách byl **o 41 nižší** (o 59,85 až 22,15 méně)		20 (1 studie)	VELMI NÍZKÁ [1,4]	
Hmotnostní přírůstek dítěte	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby NAS	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Tato studie (Coyle, 2002) je pravděpodobně kvazi randomizovaná studie. Děti byly rozdělovány na základě skóre dle Finneganové, ale popis konkrétního postupu je neúplný. Při nemožnosti adekvátního spárování byly děti přiřazeny k jednotlivým skupinám náhodně. Utajení alokace bylo vyhodnoceno jako nedostatečné. Riziko výběrového zkreslení je vysoké. Riziko prováděcího zkreslení je nízké, neboť se jednalo o placebem kontrolovanou studii a sestry nevěděly, ke které formě terapie je participantka přiřazena. Lékařům byly k dispozici výkazy a znali množství fenobarbitalu za týden, z čehož plyne neurčité riziko detekčního zkreslení, neboť není jisté, zda lékaři rovněž nevyhodnocovali výstupy. Za zmínku také stojí skutečnost, že dřívější abstrakt referoval o 35 dětech, ale hlavní článek pouze o 21.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta pouze jedna studie.
3 | Malá velikost výběrového souboru. Velikost výběrového souboru byla ve vztahu k tomuto výstupu – snížení počtu dní v nemocnici – vypočtena předem. Požadovaný počet pacientek byl na základě tohoto výpočtu stanoven na 48. Studie však byla kvůli významnosti ukončena dříve, aniž bylo uvedeno, zda byla při takovém ukončení uplatněna nějaká formální pravidla, podle nichž by bylo možné určit hladinu významnosti. Systematický přehled RCT ukončených předčasně v zájmu participantek prokázal, že u takových RCT docházelo k nadhodnocení účinků léčby. Poté, co byly studie s mírou výskytu sledovaných jevů nižší než hodnota mediánu (n=66) porovnány se studiemi, kde míra výskytu sledovaných jevů převyšovala tento medián, činil poměr šancí u velikosti efektu většího než medián 28 (95% CI 11–73) (Montori V. M., Devereaux P. J. a Adhikari N. K. et al. *Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review*. JAMA 2005;294:2203-09.)
4 | Malá velikost výběrového souboru a značná šíře intervalu spolehlivosti. Velikost výběrového souboru byla ve vztahu k tomuto výstupu – snížení počtu dní v nemocnici – vypočtena předem. Požadovaný počet pacientek byl na základě tohoto výpočtu stanoven na 48. Studie však byla kvůli významnosti ukončena dříve, aniž bylo uvedeno, zda byla při takovém ukončení uplatněna nějaká formální pravidla, podle nichž by bylo možné určit hladinu významnosti. Systematický přehled RCT ukončených předčasně v zájmu participantek prokázal, že u takových RCT docházelo k nadhodnocení účinků léčby. Poté, co byly studie s mírou výskytu sledovaných jevů nižší než hodnota mediánu (n=66) porovnány se studiemi, kde míra výskytu sledovaných jevů převyšovala tento medián, činil poměr šancí u velikosti efektu většího než medián 28 (95% CI 11–73) (Montori V. M., Devereaux P. J. a Adhikari N. K. et al. *Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review*. JAMA 2005;294:2203-09.)

KLONIDIN A OPIOID V POROVNÁNÍ S OPIOIDEM SAMOTNÝM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Pacient nebo populace: stav z odnětí opioidů u novorozených dětí
Prostředí: nemocnice
Intervence: klonidin a opioid
Srovnání: opioid samotný

	Ilustrativní komparativní rizika* (95% CI)					
	Předpokládané riziko	Odpovídající riziko				
Výstupy	**Opioid samotný**	**Klonidin a opioid**	**Relativní účinek (95% CI)**	**Počet participantek (studií)**	**Kvalita důkazů (GRADE)**	**Poznámky**
Úmrtí	**0 na 1000**	**0 na 1000** (0 až 0)	**RR 7** (0,37 až 131,28)	80 (1 studie)	NÍZKÁ [1,2]	Ke všem úmrtím (n=3) došlo ve skupině s kombinací klonidinu s opioidem. K úmrtí došlo po propuštění a vysazení klonidinu. Příčiny: myokarditida, SNÚK, zabití
Neúspěšnost léčby nutnost podávat více než 0,9 ml naředěné opiové tinktury každé tři hodiny	**125 na 1000**	**11 na 1000** (1 až 199)	**RR 0,09** (0,01 až 1,59)	80 (1 studie)	NÍZKÁ [1,3]	Všechny děti vykazující neúspěšnost léčby (n=5) pocházely ze skupiny, které byl podáván pouze opioid.
Křeče	**75 na 1000**	**10 na 1000** (1 až 201)	**RR 0,14** (0,01 až 2,68)	80 (1 studie)	NÍZKÁ [1,4]	Všechny křeče (n=3) se vyskytly ve skupině dostávající samotný opioid
Celková délka pobytu v nemocnici	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Maximální hmotnostní úbytek dítěte – v % porodní hmotnosti		Průměrná hodnota maximálního hmotnostního úbytku dítěte v intervenčních skupinách byla **nižší o 0,88** (od hodnoty nižší o 2,33 po hodnotu vyšší o 0,57)		80 (1 studie)	NÍZKÁ [4]	
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti	viz poznámka	viz poznámka	nelze určit	__	viz poznámka	neuvedeno
Délka léčby NAS		uvedeny mediány		80 (1 studie)	NÍZKÁ [1,4]	Medián délky u skupiny s kombinací klonidinu a opioidu v porovnání se skupinou se samotným opioidem činil 11 dnů (95% CI: 8–15) vs. 15 dnů (95% CI: 13–17).

*** |** Základ pro stanovení předpokládaného rizika (např. medián míry rizika u kontrolních skupin napříč studiemi) je uveden v poznámkách pod čarou. Odpovídající riziko (a jeho 95% interval spolehlivosti) vychází z předpokládaného rizika u srovnávací skupiny a relativního účinku intervence (a jejího 95% CI).
CI: interval spolehlivosti; **RR:** relativní riziko
Stupně kvality vědeckých důkazů podle pracovní skupiny GRADE
Vysoká kvalita: není pravděpodobné, že by další výzkum ovlivnil náš názor na odhadovaný účinek.
Střední kvalita: je pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a může vést ke změně tohoto odhadu.
Nízká kvalita: je velmi pravděpodobné, že další výzkum významně ovlivní náš názor na odhadovaný účinek a pravděpodobně povede ke změně tohoto odhadu.
Velmi nízká kvalita: odhadovaným účinkem jsme si velmi nejistí.

1 | Vzhledem ke kvalitnímu provedení této placebem kontrolované RCT (Agthe, 2009) je riziko výběrového, prováděcího a detekčního zkreslení hodnoceno jako nízké. Děti ve skupině, které byla podávána kombinace klonidinu a opiové tinktury, vykazovaly statisticky významně nižší průměrné porodní hmotnosti. 61 % dětí bylo rovněž nitroděložně vystaveno působení kokainu a 6 z 80 dětí mělo pozitivní testy moči na benzodiazepin.
2 | Velmi nízké míry výskytu sledovaného jevu a velmi široký interval spolehlivosti.
3 | Velmi nízká míra výskytu sledovaného jevu a široký interval spolehlivosti.
4 | Jedná se o malý výběrový soubor a podle kritérií GRADE pro posuzování spojitých dat je u výběrového souboru pod 400 nutné předpokládat nepřesnost a tudíž snížit příslušné hodnocení.
5 | Inverzní hodnota hmotnostního přírůstku dítěte (nepřímý ukazatel)

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: FENOBARBITAL VS. PODPŮRNÁ PÉČE PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Podávání sedativ při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [*Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants*]. Cochrane Database of Systematic Reviews

		Posuzování kvality				
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě nemožnosti dítě upokojit – prostřednictvím skóre dle Finneganové)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Křeče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby (počet dnů) (čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [4]	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici (hodnoceno na základě počtu dní v nemocnici; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [4]	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	__
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti (čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [5]	žádné
Délka léčby NAS – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	__

1 | V rámci této kvazi randomizované studie (Khoo, 1995) byly participantky přiřazeny k jednotlivým skupinám podle poslední číslice v jejich nemocničním čísle. Náhodnost generování i utajení alokace byly shledány jako nedostatečné, z čehož vyplývá vysoké riziko výběrového zkreslení. Skupiny jsou navíc početně nevyvážené (29 vs 36). Vzhledem k absenci zaslepení poskytovatelů, resp. rodiček lze předpokládat přítomnost prováděcího zkreslení. U krátkodobých výstupů nebylo uvedeno zaslepení a riziko detekčního zkreslení je nejasné.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta pouze jedna studie.
3 | Velmi malá velikost výběrového souboru a velmi nízká míra výskytu sledovaného jevu zvyšuje pravděpodobnost nepřesnosti výsledků.
4 | Malá velikost výběrového souboru a široký interval spolehlivosti. Bez ohledu na markantní rozdíl průměrů a výsledek značné statistické významnosti snižuje naši důvěru v tento odhad nedostatek informací o primárním výstupu a výpovědní hodnotě studie.
5 | Malá velikost výběrového souboru. Jelikož není jasně definován primární výstup, není možné určit výpovědní hodnotu studie ve vztahu k tomuto výstupu, tj. době nutné k znovunabytí porodní hmotnosti. Vzhledem k této nejistotě se podle kritérií GRADE doporučuje, aby se v případě spojitých parametrů u výběrového souboru pod 400 participantek hodnocení nepřesnosti snížilo.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Fenobarbital	Podpůrná péče	Relativní (95% CI)	Absolutní		
--	--	--	--		ZÁSADNÍ
9/28 (32,1 %)	4/34 (11,8 %)	RR 2,73 (0,94 až 7,94)	o 204 více na 1000 (od hodnoty nižší o 7 po hodnotu vyšší o 816)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
--	--	--	--		ZÁSADNÍ
28	34	--	MD o 17,9 vyšší (o 11,98 až 23,82 více)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
28	34	--	MD o 20,8 vyšší (o 13,64 až 27,96 více)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
žádné	--	--	--		ZÁSADNÍ
27	28	--	MD o 1,4 nižší (od hodnoty nižší o 4,07 po hodnotu vyšší o 1,27)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
žádné	--	--	--		ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: FENOBARBITAL VS. DIAZEPAM PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Podávání sedativ při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [*Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants*]. Cochrane Database of Systematic Reviews

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby						
2	randomizované studie	závažné [1]	závažná [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Křeče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici (hodnoceno na základě počtu dnů; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence [5]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [6]	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [4]	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS (hodnoceno na základě počtu dní; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	závažné [4]	bez závažnější inkonzistence [5]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [6]	žádné

1 | Riziko výběrového zkreslení u kvazi studie (Finnegan, 1984) je vysoké, neboť způsob randomizace a utajení alokace byly posouzeny jako nedostatečné. U RCT Madden (1977) nebyla specifikována žádná metoda, takže míra rizika je nejasná. V případě studie Madden (1977) nebylo referováno o zaslepení u klinických a výzkumných pracovníků, ale pravděpodobně k němu vzhledem k rozdílnosti režimů léčby nedošlo, z čehož lze usuzovat na přítomnost prováděcího zkreslení. V případě studie Finnegan (1984) neproběhlo zaslepení u sester, nicméně ve vztahu k hodnocení krátkodobých výstupů došlo k zaslepení u výzkumného personálu. Nelze vyloučit detekční zkreslení. Úbytkové zkreslení představuje nízké riziko, neboť v obou studiích byla odpovídajícím způsobem vypořádána neúplná data týkající se sledovaných parametrů. Ve studii Finnegan (1984) jsou jednotlivé skupiny početně nevyvážené (87 oproti 20), neboť u diazepamové skupiny byly při průběžné analýze zjištěny přílišné komplikace a studie musela být v případě těchto žen ukončena.
2 | Uváděná metaanalýza byla provedena za využití modelu fixních efektů, kdy RR = 0,39 (95% CI: 0,24, 0,62) u studie Finnegan (1984) ukazuje na statisticky významně lepší výsledek ve prospěch fenobarbitalu oproti diazepamu a u studie Madden (1977) na nevýznamně lepší výsledek ve prospěch diazepamu oproti fenobarbitalu. Za této situace, tj. výskytu heterogenity, je model náhodných efektů vhodnější. Došlo by tím ke změně RR = 0,60 (95% CI: 0,08, 4,56) a hodnoty by tak již nebyly statisticky významné. Robustnost těchto výsledků snižuje relativně velký rozdíl ve výsledcích po provedených analýzách senzitivity. Hodnocení je sníženo kvůli neobjasněné inkonzistenci.
3 | Velikost výběrového souboru je celkově malá a pozorováno je velmi málo sledovaných jevů.
4 | U této RCT (Madden, 1977) bylo konstatováno neurčité riziko výběrového zkreslení vzhledem k absenci informací o způsobu randomizace a utajení alokace. Není referováno ani o zaslepení, takže lze u této studie předpokládat prováděcí a detekční zkreslení. Neúplná data týkající se sledovaných parametrů byla odpovídajícím způsobem vypořádána, čímž se minimalizuje úbytkové zkreslení.
5 | Není relevantní, jelikož do analýzy byla zařazena pouze jedna studie.
6 | Velmi malý výběrový soubor a značně široký interval spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Fenobarbital	Diazepam	Relativní (95% CI)	Absolutní		
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
21/103 (20,4 %)	14/36 (38,9 %)	RR 0,39 (0,24 až 0,62)	o 237 méně na 1000 (o 148 až 296 méně)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
15	16	__	MD o 3,07 vyšší (od hodnoty nižší o 2,02 po hodnotu vyšší o 8,16)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
28	34	__	MD o 20,8 vyšší (o 13,64 až 27,96 více)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
15	16	__	MD o 4,3 vyšší (od hodnoty nižší o 0,73 po hodnotu vyšší o 9,33)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: FENOBARBITAL VS. CHLORPROMAZIN PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Podávání sedativ při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [*Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants*]. Cochrane Database of Systematic Reviews

			Posuzování kvality			
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě: viz poznámka)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Křeče						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [4]	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | V této RCT (Kahn, 1969) nebyl způsob randomizace uveden a riziko výběrového zkreslení je tedy nejasné. Riziko prováděcího a detekčního zkreslení je nízké, jelikož ve studii proběhlo zaslepení na straně personálu i členů hodnotícího týmu. Riziko selektivního uvádění informací je nejasné, neboť nebyl explicitně stanoven primární výstup a registrace studie proběhla až po jejím provedení.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta jen jedna studie.
3 | Velmi malý výběrový soubor a nízká míra výskytu sledovaných jevů s širokým intervalem spolehlivosti.
4 | Velmi malý výběrový soubor a nulový výskyt sledovaných jevů.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Fenobarbital	Chlorpromazin	Relativní (95% CI)	Absolutní		
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
2/19 (10,5 %)	6/19 (31,6 %)	RR 0,33 (0,08 až 1,45)	o 212 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 291 po hodnotu vyšší o 142)	VELMI NÍZKÁ	
0/19 (0 %)	0/21 (0 %)	ne-slučováno	ne-slučováno	VELMI NÍZKÁ	
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
––	––	––	––		ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: TITRACE FENOBARBITALU S NASYCOVACÍ DÁVKOU VS. TITRACE FENOBARBITALU BEZ NASYCOVACÍ DÁVKY PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Podávání sedativ při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [*Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants*]. Cochrane Database of Systematic Reviews

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě potřeby druhého léčiva)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Křeče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS						
1	randomizované studie					žádné

1 | V rámci kvazi studie (Kaltenbach, 1986) byly participantky přiřazeny k jednotlivým skupinám na základě obálek označených iniciálou jejich příjmení. Utajení alokace bylo označeno jako nedostatečné, a proto nelze vyloučit výběrové zkreslení. Ve vztahu ke krátkodobým výstupům neproběhlo zaslepení, z čehož plyne riziko prováděcího a detekčního zkreslení. O selektivním referování nebylo možné rozhodnout z důvodu absence relevantních informací.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta pouze jedna studie.
3 | Malá velikost výběrového souboru, nízká míra výskytu sledovaných jevů a široký interval spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Titrace fenobarbitalu s nasycovací dávkou	Titrace fenobarbitalu samotná	Relativní (95% CI)	Absolutní		
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
11/20 (55 %)	8/16 (50 %)	RR 1,1 (0,59 až 2,07)	o 50 více na 1000 (od hodnoty nižší o 205 po hodnotu vyšší o 535)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
––	––	––	––		ZÁSADNÍ
N = 87 předpoklad ––		Ve studii Finnegan 1984 (kvazi RCT) se uvádí zkrácení doby k zvládnutí symptomů v případě nasycovací dávky oproti její absenci (33 vs. 64 hod.; p < 0,01). Žádná další data.			ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: KRÁTKODOBÉ PODÁVÁNÍ FENOBARBITALU (8,4 MG/KG/DEN ROZDĚLENÉ NA ČTYŘI DÁVKY X 4 DNY, POTÉ VYSAZENO) VS. DLOUHODOBÉ PODÁVÁNÍ FENOBARBITALU (8,4 MG/KG/DEN ROZDĚLENÉ NA ČTYŘI DÁVKY X 10 DNÍ, POTÉ SNÍŽENO O 1/3 KAŽDÝ DRUHÝ DEN) PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Podávání sedativ při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [*Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants*]. Cochrane Database of Systematic Reviews

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Křeče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | V této RCT (Kahn, 1969) nebyl způsob randomizace uveden a riziko výběrového zkreslení je tedy nejasné. Riziko prováděcího a detekčního zkreslení je nízké, jelikož ve studii proběhlo zaslepení na straně personálu i členů hodnotícího týmu. Riziko selektivního uvádění informací je nejasné, neboť nebyl explicitně stanoven primární výstup a registrace studie proběhla až po jejím provedení.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta jen jedna studie.
3 | Velmi malý výběrový soubor, nízký počet sledovaných jevů a velká šíře intervalu spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Krátkodobé podávání fenobarbitalu (8,4 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 4 dny, poté vysazeno)	**Dlouhodobé podávání fenobarbitalu (8,4 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 10 dní, poté sníženo o 1/3 každý druhý den)**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
1/12 (8,3 %)	1/7 (14,3 %)	RR 0,58 (0,04 až 7,94)	o 60 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 137 po hodnotu vyšší o 991)	VELMI NÍZKÁ	
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: KRÁTKODOBÉ PODÁVÁNÍ CHLORPROMAZINU (2,8 MG/KG/DEN ROZDĚLENÉ NA ČTYŘI DÁVKY X 4 DNY, POTÉ VYSAZENO) VS. DLOUHODOBÉ PODÁVÁNÍ CHLORPROMAZINU (2,8 MG/KG/DEN ROZDĚLENÉ NA ČTYŘI DÁVKY X 10 DNÍ, POTÉ POSTUPNĚ SNIŽOVÁNO PO DOBU ŠESTI TÝDNŮ) PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Podávání sedativ při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [*Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants*]. Cochrane Database of Systematic Reviews

	Posuzování kvality					
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě symptomů přetrvávajících více než 4 dny)						
1	randomizované studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Křeče – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | V této RCT (Kahn, 1969) nebyl způsob randomizace uveden a riziko výběrového zkreslení je tedy nejasné. Riziko prováděcího a detekčního zkreslení je nízké, jelikož ve studii proběhlo zaslepení na straně personálu i členů hodnotícího týmu. Riziko selektivního uvádění informací je nejasné, neboť nebyl explicitně stanoven primární výstup a registrace studie proběhla až po jejím provedení.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta jen jedna studie.
3 | Velmi malý výběrový soubor, nízký počet sledovaných jevů a velká šíře intervalu spolehlivosti.

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Krátkodobé podávání chlorpromazinu (2,8 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 4 dny, poté vysazeno).	**Dlouhodobé podávání chlorpromazinu (2,8 mg/kg/den rozdělené na čtyři dávky x 10 dní, poté postupně snižováno po dobu šesti dnů)**	**Relativní (95% CI)**	**Absolutní**		
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
5/11 (45,5 %)	1/8 (12,5 %)	RR 3,64 (0,52 až 25,41)	o 330 více na 1000 (od hodnoty nižší o 60 po hodnotu vyšší o 1000)	VELMI NÍZKÁ	
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: FENOBARBITAL A OPIOID VS. OPIOID SAMOTNÝ PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Podávání sedativ při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [*Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants*]. Cochrane Database of Systematic Reviews

			Posuzování kvality			
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě potřeby dalšího léčiva)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence [2]	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Křeče						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [3]	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici (hodnoceno na základě počtu dní; čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	observační studie	závažné [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	závažná [4]	žádné
Hmotnostní přírůstek dítěte – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné

1 | Tato studie (Coyle, 2002) je pravděpodobně kvazi randomizovaná studie. Děti byly rozdělovány na základě skóre dle Finneganové, ale popis konkrétního postupu je neúplný. Při nemožnosti adekvátního spárování byly děti přiřazeny k jednotlivým skupinám náhodně. Utajení alokace bylo vyhodnoceno jako nedostatečné. Riziko výběrového zkreslení je vysoké. Riziko prováděcího zkreslení je nízké, neboť se jednalo o placebem kontrolovanou studii a sestry nevěděly, ke které formě terapie je participantka přiřazena. Lékařům byly k dispozici výkazy a znali množství fenobarbitalu za týden, z čehož plyne neurčité riziko detekčního zkreslení, neboť není jisté, zda lékaři rovněž nevyhodnocovali výstupy. Za zmínku také stojí skutečnost, že dřívější abstrakt referoval o 35 dětech, ale hlavní článek pouze o 21.
2 | Není relevantní, neboť do analýzy byla zahrnuta pouze jedna studie.
3 | Malá velikost výběrového souboru. Velikost výběrového souboru byla ve vztahu k tomuto výstupu – snížení počtu dní v nemocnici – vypočtena předem. Požadovaný počet pacientek byl na základě tohoto výpočtu stanoven na 48. Studie však byla kvůli významnosti ukončena dříve, aniž bylo uvedeno, zda byla při takovém ukončení uplatněna nějaká formální pravidla, podle nichž by bylo možné určit hladinu významnosti. Systematický přehled RCT ukončených předčasně v zájmu participantek prokázal, že u takových RCT docházelo k nadhodnocení účinků léčby. Poté, co byly studie s mírou výskytu sledovaných jevů nižší než hodnota mediánu (n=66) porovnány se studiemi, kde míra výskytu sledovaných jevů převyšovala tento medián, činil poměr šancí u velikosti efektu většího než medián 28 (95% CI 11-73) (Montori V. M., Devereaux P. J. a Adhikari N. K. et al. *Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review.* JAMA 2005;294:2203-09.)
4 | Malá velikost výběrového souboru a značná šíře intervalu spolehlivosti. Velikost výběrového souboru byla ve vztahu k tomuto výstupu – snížení počtu dní v nemocnici – vypočtena předem. Požadovaný počet pacientek byl na základě tohoto výpočtu stanoven na 48. Studie však byla kvůli významnosti ukončena dříve, aniž bylo uvedeno, zda byla při takovém ukončení uplatněna nějaká formální pravidla, podle nichž by bylo možné určit hladinu významnosti. Systematický přehled RCT ukončených předčasně v zájmu participantek prokázal, že u takových RCT docházelo k nadhodnocení účinků léčby. Poté, co byly studie s mírou výskytu sledovaných jevů nižší než hodnota mediánu (n=66) porovnány se studiemi, kde míra výskytu sledovaných jevů převyšovala tento medián, činil poměr šancí u velikosti efektu většího než medián 28 (95% CI 11-73) (Montori V. M., Devereaux P. J. a Adhikari N. K. et al. *Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review*. JAMA 2005;294:2203-09.)

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Fenobarbital a opioid	Opioid samotný	Relativní (95% CI)	Absolutní		
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
0/10 (0 %)	0/10 (0 %)	__	__	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
0/10 (0 %)	0/10 (0 %)	__	__	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
10	10	__	MD o 41 nižší (o 59,85 až 22,15 méně)	VELMI NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ

Autoři: David A. Osborn, Heather E. Jeffery, Michael J. Cole
Datum: 16. 1. 2013

OTÁZKA: KLONIDIN A OPIOID VS. OPIOID SAMOTNÝ PŘI ŘEŠENÍ STAVŮ Z ODNĚTÍ OPIOIDŮ U NOVOROZENÝCH DĚTÍ

Prostředí: nemocnice
Bibliografie: Osborn D. A., Jeffery H. E., Cole M. J. Podávání sedativ při stavu z odnětí opioidů u novorozených dětí [*Sedatives for opiate withdrawal in newborn infants*]. Cochrane Database of Systematic Reviews

Posuzování kvality						
Počet studií	**Design**	**Riziko zkreslení**	**Inkonzistence**	**Nepřímost**	**Nepřesnost**	**Další aspekty**
Úmrtí						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [2]	žádné
Neúspěšnost léčby (hodnoceno na základě nutnosti podávat 0,9 a více ml naředěné opiové tinktury každé tři hodiny)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [3]	žádné
Křeče						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [4]	žádné
Celková délka pobytu v nemocnici – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Maximální hmotnostní úbytek dítěte (hodnoceno na základě % porodní hmotnosti5, čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [4]	žádné
Počet dní nutný k znovunabytí porodní hmotnosti – neuvedeno						
0	__	__	__	__	__	žádné
Délka léčby NAS (čím nižší hodnota, tím lepší výsledek)						
1	randomizované studie	bez závažnějšího rizika zkreslení [1]	bez závažnější inkonzistence	bez závažnější nepřímosti	velmi závažná [4]	žádné

1 | Vzhledem ke kvalitnímu provedení této placebem kontrolované RCT (Agthe, 2009) je riziko výběrového, prováděcího a detekčního zkreslení hodnoceno jako nízké. Děti ve skupině, které byla podávána kombinace klonidinu a opiové tinktury, vykazovaly statisticky významně nižší průměrné porodní hmotnosti. 61 % dětí bylo rovněž nitroděložně vystaveno působení kokainu a 6 z 80 dětí mělo pozitivní testy moči na benzodiazepin.
2 | Velmi nízké míry výskytu sledovaného jevu a velmi široký interval spolehlivosti.
3 | Velmi nízká míra výskytu sledovaného jevu a široký interval spolehlivosti.
4 | Jedná se o malý výběrový soubor a podle kritérií GRADE pro posuzování spojitých dat je u výběrového souboru pod 400 nutné předpokládat nepřesnost a tudíž snížit příslušné hodnocení.
5 | Inverzní hodnota hmotnostního přírůstku dítěte (nepřímý ukazatel)

Počet pacientek		Účinek		Kvalita	Důležitost
Klonidin a opioid	Opioid samotný	Relativní (95% CI)	Absolutní		
3/40 (7,5 %)	0/40 (0 %)	RR 7 (0,37 až 131,28)	__	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
0/40 (0 %)	5/40 (12,5 %)	RR 0,09 (0,01 až 1,59)	o 114 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 124 po hodnotu vyšší o 74)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
0/40 (0 %)	3/40 (7,5 %)	RR 0,14 (0,01 až 2,68)	o 65 méně na 1000 (od hodnoty nižší o 74 po hodnotu vyšší o 126)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
40	40	__	MD o 0,88 nižší (od hodnoty nižší o 2,33 po hodnotu vyšší o 0,57)	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ
__	__	__	__		ZÁSADNÍ
40	40	__	__	NÍZKÁ	ZÁSADNÍ

PŘÍLOHA 2: METODOLOGIE SYSTEMATICKÝCH PŘEHLEDŮ

METODY

Kritéria posuzování studií pro účely této analýzy

Typy studií

1. Randomizované kontrolované studie

2. Systematické přehledy a/nebo metaanalýzy dále dělené na následující kategorie:
   a. cochranovské přehledy z libovolného roku
   b. systematické přehledy nepocházející z Cochranovy knihovny realizované mezi lety 2008 a 2013
   c. systematické přehledy nepocházející z Cochranovy knihovny realizované před rokem 2008

Předem jsme stanovili, že u systematických přehledů z období před rokem 2008 bude nutné provést rozsáhlou aktualizaci, a proto jsme se rozhodli zaměřit se primárně na cochranovské přehledy bez ohledu na datum jejich vzniku a jiné než cochranovské přehledy publikované po roce 2008.

Typy participantek

Lišily se podle jednotlivých klinických otázek (viz příloha 1)

Typy intervencí

Intervence: Dle definicí na základě jednotlivých klinických otázek

Porovnávaná alternativa: Dle definicí na základě jednotlivých klinických otázek

Typy sledovaných parametrů (výstupů)

Matka:

1. Odvykací stav
2. Užívání návykových látek
3. Setrvání v adiktologické léčbě (v nutných případech jsme jako nepřímý indikátor použili délku setrvání ve studii)
4. Odebrání mateřských práv (např. dítě svěřeno do náhradní péče)

Plod/novorozenec/kojenec:

1. Porodní hmotnost
2. Spontánní potrat
3. Umělé přerušení těhotenství
4. Úmrtí plodu
5. Intrauterinní růstová restrikce (IUGR)
6. Týden těhotenství v době porodu
7. Předčasný porod (před 37. týdnem těhotenství)
8. Novorozenecký abstinenční syndrom (NAS) (související s užívanými návykovými látkami)
9. Úmrtí novorozence
10. Syndrom náhlého úmrtí kojenců
11. Vrozené vady dítěte
12. Obvod hlavy při narození
13. Porodní míry (hmotnost a délka)
14. Dítě v péči

Tabulky/souhrny zjištění

Při interpretaci zjištění jsme postupovali podle metodiky GRADE (Schünemann 2008) a importování dat z programu Review Manager (RevMan) za účelem vytvoření „Souhrnu zjištění“ (tabulky) jsme provedli pomocí profileru GRADE. Tyto tabulky poskytují informace o celkové kvalitě důkazů ve vztahu k sledovaným parametrům čerpaných z jednotlivých studií zařazených do srovnávací analýzy, dále údaje o míře účinku zkoumaných intervencí a úhrn dostupných dat týkajících se všech výstupů, které jsme vyhodnotili jako důležité z hlediska péče o pacientky a rozhodování. Výstupy vyhodnocovalo nezávisle na sobě devět členů výboru pro doporučené postupy v oblasti užívání návykových látek u těhotných žen. Na základě tohoto hodnocení jsme vybrali ke každé klinické otázce sedm výstupů vztahujících se bezprostředně k osobě pacientky, které byly následně zařazeny do tabulek se souhrnem zjištění.

Metody vyhledávání relevantních studií

Při vyhledávání byla využita rešeršní strategie vytvořená ve spolupráci s technickým týmem WHO pro doporučené postupy v oblasti užívání návykových látek u těhotných žen. Vyhledávání proběhlo opakovaně a uplatněná strategie byla průběžně zdokonalována, aby byla zajištěna její maximální senzitivita z hlediska identifikace všech relevantních RCT.

Elektronické vyhledávání

Vyhledávací strategii jsme vytvořili za asistence informačního specialisty Světové zdravotnické organizace. Formulovali jsme komplexní a vyčerpávající vyhledávající strategii ve snaze o nalezení všech relevantních randomizovaných kontrolovaných studií, systematických přehledů a meta-analýz bez ohledu na jazyk nebo publikační status (publikováno, nepublikováno, v tisku nebo rozpracováno).

Strategii vytvořenou pro RCT Cochranovou spoluprací a podrobně popsanou v příručce pro zpracování cochranov-

ských systematických přehledů intervencí (*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, Higgins 2011) jsme zkombinovali se strategií PUBMED pro systematické přehledy společně s klíčovými slovy pro těhotenství, laktaci a poporodní období tak, jak jsou předdefinovány v konkrétní databázi. Výše uvedené bylo zkombinováno s klíčovými slovy pro užívání návykových látek, abúzus a závislost tak, jak jsou předdefinovány v konkrétní databázi. Vyhledávání jsme neomezili na žádné specifické látky nebo intervence. Záměrně bylo pojato obecně tak, aby jej bylo možné aplikovat na všechny klinické otázky, kterými jsme se chtěli během procesu tvorby doporučených postupů zabývat.

Vyhledávání proběhlo opakovaně a předcházelo mu několik zkušebních běhů, jejichž cílem bylo dosáhnout maximální senzitivity.

Prohledávali jsme následující databáze:
1. databáze časopisů

- Medline prostřednictvím Pubmed – viz vyhledávací postup realizovaný 9. června 2013 níže
- EmBase – viz vyhledávací postup realizovaný 10. června 2013 níže
- PsychInfo – viz vyhledávací postup realizovaný 10. června 2013 níže
- CINAHL – viz vyhledávací postup realizovaný 10. června 2013 níže
- Cochranův centrální registr kontrolovaných studií (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL) – viz vyhledávací postup realizovaný 13. června 2013 níže

Prohledávání dalších zdrojů
U všech studií identifikovaných na základě výše uvedených metod jsme prošli seznamy literatury a prozkoumali všechny systematické přehledy, metaanalýzy nebo doporučené postupy, na které jsme při prohledávání odkazů a citací narazili.

Byli jsme v úzkém kontaktu s jednotlivými výzkumníky zabývajícími se předmětným oborem, jakož i činiteli podílejícími se na tvorbě příslušných politik působícími při WHO, UNODC a dalších mezivládních organizacích.

Sběr a analýza dat

Výběr studií
Dva autoři souhrnného přehledu (N. S. u všech; N. C. u záznamů od roku 2012 a jeden ze stážistů u záznamů z období před rokem 2012) prověřili všechny citace z elektronického vyhledávání a označili relevantní abstrakty studií a systematických přehledů, které by mohly splňovat kritéria pro zařazení do analýzy. Ke všem potenciálně relevantním studiím byly získány články v plném znění. N. S. pak u každého z nich posoudila, zda splňují stanovené podmínky. Celý proces pak zopakoval N. C. a dva stážisti.

Studie, u nichž panovala nejistota nebo neshoda, nebo pokud při rozdílnosti názorů nebylo možné dospět k souhlasnému závěru, byly postoupeny k dalšímu posouzení či studiu, případně byli kontaktováni jejich autoři a požádáni o doplňující informace či objasnění. Konečné rozhodnutí o zařazení k dalšímu zpracování bylo na N. S. a N. C.

Extrakce a management dat

1. Extrakce
Extrakci dat z vybraných studií provedla N. S. Kontrolu veškerých zadávaných dat provedl N. C. Případné názorové neshody jsme řešili diskusí. Nebylo-li možné provést extrakci dat nebo bylo-li nutné si opatřit další informace, pokusili jsme se navázat kontakt s autory. Pokud to bylo možné, extrahovali jsme vždy jen data uváděná v tabulkách nebo grafech. Pokud bylo nutné získat další informace, kontaktovali jsme autory studií s požadavkem na doplnění chybějících dat nebo objasnění použitých metod.

2. Management
2.1 Formuláře
Data jsme extrahovali do standardizovaných přehledných formulářů obsahujících zejména následující položky:

- administrativní údaje: identifikační číslo hodnocení nebo studie, autor/autorský tým, publikováno či nepublikováno, rok uveřejnění, počet studií zahrnutých v článku, rok realizace studie, detaily dalších relevantních citovaných příspěvků;
- základní údaje o studii: design studie, typ, délka trvání a provedená katamnéza, země a místo realizace studie (např. vysokopříjmové vs. nízkopříjmové země), informovaný souhlas a souhlas etické komise;
- základní údaje o participantkách: prostředí, počty, relevantní výchozí charakteristiky, např. věk;
- základní údaje o intervenci: typ intervence, načasování a délka intervence, další doplňkové intervence;
- základní údaje o srovnávací intervenci: typ a porovnávaná alternativa, načasování a délka srovnávací intervence;
- základní údaje o hodnocených výstupech: výsledné parametry u matky a dítěte;
- základní údaje o prováděné analýze: v případě RCT informace o typu analýzy (podle původního léčebného záměru nebo s vyloučením subjektů nesplňujících kritéria studie – *intention-to-treat vs. per protocol*).

2.2 Data ze škál

Spojitá data z hodnotících škál jsme zahrnuli do analýzy pouze pokud:

- byly psychometrické vlastnosti hodnotícího nástroje popsány v nějakém recenzovaném periodiku
- hodnotící nástroj nebyl vytvořen nebo upraven autory studie pro účely jednoho konkrétního experimentu.

V ideálním případě by měl mít hodnotící nástroj buď formu i) sebehodnotícího dotazníku nebo ii) by ho měl vyplnit nezávislý hodnotitel nebo příbuzný (nikoli terapeut). Uvědomujeme si, že k tomuto aspektu není často k dispozici dostatek informací. Tuto skutečnost jsme zohlednili při vyhodnocování rizika zkreslení.

2.3 Koncová versus změnová data

Koncová (*endpoint*) i změnová (*change*) data mají své výhody. Změnová data mohou z analýzy eliminovat prvek variability mezi jedinci. K výpočtu změny je na druhou stranu třeba dvou hodnocení (výchozího a konečného stavu), což může být problém u nestabilních nebo obtížně měřitelných stavů, mezi něž látková závislost patří. Rozhodli jsme se proto pracovat primárně s koncovými daty a změnová data používat pouze v případě absence dat koncových. V rámci analýzy jsme kombinovali koncová i změnová data, neboť jsme průběžně pracovali spíše s rozdíly průměrů (MD) než se standardizovanými rozdíly průměrů (Higgins 2011, kapitola 9.4.5.2).

2.4 Zešikmená data

Spojitá data týkající se klinických nebo sociálních výstupů často nevykazují normální rozdělení. Abychom se vyhnuli úskalí, které skýtá aplikace parametrických testů na neparametrická data, na všechna data jsme se před jejich zařazením do analýzy rozhodli aplikovat následující standardy:

- standardní odchylky a průměry jsou uvedeny v článku nebo si je lze opatřit od autorů
- pokud škála začíná jasně vymezeným bodem nula, je hodnota standardní odchylky po vynásobení dvěma nižší než průměr (v jiném případě nebude pravděpodobně průměr vhodným způsobem určování středu rozdělení (Altman 1996).

Koncové skóry na škálách mají často jasně vymezený začátek a koncový bod, což lze aplikovat jako pravidlo. V rámci oddílu Data a analýzy jsme zešikmená koncová data ze studií obnášejících méně než 200 participantek nezařadili do statistické analýzy, ale uvedli jsme je jako „jiná data“. Při velkém výběrovém souboru představují zešikmená data menší problém ve vztahu k průměrům; taková koncová data jsme do syntézy zařadili.

Jsou-li spojitá data uváděna na škále, kde existuje možnost negativních hodnot (např. u změnových dat), není snadné určit, zda jsou data zešikmená či nikoli. U těchto případů jsme zešikmená změnová data zařadili do analýz bez ohledu na velikost studie.

2.5 Společné měřítko

V zájmu snazšího srovnání jednotlivých studií jsme se rozhodli u proměnných, které lze uvádět v různých jednotkách, např. dny v nemocnici (průměrný počet dní za rok, týden nebo měsíc), stanovit společnou jednotku (např. průměrný počet dní za měsíc).

2.6 Směr grafů

Pokud to bylo možné, zadávali jsme data takovým způsobem, aby oblast nalevo od čáry představující nulový efekt označovala příznivý výsledek léčebné intervence. V případech, kdy se díky uplatňování tohoto pravidla nebylo možné vyhnout neobratným výrazům při označování výstupů (např. „nezlepšení“), uváděli jsme data tak, že se nepříznivé výsledky nacházely od čáry nalevo. U příslušného grafu to bylo vždy uvedeno.

Posuzování rizika zkreslení u zařazených studií

N. S. posuzovala samostatně kvalitu studií na základě kritérií popsaných v příručce pro zpracování cochranovských systematických přehledů intervencí (Higgins 2011). Tento soubor kritérií vychází z důkazů o souvislosti mezi nadhodnocením předpokládaného efektu a vysokým rizikem zkreslení uváděných závěrů v souvislosti s generováním sekvencí, utajením alokace, zaslepením, neúplností hodnocených parametrů a selektivním uváděním informací.

Podrobný popis postupu při stanovování rizika zkreslení je uveden v následující tabulce.

Položka	Nízké riziko	Vysoké riziko	Nejasné riziko
Generování sekvence (randomizace)	Výzkumníci popsali nahodilý prvek v procesu generování sekvence, např. použití tabulky s náhodnými čísly, házení mincí, náhodné tažení karet nebo obálek	Výzkumníci popsali nenahodilý prvek v procesu generování sekvence, např. použití lichých nebo sudých čísel v datu narození, algoritmus založený na dni, resp. datu narození, čísla nemocničního záznamu, karty apod.	Proces randomizace nelze objektivně posoudit vzhledem k nedostatku informací.
Utajení alokace	Participantky ani výzkumníci, kteří je zařadili do výzkumu, nejsou schopni předem zjistit, kdo bude přiřazen k jaké modalitě, např. centrální alokace nebo po řadě číslované neprůhledné zalepené obálky	Participantky i výzkumníci, kteří je zařadili do výzkumu, jsou schopni předem zjistit, kdo bude přiřazen k jaké modalitě, např. systém otevřené náhodné alokace (tj. seznam náhodných čísel apod.) nebo nezalepené nebo průhledné obálky, příp. absence číselné řady.	Utajení alokace nelze objektivně posoudit vzhledem k nedostatku informací anebo absenci popisu metody.
Zaslepení	Zaslepení na straně participantek, hlavních členů výzkumného týmu a posuzovatele sledovaných výstupů, jehož narušení je nepravděpodobné, příp. minimální riziko zkreslení v případě nedostatku zaslepení. Absence zaslepení v situaci nepravděpodobnosti vzniku zkreslení při nezaslepení.	Úplná absence zaslepení, neúplné zaslepení a pravděpodobné ovlivnění hodnoceného výstupu v důsledku nedostatečného zaslepení	Adekvátnost a další aspekty zaslepení nelze objektivně posoudit vzhledem k nedostatku informací.
Neúplnost hodnocených parametrů	Nechybí žádná data týkající se sledovaných výstupů, důvody pro absenci některých ze sledovaných parametrů pravděpodobně nesouvisejí s korektností výstupu, příp. chybějící data jsou mezi jednotlivými skupinami početně vyvážená	Důvody pro absenci hodnocených parametrů pravděpodobně souvisejí s korektností výstupu, ať už při početní nevyváženost mezi skupinami či důvodech pro absenci dat	Nedostatek informací o úbytku participantek nebo jejich vyřazení ze studie.
Selektivní uvádění informací	Existence protokolu, který jasně stanoví, že primární výstup je totožný s primárním výstupem závěrečné výzkumné zprávy	Jiný primární výstup v protokolu a v závěrečné výzkumné zprávě	Absence protokolu studie nebo nedostatek podkladů k rozhodnutí o možném výskytu selektivního referování

V případech, kde chyběly podrobnější údaje o randomizaci a dalších charakteristikách studií, jsme se obrátili na autory s žádostí o doplnění těchto informací.

Míru rizika zkreslení jsme uvedli v textu přehledu.

Měřítka efektu léčby

1. Dichotomická data
U dichotomických výstupů jsme vypočítali standardní odhad relativního rizika (RR) a jeho 95% interval spolehlivosti (CI).

2. Spojitá data
U spojitých dat jsme provedli odhad rozdílů průměrů (MD) mezi skupinami. Vypočítávat hodnoty velikosti účinku (standardizované rozdíly průměrů [SMD]) jsme v úmyslu neměli. V případě použití značně podobných škál jsme však předpokládali malý rozdíl v měření, takže jsme vypočítali velikost účinku a tento účinek převedli zpět na jednotky jednoho nebo více konkrétních nástrojů.

Otázky jednotky analýzy
1. Klastrové studie
Stále více studií využívá tzv. „klastrovou randomizaci“ (např. randomizace na základě portfolia pacientů klinického pracovníka nebo ordinace), nicméně analýza a slučování klastrovaných dat představuje problém. Autoři v klastrových studiích často nezohledňují vnitrotřídní korelaci, což vede k chybě v „jednotce analýzy“ (Divine 1992), kdy P-hodnoty jsou neopodstatněně nízké, intervaly spolehlivosti přehnaně úzké a statistická významnost je tak nadhodnocena. Vznikají tak chyby 1. typu (Bland 1997).

V případě, kdy autoři nebyli schopni poskytnout informace potřebné k opravě nekorektní analýzy klastrových randomizovaných studií, byla data analyzována jako u neklastrových RCT, ale se snížením hodnocení jistoty účinku v tabulce GRADE.

2. Překřížené (cross-over) studie
Překřížený design nebyl uplatněn v žádné z uvedených studií zahrnutých do analýzy.

3. Studie s více intervenčními skupinami

Řešení chybějících dat

1. Celková ztráta hodnověrnosti
Při určité míře úbytku subjektů v rámci katamnézy musí nevyhnutelně dojít k narušení hodnověrnosti dat. Zvolili jsme postup, kdy u kteréhokoli výstupu bude platit, že v případě vyšší než 50% absence relevantních dat ne-

budeme taková data reprodukovat, resp. užívat je v rámci analýz. Pokud však bude nedohledatelných více než 50 % subjektů z jednoho ramena studie, ale celkový úbytek bude pod 50 %, zohledníme tuto skutečnost snížením hodnocení kvality v souhrnech zjištění. Hodnocení kvality by v souhrnech zjištění bylo také sníženo v případě celkového úbytku o 25–50 %.

2. Dichotomická data

V případě úbytku u některého ze sledovaných dichotomických parametrů v míře od 0 do 50 %, a pokud tato data nebyla jednoznačně popsána, pracovali jsme s nimi podle zásady „prošlo randomizací, bude zařazeno do analýzy" (analýza podle původního léčebného záměru). U participantek, které studii opustily předčasně, se předpokládal výskyt téže míry negativních výstupů jako u těch, které v daném rameni studie setrvaly až do konce. Provedli jsme analýzu senzitivity, abychom ověřili náchylnost primárních výstupů ke změně v případě, kdy se na základě výše uvedených předpokladů porovnávala analýza podle původního léčebného záměru pouze s daty osob, které ve studii setrvaly jen do určitého bodu.

3. Spojitá data

3.1 Úbytek

V případě úbytku u spojitého parametru v rozmezí od 0 do 50 % a uvedení dat pouze u osob, které studii absolvovaly jen do určitého bodu, jsme taková data reprodukovali.

3.2 Směrodatné odchylky

V případě neuvedení směrodatných odchylek jsme nejprve zkoušeli opatřit si chybějící hodnoty u autorů. V případě absence dat, pokud u spojitých dat chybí hodnoty rozptylu, ale k dispozici je přesná směrodatná chyba a intervaly spolehlivosti pro průměry skupin a uvedena je buď „p" hodnota nebo „t" hodnota pro rozdíly průměrů, můžeme je vypočítat podle pravidel popsaných v příručce pro zpracování cochranovských systematických přehledů intervencí (Higgins 2011): pokud je uvedena pouze směrodatná chyba (SE), směrodatné odchylky (SD) se vypočítají podle vzorce $SD = SE * \sqrt{n}$. Podrobný vzorec pro stanovení SD na základě *p*-hodnot, *t* nebo *F* hodnot, intervalů spolehlivosti, rozmezí a jiných statistických údajů je uveden v kapitolách 7.7.3 a 16.1.3 příručky pro zpracování cochranovských systematických přehledů intervencí (Higgins 2011).

3.3 Predikce na podkladě předchozích hodnot

Předpokládali jsme, že u některých studií se bude v rámci referování o výsledcích výzkumu pracovat s metodou predikce na základě předchozích hodnot (*Last Observation Carried Forward*, LOCF). Stejně jako u všech metod imputace při doplňování chybějících dat je LOCF zdrojem nejistoty ohledně spolehlivosti výsledků (Leucht 2007). Proto v případě, že byla v určité studii použita data získaná na základě metody LOCF, pokud bylo takto extrapolováno méně než 50 % dat, tato data jsme použili s uvedením, že jsou výsledkem extrapolace v rámci LOCF.

Posuzování heterogenity

1. Klinická heterogenita

Všechny zahrnuté studie jsme nejprve vyhodnotili z hlediska klinické heterogenity, aniž jsme znali srovnávací data. Ověřili jsme, zda v některé ze studií nefigurují nějaké netradiční osoby nebo situace, jejichž výskyt jsme nepředpokládali. Pokud se taková situace nebo skupina participantek vyskytla, stala se předmětem podrobné diskuse.

2. Metodologická heterogenita

Všechny zahrnuté studie jsme nejprve vyhodnotili z hlediska metodologické heterogenity, aniž jsme znali srovnávací data. Ověřili jsme, zda v některé ze studií nefigurují nějaké netradiční metody, jejichž výskyt jsme nepředpokládali. Pokud se takové metodologické anomálie vyskytly, staly se předmětem podrobné diskuse.

3. Statistická heterogenita

3.1 Vizuální kontrola

Provedli jsme vizuální kontrolu grafů na případnou přítomnost statistické heterogenity.

3.2 Využití statistiky chí-kvadrát

Heterogenitu mezi studiemi jsme zkoumali prostřednictvím testu I^2 společně s p-hodnotou X^2 testu. Index I^2 poskytuje odhad procentuální hodnoty inkonzistence přisuzované náhodě (Higgins 2003). Důležitost pozorované hodnoty I^2 závisí na i) velikosti a směru účinků a ii) síle důkazu svědčícího o heterogenitě (např. p-hodnota chí-kvadrát testu nebo konfidenční interval u I^2). Hodnota indexu I^2 větší nebo rovna cca 50 % v kombinaci se statisticky významnou statistikou chí-kvadrát byla interpretována jako průkaz značné míry heterogenity (Higgins 2011). Byla-li značná míra heterogenity zjištěna u primárního sledovaného parametru, zkoumali jsme dále její příčiny (analýza podskupin a zkoumání heterogenity).

Posuzování zkreslení daného selektivním uváděním informací („reporting bias")

Reporting bias vzniká, když je publikování výzkumných poznatků ovlivňováno povahou nebo směřováním výsledků (Egger 1997). Tyto případy zkreslení jsou popsány v 10. kapitole zmiňované příručky (Higgins 2011). Jsme si vědomi, že při zkoumání selektivního uvádění výsledků mohou být dobrou pomůckou tzv. „trychtýřové grafy", nicméně při detekci efektů v případě menších studií se na ně lze spolehnout jen v omezené míře. Neměli jsme v plánu použít trychtýřové grafy u výstupů, k nimž bylo k dispozici 10 a méně studií nebo kdy byly všechny studie podobné velikosti. Jelikož nebyla realizována žádná metaanalýza,

která by zahrnovala více než pět studií, k analýze pomocí trychtýřových grafů jsme nepřistoupili.

Syntéza dat
U metodologicky a klinicky srovnatelných RCT jsme výsledky studií sloučili do jedné metaanalýzy. Při výskytu statistické heterogenity jsme data kombinovali pomocí modelu náhodných efektů.

U metaanalýz RCT jsme v případě dichotomických dat kombinovali výsledky a relativní riziko a 95% intervaly spolehlivosti. V případě spojitých dat jsme na základě kombinování rozdílů průměrů vypočítali rozdíl vážených průměrů a směrodatnou odchylku.

Analýza podskupin a zkoumání heterogenity
Heterogenitu budeme zjišťovat na základě analýz podskupin mezi:
1. typem látkové závislosti
2. prostředím léčby (např. lůžkové versus ambulantní)

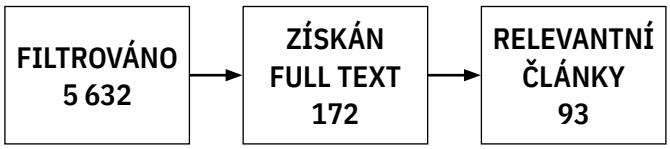
HLAVNÍ VÝSLEDKY

Výsledky vyhledávání
Počet záznamů získaných z jednotlivých databází je uveden v následující tabulce:

Databáze	Počet záznamů
PUBMED	**1 479**
EMBASE	**3 614**
PsychInfo	**512**
CINAHL	**754**
CENTRAL	**84**
Celkem	6 443

Po elektronické a manuální deduplikaci pomocí softwaru ENDNOTE jsme provedli screening 5 632 záznamů, z nichž 172 RCT a 73 systematických přehledů bylo označeno za potenciálně relevantní z hlediska nastavených kritérií. K těmto položkám byly následně opatřeny jejich fulltextové verze – viz Graf 1.

GRAF 1: SCHÉMA REŠERŠNÍHO POSTUPU



PŘEHLED DŮKAZNÍCH OTÁZEK (PICO) PODLE POČTU NALEZENÝCH ČLÁNKŮ A POČTU RCT

PICO	Intervence	Články	RCT
1	Screening a krátká intervence	17	10
2	Psychosociální intervence	30	15
3	Detoxifikace	0	0
4	Řešení závislosti	36	4
5	Kojení	0	0
6	Řešení odvykacího stavu dítěte	5	4
	Nezařazeno	5	
Celkem		33	33

LITERATURA

Altman D. G., Bland J. M. Detecting skewness from summary information. BMJ 1996;313(7066):1200. [Jiné: TP020600]

Bland JM, Kerry SM. Trials randomized in clusters. BMJ 1997;315(7108):600.

Boissel J. P., Cucherat M., Li W., Chatellier G., Gueyffier F., Buyse M., Boutitie F., Nony P., Haugh M., Mignot G. The problem of therapeutic efficacy indices. 3. Comparison of the indices and their use. Therapie 1999;54(4):405-11.

Deeks J. Issues in the selection for meta-analyses of binary data. In: Abstracts of 8th International Cochrane Colloquium; 2000, 25.-28. října; Cape Town, South Africa. 2000.

Divine G. W., Brown J. T., Frazer L. M. The unit analysis error in studies about physicians‘ patient care behavior. Journal of General Internal Medicine 1992;7:623-9.

Egger M., Davey Smith G., Schneider M., Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ 1997;315(7109):629-34.

Furukawa T. A., Barbui C., Cipriani A., Brambilla P., Watanabe N. Imputing missing standard deviations in meta-analyses can provide accurate results. Journal of Clinical Epidemiology 2006;59(7):7-10.

Higgins JPT, Green S (Eds.). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0 [aktualizováno v březnu 2011]. The Cochrane Collaboration, 2011; k dispozici na www.cochrane-handbook.org.

Leucht S., Engel R. R., Bäuml J., Davis J. M. Is the superior efficacy of new generation antipsychotics an artifact of LOCF? Schizophr Bull. Leden 2007;33(1):183-91

Schünemann H. J., Oxman A. D., Vist G. E., Higgins J. P. T., Deeks J., Glasziou P., et al. Chapter 12: Interpreting results and drawing conclusions. In: Higgins JPT, Green S, editor(s). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. The Cochrane Collaboration, 2008:359-83.

PUBMED SEARCH STRATEGY

Search	Add to builder	Query	Items found
#9	Add	Search (#5) AND #8	1476
#8	Add	Search (#6) OR #7	1242301
#7	Add	Search (((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR drug class reviews [ti]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw])OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [tiab] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook))))	212906
#6	Add	Search (((clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR „clinical trials as topic“[mesh: noexp] OR randomly [tiab] OR trial [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])))	1081782
#5	Add	Search (#3) AND #4	18324
#4	Add	Search (((pregnant women[mh] OR pregnancy[mh] OR pregnant[tiab] OR pregnancy[tiab] OR antenatal[tiab] OR ante-natal[tiab] OR prenatal[tiab] OR breast feeding[mh] OR breast feed*[tiab] OR breastfeed*[tiab] OR postnatal[tiab] OR post-natal[tiab] OR postpartum[tiab] OR postpartum period[mh] OR lactat*[tiab] OR maternal exposure[mh] OR maternal exposure*[tiab])))	942452
#3	Add	Search (#1) OR #2	350542
#2	Add	Search (((substance-related disorders[mh] OR prescription drug misuse[mh] OR street drugs[mh] OR street drugs[tiab] OR recreational drugs[tiab] OR illicit drugs[tiab] OR cocaine[tiab] OR designer drugs[mh] OR designer drugs[tiab] OR cannabis[mh] OR cannabis[tiab] OR marijuana*[tiab] OR hashish[tiab] OR bhang*[tiab] OR ganja*[tiab] OR hemp[tiab] OR heroin[mh] OR heroin[tiab] OR amphetamine[mh] OR amphetamine*[tiab] OR (drug[tiab] OR benzodiazepine [tiab] OR opioids[tiab] OR prescription[tiab] OR barbiturate[tiab] OR tramadol[tiab] OR oxycodone[tiab] OR substance[tiab]) AND (misuse[tiab] OR use[tiab] OR abuse[tiab] OR abuses[tiab] OR dependence[tiab] OR dependency[tiab] OR addiction[tiab] OR habituation[tiab] OR disorder*[tiab] OR consumption[tiab])))	168206
#1	Add	Search (((alcohol drinking[mh] OR alcoholism[mh] OR alcohol-related disorders[mh] OR fetal alcohol syndrome[mh] OR alcohol[tiab])))	227539

EMBASE SEARCH STRATEGY

#	Search	Results
1	‚drinking behavior'/exp OR ‚drinking behaviour':ti,ab OR ‚alcohol abstinence'/exp OR ‚alcoholism'/exp OR ‚alcohol':ti,ab OR alcoholic:ti,ab OR alcoholism:ti,ab OR ‚fetal alcohol syndrome'/exp	306,329
2	‚addiction'/exp OR ‚substance-related disorders' OR ‚substance-related disorder' OR ‚chemical dependence' OR ‚addictive behavior' OR ‚addictive behaviour' OR ‚addictive behaviors' OR ‚addictive behaviours' OR ‚drug misuse'/exp OR ‚drug misuse' OR ‚street drug'/exp OR ‚street drugs' OR ‚recreational drugs' OR ‚recreational drug' OR ‚illicit drugs' OR ‚illicit drug' OR cocaine OR ‚cannabis'/exp OR cannabis:ti,ab OR ‚cannabis smoking'/exp OR marijuana*:ti,ab OR hashish:ti,ab OR bhang:ti,ab OR ' C indica':ti,ab OR cannador*:ti,ab OR charas*:ti,ab OR ganja*:ti,ab OR ganjah*:ti,ab OR hemp*:ti,ab OR marihuana*:ti,ab OR heroin OR ‚amphetamine'/exp OR amphetamine OR 'actedron' OR ' actemin' OR ' adderall' OR ' adderall ir' OR ' adderall xr' OR ' adipan' OR ' aktedrin' OR ' aktedron' OR ' alentol' OR ' allodene' OR ' alpha amphetamine' OR ' alpha methylphenethylamine' OR ' alpha methylphenylethylamine' OR ' amfetamine' OR ' amphamed' OR ' amphamine' OR ' amphetaime' OR ' amphetamin' OR ' amphetamine base phosphate' OR ' amphetamine base sulfate' OR ' amphetamine detection' OR ' amphetamine hydrochloride' OR ' amphetamine intoxication' OR ' amphetamine metabolism' OR ' amphetamine phosphate' OR ' amphetamine resin complex' OR ' amphetamine sulfate' OR ' amphetamine toxicity' OR ' amphetaminyl' OR ' amphethamine' OR ' amphezamin' OR ' anara' OR ' astedin' OR ' badrin' OR ' benzafinyl' OR ' benzebar' OR ' benzedrine' OR ' benzolone' OR ' benzpropamin' OR ' benzpropamine' OR ' beta aminopropylbenzene' OR ' beta phenyl isopropylamine' OR ' beta phenylisopropylamine' OR ' betafen' OR ' bluzedrin' OR ' centramina' OR ' centramine' OR ' d l amphetamine' OR ' delta amphetamine' OR ' desoxynorephedrin' OR ' dextro levo 2 methylphenethylamine' OR ' dextro levo 2 methylphenetylamine' OR ' dextro levo alpha methylphenethylamine' OR ' dextro levo amphetamine' OR ' dextrolevo amphetamine' OR ' diethamine' OR ' diethanine' OR ' dipan' OR ' elastonin' OR ' elastonon' OR ' euphobine' OR ' euphodine' OR ' euphodyn' OR ' fabedrine' OR ' fenara' OR ' fenedrin' OR ' ibiozedrine' OR ' isoamin' OR ' isoamine' OR ' isoamyn' OR ' isoamyne' OR ' isomyn' OR ' l amphetamine' OR ' levamfetamine' OR ' levamphetamine' OR ' levedrine' OR ' levo amphetamine' OR ' levo amphetamine sulphate' OR ' levoamphetamine' OR ' linampheta' OR ' mecodrin' OR ' mimetina' OR ' monetamin' OR ' monophos' OR ' noclon' OR ' norephedrane' OR ' norphedrane' OR ' novydrine' OR ' obesin andromacro' OR ' obetrol' OR ' oktedrin' OR ' oraldrina' OR ' ortedrine' OR ' percomon' OR ' pharmamedrine' OR ' pharmedrine' OR ' phenamin' OR ' phenedrine' OR ' phenoprominum' OR ' phenpromin' OR ' phenyl isopropylamine' OR ' phenylaminopropane' OR ' profamina' OR ' profetamine' OR ' propisamine' OR ' psychedrin' OR ' psychedrine' OR ' psychoton' OR ' racemic desoxy nor ephedrine' OR ' racemic desoxy norephedrine' OR ' racephen' OR ' raphetamine' OR ' rhinalator' OR ' sedolin' OR ' simpamina' OR ' simpamine' OR ' simpatedrin' OR ' simpatedrine' OR ' stimulan' OR ' sympametin' OR ' sympamine' OR ' sympatedrine' OR ' theptine' OR ' vapedrine' OR ' zedrin' OR ' zedrine' OR (Drug:ti,ab OR ‚sedative agent'/exp OR benzodiazepine OR 'opiate'/exp OR opioids OR ‚tramadol'/exp OR 'adamon' OR ' amanda' OR ' analab' OR ' analdol' OR ' andalpha' OR ' bellatram' OR ' biodalgic' OR ' calmador' OR ' calmol' OR ' cg 315e' OR ' cg315e' OR ' contramal' OR ' contramal lp' OR ' dolana' OR ' dolika' OR ' dolmal' OR ' dolotral' OR ' dolzam' OR ' dromadol' OR ' e 381' OR ' e 382' OR ' e381' OR ' e382' OR ' eufindol' OR ' exopen' OR ' katrasic' OR ' kontram xl' OR ' kontram xl sr' OR ' mabron' OR ' melanate' OR ' mosepan' OR ' newdorphin' OR ' nobligan' OR ' nonalges' OR ' o.p. pain' OR ' omnidol' OR ' pengesic' OR ' penimadol' OR ' prontofort' OR ' radol' OR ' rofy' OR ' ryzolt' OR ' sefmal' OR ' sensitram' OR ' takadol' OR ' tamolan' OR ' tandol' OR ' tarol' OR ' topalgic' OR ' trabar' OR ' trabilan' OR ' trabilin' OR ' tradol' OR ' tradol-puren' OR ' tradolan' OR ' tradonal' OR ' tralic' OR ' tramada' OR ' tramadex' OR ' tramadol hydrochloride' OR ' tramadolium chloride' OR ' tramagetic' OR ' tramagit' OR ' tramahexal' OR ' tramake' OR ' tramal' OR ' tramal sr' OR ' tramazac' OR ' tramed' OR ' tramol' OR ' tramundin' OR ' tramundin retard' OR ' trans 2 [(dimethylamino) methyl] 1 (3 methoxyphenyl) cyclohexanol' OR ' trans 2 [(dimethylamino) methyl] 1 (meta methoxyphenyl) cyclohexanol hydrochloride' OR ' trans 2 dimethylaminomethyl 1 (3 methoxyphenyl) cyclohexanol' OR ' trasedal' OR ' trasik' OR ' trd-contin' OR ' trexol' OR ' tridol' OR ' trodon' OR ' trondon' OR ' u 26225a' OR ' u26225a' OR ' ultram' OR ' ultram er' OR ' unitral' OR ' urgendol' OR ' zamadol' OR ' zamudol' OR ' zodol' OR ' zumatran' OR ' zydol' OR ' zytram bd' OR ' zytram xl sr' OR ‚oxycodone'/exp OR 'bionine' OR ' bionone' OR ' bolodorm' OR ' broncodal' OR ' bucodal' OR ' cafacodal' OR ' cardanon' OR ' codenon' OR ' codix 5' OR ' col 003' OR ' col003' OR ' dihydrohydroxycodeinone' OR ' dihydrohydroxydodeinone' OR ' dihydrone' OR ' dinarkon' OR ' endone' OR ' eubine' OR ' eucodal' OR ' eucodale' OR ' eucodalum' OR ' eudin' OR ' eukdin' OR ' eukodal' OR ' eumorphal' OR ' eurodamine' OR ' eutagen' OR ' hydrocodal' OR ' hydroxycodeinoma' OR ' ludonal' OR ' m-oxy' OR ' medicodal' OR ' narcobasina' OR ' narcobasine' OR ' narcosin' OR ' nargenol' OR ' narodal' OR ' nsc 19043' OR ' nucodan' OR ' opton' OR ' ossicodone' OR ' oxanest' OR ' oxecta' OR ' oxicone' OR ' oxicontin' OR ' oxiconum' OR ' oxikon' OR ' oxy ir' OR ' oxycod' OR ' oxycodeinonhydrochloride' OR ' oxycodone hydrochloride' OR ' oxycodonhydrochlorid' OR ' oxycodyl' OR ' oxycone' OR ' oxycontin' OR ' oxycontin cr' OR ' oxycontin lp' OR ' oxydose' OR ' oxyfast' OR ' oxygesic' OR ' oxyir' OR ' oxykon' OR ' oxynorm' OR ' pancodine' OR ' pavinal' OR ' percolone' OR ' pronarcin' OR ' remoxy' OR ' roxicodone' OR ' roxycodone' OR ' sinthiodal' OR ' stupenal' OR ' supeudol' OR ' tebodal' OR ' tekodin' OR ' thecodin' OR 'substance':ti,ab) AND (misuse:ti,ab OR use:ti,ab OR abuse:ti,ab OR dependence:ti,ab OR dependency:ti,ab OR addiction:ti,ab OR habituation:ti,ab OR disorder*:ti,ab OR consumption:ti,ab)	418,269
3	#1 AND #2	650,852
4	‚pregnant woman'/exp OR ‚pregnancy'/exp OR ‚child bearing':ti,ab OR ‚childbearing':ti,ab OR pregnant:ti,ab OR pregnancy:ti,ab OR ‚breast feeding education'/exp OR ‚breastfed':ti,ab OR breastfeed*:ti,ab OR breast NEXT/2 feed* OR ‚puerperium'/exp OR ‚postpartum':ti,ab OR postpartum:ti,ab OR ‚ante natal':ti,ab OR prenatal:ti,ab OR postnatal:ti,ab OR ‚postnatal':ti,ab OR lactat*:ti,ab OR ‚prenatal drug exposure'/exp OR ‚maternal exposure':ti,ab	990,027
5	#3 AND #4	29,732

#	Search	Results
6	‚Clinical trial'/exp OR ‚Randomized controlled trial'/exp OR ‚Randomization'/exp OR ‚Single blind procedure'/exp OR ‚Double blind procedure'/exp OR ‚Crossover procedure'/exp OR ‚Placebo'/exp OR ‚Randomized controlled trials':ti,ab OR ‚Randomized controlled trial':ti,ab OR ‚Randomized controlled trials':ti,ab OR ‚Randomized controlled trial':ti,ab OR rct:ti,ab OR ‚Random allocation':ti,ab OR ‚Randomly allocated':ti,ab OR ‚allocated randomly':ti,ab OR (allocated NEAR/2 random):ti,ab OR (‚Single' NEAR/2 blind*):ti,ab OR (‚double' NEAR/2 blind*):ti,ab OR ((treble or triple) NEAR/3 blind*):ti,ab OR Placebo*:ti,ab OR ‚Prospective study'/exp	1,361,716
7	‚systematic review'/exp OR ‚systematic review (topic)'/exp OR ‚review'/exp/mj OR ‚medlars':ti,ab OR ‚pubmed':ti,ab OR ‚scisearch':ti,ab OR ‚bibliographic database'/exp OR ‚psychlit':ti,ab OR ‚psyclit':ti,ab OR biosis:ti,ab OR 'british nursing index':ti,ab OR 'cinahl':ti,ab OR 'cochrane library':ti,ab OR 'campbell library':ti,ab OR 'full text databases':ti,ab OR 'international pharmaceutical abstracts':ti,ab OR toxlit:ti,ab OR ‚electronic databases':ti,ab OR ‚electronic database':ti,ab OR (hand NEAR/3 search*) OR (manual* NEAR/3 search*) OR (bibliographic NEAR/3 database*) OR (pooled NEAR/3 analys*) OR pooling OR peto OR sesimonian OR (fixed NEAR/3 effect) OR ‚mantel haenszel':ti,ab OR ‚meta analysis'/exp OR ‚meta analysis' OR ‚retracted article'/exp OR ‚retracted article' OR (systematic* NEAR/3 review*) OR (systematic* NEAR/5 overview*) OR (quantitative* NEAR/3 review*) OR (quantitative* NEAR/3 overview*) OR (methodologic* NEAR/3 review*) OR (methodologic* NEAR/5 overview*) OR (integrative NEAR/3 review*) OR (research NEAR/3 integration) OR (quantitative* NEAR/3 synthesi*) OR (systematic* NEAR/3 search*) OR medline:ti,ab OR embase:ti,ab	256,647
8	#6 OR #7	1,525,780
9	#5 AND #8	3614

PSYCHINFO SEARCH STRATEGY

#	Search	Results
1	(((DE „Alcohol Drinking Attitudes“ OR DE „Alcohol Drinking Patterns“ OR DE „Alcohol Abuse“ OR DE „Alcohol Intoxication“ OR DE „Social Drinking“ OR DE „Alcohol Intoxication“ OR DE „Acute Alcoholic Intoxication“ OR DE „Chronic Alcoholic Intoxication“ OR DE „Alcohol Rehabilitation“ OR DE „Alcoholics Anonymous“ OR DE „Detoxification“ OR DE „Alcohol Withdrawal“ OR DE „Alcoholic Beverages“ OR DE „Beer“ OR DE „Liquor“ OR DE „Wine“ OR DE „Alcoholism“ OR DE „Alcoholic Psychosis“ OR DE „Alcohols“ OR DE „Ethanol“ OR DE „Isoproterenol“ OR DE „Methanol“ OR DE „Methoxamine“) AND (DE „Alcohol Withdrawal“ OR DE „Alcoholism“)) AND (DE „Fetal Alcohol Syndrome“ OR DE „Prenatal Exposure“)) OR (DE „Fetal Alcohol Syndrome“) OR TI „alcohol drinking“ OR TI alcoholism OR TI alcohol OR AB „alcohol drinking“ OR AB alcoholism OR AB alcohol	83,667
2	(DE „Addiction“ OR DE „Alcoholism“ OR DE „Drug Addiction“) AND (DE „Drug Abuse“ OR DE „Drug Addiction“ OR DE „Drug Dependency“) OR TI „recreational drug*“ OR TI „street drug*“ OR TI „designer drug*“ OR TI „illicit drug*“ OR AB „recreational drug*“ OR AB „street drug*“ OR AB „designer drug*“ OR AB „illicit drug*“ OR DE „Heroin“ OR DE „Heroin Addiction“ OR DE „Cannabis“ OR DE „Hashish“ OR DE „Marijuana“ OR DE „Amphetamine“ OR DE „Dextroamphetamine“ OR DE „Methamphetamine“ OR ‚addiction‘ OR ‚substance-related disorders‘ OR ‚substance-related disorder‘ OR ‚chemical dependence‘ OR ‚addictive behavior‘ OR ‚addictive behaviour‘ OR ‚addictive behaviors‘ OR ‚addictive behaviours‘ OR ‚drug misuse‘/exp OR ‚drug misuse‘ OR ‚street drug’ OR ‚street drugs‘ OR ‚recreational drugs‘ OR ‚recreational drug‘ OR ‚illicit drugs‘ OR ‚illicit drug‘ OR cocaine OR ‚cannabis‘ OR cannabis OR ‚cannabis smoking‘ OR marijuana* OR hashish OR TI bhang OR ‘ C indica’ OR cannador* OR charas* OR ganja* OR ganjah* OR hemp* OR marihuana* OR heroin OR ‚amphetamine‘ OR amphetamine OR ‘actedron’ OR ‘ actemin’ OR ‘ adderall’ OR ‘ adderall ir’ OR ‘ adderall xr’ OR ‘ adipan’ OR ‘ aktedrin’ OR ‘ aktedron’ OR ‘ alentol’ OR ‘ allodene’ OR ‘ alpha amphetamine’ OR ‘ alpha methylphenethylamine’ OR ‘ alpha methylphenylethylamine’ OR ‘ amfetamine’ OR ‘ amphamed’ OR ‘ amphamine’ OR ‘ amphetaime’ OR ‘ amphetamin’ OR ‘ amphetamine base phosphate’ OR ‘ amphetamine base sulfate’ OR ‘ amphetamine detection’ OR ‘ amphetamine hydrochloride’ OR ‘ amphetamine intoxication’ OR ‘ amphetamine metabolism’ OR ‘ amphetamine phosphate’ OR ‘ amphetamine resin complex’ OR ‘ amphetamine sulfate’ OR ‘ amphetamine toxicity’ OR ‘ amphetaminyl’ OR ‘ amphethamine’ OR ‘ amphezamin’ OR ‘ anara’ OR ‘ astedin’ OR ‘ badrin’ OR ‘ benzafinyl’ OR ‘ benzebar’ OR ‘ benzedrine’ OR ‘ benzolone’ OR ‘ benzpropamin’ OR ‘ benzpropamine’ OR ‘ beta aminopropylbenzene’ OR ‘ beta phenyl isopropylamine’ OR ‘ beta phenylisopropylamine’ OR ‘ betafen’ OR ‘ bluzedrin’ OR ‘ centramina’ OR ‘ centramine’ OR ‘ d l amphetamine’ OR ‘ delta amphetamine’ OR ‘ desoxynorephedrin’ OR ‘ dextro levo 2 methylphenethylamine’ OR ‘ dextro levo 2 methylphenetylamine’ OR ‘ dextro levo alpha methylphenethylamine’ OR ‘ dextro levo amphetamine’ OR ‘ dextrolevo amphetamine’ OR ‘ diethamine’ OR ‘ diethanine’ OR ‘ dipan’ OR ‘ elastonin’ OR ‘ elastonon’ OR ‘ euphobine’ OR ‘ euphodine’ OR ‘ euphodyn’ OR ‘ fabedrine’ OR ‘ fenara’ OR ‘ fenedrin’ OR ‘ ibiozedrine’ OR ‘ isoamin’ OR ‘ isoamine’ OR ‘ isoamyn’ OR ‘ isoamyne’ OR ‘ isomyn’ OR ‘ l amphetamine’ OR ‘ levamfetamine’ OR ‘ levamphetamine’ OR ‘ levedrine’ OR ‘ levo amphetamine’ OR ‘ levo amphetamine sulphate’ OR ‘ levoamphetamine’ OR ‘ linampheta’ OR ‘ mecodrin’ OR ‘ mimetina’ OR ‘ monetamin’ OR ‘ monophos’ OR ‘ noclon’ OR ‘ norephedrane’ OR ‘ norphedrane’ OR ‘ novydrine’ OR ‘ obesin andromacro’ OR ‘ obetrol’ OR ‘ oktedrin’ OR ‘ oraldrina’ OR ‘ ortedrine’ OR ‘ percomon’ OR ‘ pharmamedrine’ OR ‘ pharmedrine’ OR ‘ phenamin’ OR ‘ phenedrine’ OR ‘ phenoprominum’ OR ‘ phenpromin’ OR ‘ phenyl isopropylamine’ OR ‘ phenylaminopropane’ OR ‘ profamina’ OR ‘ profetamine’ OR ‘ propisamine’ OR ‘ psychedrin’ OR ‘ psychedrine’ OR ‘ psychoton’ OR ‘ racemic desoxy nor ephedrine’ OR ‘ racemic desoxy norephedrine’ OR ‘ racephen’ OR ‘ raphetamine’ OR ‘ rhinalator’ OR ‘ sedolin’ OR ‘ simpamina’ OR ‘ simpamine’ OR ‘ simpatedrin’ OR ‘ simpatedrine’ OR ‘ stimulan’ OR ‘ sympametin’ OR ‘ sympamine’ OR ‘ sympatedrine’ OR ‘ theptine’ OR ‘ vapedrine’ OR ‘ zedrin’ OR ‘ zedrine’ OR (TI Drugs OR AB Drugs OR benzodiazepine OR ‘opiate’ OR opioids OR ‚tramadol‘ OR ‘adamon’ OR ‘ amanda’ OR ‘ analab’ OR ‘ analdol’ OR ‘ andalpha’ OR ‘ bellatram’ OR ‘ biodalgic’ OR ‘ calmador’ OR ‘ calmol’ OR ‘ cg 315e’ OR ‘ cg315e’ OR ‘ contramal’ OR ‘ contramal lp’ OR ‘ dolana’ OR ‘ dolika’ OR ‘ dolmal’ OR ‘ dolotral’ OR ‘ dolzam’ OR ‘ dromadol’ OR ‘ e 381’ OR ‘ e 382’ OR ‘ e381’ OR ‘ e382’ OR ‘ eufindol’ OR ‘ exopen’ OR ‘ katrasic’ OR ‘ kontram xl’ OR ‘ kontram xl sr’ OR ‘ mabron’ OR ‘ melanate’ OR ‘ mosepan’ OR ‘ newdorphin’ OR ‘ nobligan’ OR ‘ nonalges’ OR ‘ o.p. pain’ OR ‘ omnidol’ OR ‘ pengesic’ OR ‘ penimadol’ OR ‘ prontofort’ OR ‘ radol’ OR ‘ rofy’ OR ‘ ryzolt’ OR ‘ sefmal’ OR ‘ sensitram’ OR ‘ takadol’ OR ‘ tamolan’ OR ‘ tandol’ OR ‘ tarol’ OR ‘ topalgic’ OR ‘ trabar’ OR ‘ trabilan’ OR ‘ trabilin’ OR ‘ tradol’ OR ‘ tradol-puren’ OR ‘ tradolan’ OR ‘ tradonal’ OR ‘ tralic’ OR ‘ tramada’ OR ‘ tramadex’ OR ‘ tramadol hydrochloride’ OR ‘ tramadolium chloride’ OR ‘ tramagetic’ OR ‘ tramagit’ OR ‘ tramahexal’ OR ‘ tramake’ OR ‘ tramal’ OR ‘ tramal sr’ OR ‘ tramazac’ OR ‘ tramed’ OR ‘ tramol’ OR ‘ tramundin’ OR ‘ tramundin retard’ OR ‘ trasedal’ OR ‘ trasik’ OR ‘ trd-contin’ OR ‘ trexol’ OR ‘ tridol’ OR ‘ trodon’ OR ‘ trondon’ OR ‘ u 26225a’ OR ‘ u26225a’ OR ‘ ultram’ OR ‘ ultram er’ OR ‘ unitral’ OR ‘ urgendol’ OR ‘ zamadol’ OR ‘ zamudol’ OR ‘ zodol’ OR ‘ zumatran’ OR ‘ zydol’ OR ‘ zytram bd’ OR ‘ zytram xl sr’ OR ‚oxycodone‘ OR ‘bionine’ OR ‘ bionone’ OR ‘ bolodorm’ OR ‘ broncodal’ OR ‘ bucodal’ OR ‘ cafacodal’ OR ‘ cardanon’ OR ‘ codenon’ OR ‘ codix 5’ OR ‘ col 003’ OR ‘ col003’ OR ‘ dihydrohydroxycodeinone’ OR ‘ dihydrohydroxydodeinone’ OR ‘ dihydrone’ OR ‘ dinarkon’ OR ‘ endone’ OR ‘ eubine’ OR ‘ eucodal’ OR ‘ eucodale’ OR ‘ eucodalum’ OR ‘ eudin’ OR ‘ eukdin’ OR ‘ eukodal’ OR ‘ eumorphal’ OR ‘ eurodamine’ OR ‘ eutagen’ OR ‘ hydrocodal’ OR ‘ hydroxycodeinoma’ OR ‘ ludonal’ OR ‘ m-oxy’ OR ‘ medicodal’ OR ‘ narcobasina’ OR ‘ narcobasine’ OR ‘ narcosin’ OR ‘ nargenol’ OR ‘ narodal’ OR ‘ nsc 19043’ OR ‘ nucodan’ OR ‘ opton’ OR ‘ ossicodone’ OR ‘ oxanest’ OR ‘ oxecta’ OR ‘ oxicone’ OR ‘ oxicontin’ OR ‘ oxiconum’ OR ‘ oxikon’ OR ‘ oxy ir’ OR ‘ oxycod’ OR ‘ oxycodeinonhydrochloride’ OR ‘ oxycodone hydrochloride’ OR ‘ oxycodonhydrochlorid’ OR ‘ oxycodyl’ OR ‘ oxycone’ OR ‘ oxycontin’ OR ‘ oxycontin cr’ OR ‘ oxycontin lp’ OR ‘ oxydose’ OR ‘ oxyfast’ OR ‘ oxygesic’ OR ‘ oxyir’ OR ‘ oxykon’ OR ‘ oxynorm’ OR ‘ pancodine’ OR ‘ pavinal’ OR ‘ percolone’ OR ‘ pronarcin’ OR ‘ remoxy’ OR ‘ roxicodone’ OR ‘ roxycodone’ OR ‘ sinthiodal’ OR ‘ stupenal’ OR ‘ supeudol’ OR ‘ tebodal’ OR ‘ tekodin’ OR ‘ thecodin’ OR ‘substance’:ti,ab) AND (TI misuse OR AB misuse OR TI use OR AB use OR TI abuse OR AB abuse OR TI dependence OR AB dependence OR TI dependency OR AB dependency OR TI addiction OR AB addiction OR TI habituation OR AB habituation OR TI disorder* OR AB disorder* OR TI consumption OR AB consumption)	170,118
3	#1 AND #2	207,330

#	Search	Results
4	DE „Pregnancy“ OR DE „Adolescent Pregnancy“ OR DE „Pregnancy Outcomes“ OR DE „Birth“ OR DE „Induced Abortion“ OR DE „Premature Birth“ OR DE „Spontaneous Abortion“ OR DE „Prenatal Care“ OR DE „Childbirth Training“ OR DE „Prenatal Development“ OR DE „Prenatal Developmental Stages“ OR DE „Prenatal Developmental Stages“ OR DE „Embryo“ OR DE „Fetus“ OR DE „Prenatal Exposure“ OR TI Pregnancy OR AB Pregnancy OR TI pregnant OR AB Pregnant OR DE „Postnatal Period“ OR DE „Perinatal Period“ OR DE „Prenatal Care“ OR DE „Prenatal Development“ OR DE „Prenatal Developmental Stages“ OR DE „Prenatal Exposure“ OR DE „Prenatal Care“ OR DE „Childbirth Training“ OR DE „Prenatal Development“ OR DE „Prenatal Developmental Stages“ OR DE „Prenatal Developmental Stages“ OR DE „Prenatal Exposure“ OR TI postpartum OR AB postpartum OR TI postnatal OR AB Postnatal OR TI perinatal OR AB perinatal OR TI postpartum OR AB postpartum OR „maternal exposure“ OR TI lactat* OR AB lactat*	63,174
5	#3 AND #4	7,796
6	(((DE „Placebo“) OR (DE „Clinical Trials“)) OR (DE „Evidence Based Practice“ OR DE „Treatment Effectiveness Evaluation“)) OR (DE „Random Sampling“) OR TX allocat* random* OR TX placebo* OR TX random* allocate* OR TX randomi* control* trial* OR TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*)) or TX ((doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*)) or TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*)) or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*)) OR TX clinic* n1 trial*	92,996
7	(MH „Meta Analysis“) OR „meta analysis“ OR (MH „Literature Review+“) OR „literature review“ OR (MH „Systematic Review“) OR „meta analys*“ OR metaanalys* OR (Systematic AND (review OR overview)) OR TI medlars OR AB medlars OR TI pubmed OR AB pubmed OR TI scisearch OR AB scisearch OR TI “british nursing index” OR AB “british nursing index” OR “Cochrane library” OR “Campbell library” OR “full text databases “ OR “electronic databases” OR handsearching OR systematic n3 literature OR systematic review* OR meta-analy* OR metaanaly* OR „research synthesis“ OR embase OR medline OR psyclit OR pubmed OR scopus OR „sociological abstracts“ OR „web of science“ OR „systematic review“ or „meta analysis“	66,904
8	#6 OR #7	152,807
9	#5 AND #8	512

CINAHL SEARCH STRATEGY

#	Search	Results
1	„alcohol drinking“ OR (MH „Drinking Behavior+“) OR (MH „Alcohol Rehabilitation Programs+“) OR (MH „Alcohol Withdrawal Syndrome+“) OR (MH „Alcohol-Induced Disorders, Nervous System+“) OR (MH „Alcohol-Related Disorders“) OR (MH „Substance Abuse+“) OR (MH „Alcohol Abuse Control (Saba CCC)“) OR (MH „Alcohol Abuse (Saba CCC)“) OR (MH „Alcohol Deterrents+“) OR (MH „Alcoholism“) OR (MH „Substance Use Treatment: Alcohol Withdrawal (Iowa NIC)“) OR (MH „Alcoholics“) OR (MH „Fetal Alcohol Syndrome“) OR (MH „Substance Abuse Detection“) OR TI „alcohol drinking“ OR TI alcoholism OR TI alcohol OR AB „alcohol drinking“ OR AB alcoholism OR AB alcohol	65,704
2	(MH „Addictions Nursing“) OR (MH „Infant, Drug-Exposed“) OR (MH „Substance Addiction Consequences (Iowa NOC)“) OR (MH „Analgesics, Opioid+“) OR (MH „Substance Dependence+“) OR (MH „Street Drugs“) OR „illicit drugs“ OR (MH „Substance Abuse Detection“) OR (MH „Substance Abusers“) OR (MH „Drug Abuse (Saba CCC)“) OR (MH „Drug Abuse Control (Saba CCC)“) OR (MH „Designer Drugs“) OR (MH „Cannabis“) OR (MH „Cocaine+“) OR „cocaine“ OR (MH „Heroin“) OR (MH „Amphetamine“) OR (MH „Albuterol“) OR ‚addiction‘ OR ‚substance-related disorders‘ OR ‚substance-related disorder‘ OR ‚chemical dependence‘ OR ‚addictive behavior‘ OR ‚addictive behaviour‘ OR ‚addictive behaviors‘ OR ‚addictive behaviours‘ OR ‚drug misuse‘/exp OR ‚drug misuse‘ OR ‚street drug’ OR ‚street drugs‘ OR ‚recreational drugs‘ OR ‚recreational drug‘ OR ‚illicit drugs‘ OR ‚illicit drug‘ OR cocaine OR ‚cannabis‘ OR cannabis OR ‚cannabis smoking‘ OR marijuana* OR hashish OR TI bhang OR ‘ C indica’ OR cannador* OR charas* OR ganja* OR ganjah* OR hemp* OR marihuana* OR heroin OR ‚amphetamine‘ OR amphetamine OR ‘actedron’ OR ‘ actemin’ OR ‘ adderall’ OR ‘ adderall ir’ OR ‘ adderall xr’ OR ‘ adipan’ OR ‘ aktedrin’ OR ‘ aktedron’ OR ‘ alentol’ OR ‘ allodene’ OR ‘ alpha amphetamine’ OR ‘ alpha methylphenethylamine’ OR ‘ alpha methylphenylethylamine’ OR ‘ amfetamine’ OR ‘ amphamed’ OR ‘ amphamine’ OR ‘ amphetaime’ OR ‘ amphetamin’ OR ‘ amphetamine base phosphate’ OR ‘ amphetamine base sulfate’ OR ‘ amphetamine detection’ OR ‘ amphetamine hydrochloride’ OR ‘ amphetamine intoxication’ OR ‘ amphetamine metabolism’ OR ‘ amphetamine phosphate’ OR ‘ amphetamine resin complex’ OR ‘ amphetamine sulfate’ OR ‘ amphetamine toxicity’ OR ‘ amphetaminyl’ OR ‘ amphethamine’ OR ‘ amphezamin’ OR ‘ anara’ OR ‘ astedin’ OR ‘ badrin’ OR ‘ benzafinyl’ OR ‘ benzebar’ OR ‘ benzedrine’ OR ‘ benzolone’ OR ‘ benzpropamin’ OR ‘ benzpropamine’ OR ‘ beta aminopropylbenzene’ OR ‘ beta phenyl isopropylamine’ OR ‘ beta phenylisopropylamine’ OR ‘ betafen’ OR ‘ bluzedrin’ OR ‘ centramina’ OR ‘ centramine’ OR ‘ d l amphetamine’ OR ‘ delta amphetamine’ OR ‘ desoxynorephedrin’ OR ‘ dextro levo 2 methylphenethylamine’ OR ‘ dextro levo 2 methylphenetylamine’ OR ‘ dextro levo alpha methylphenethylamine’ OR ‘ dextro levo amphetamine’ OR ‘ dextrolevo amphetamine’ OR ‘ diethamine’ OR ‘ diethanine’ OR ‘ dipan’ OR ‘ elastonin’ OR ‘ elastonon’ OR ‘ euphobine’ OR ‘ euphodine’ OR ‘ euphodyn’ OR ‘ fabedrine’ OR ‘ fenara’ OR ‘ fenedrin’ OR ‘ ibiozedrine’ OR ‘ isoamin’ OR ‘ isoamine’ OR ‘ isoamyn’ OR ‘ isoamyne’ OR ‘ isomyn’ OR ‘ l amphetamine’ OR ‘ levamfetamine’ OR ‘ levamphetamine’ OR ‘ levedrine’ OR ‘ levo amphetamine’ OR ‘ levo amphetamine sulphate’ OR ‘ levoamphetamine’ OR ‘ linampheta’ OR ‘ mecodrin’ OR ‘ mimetina’ OR ‘ monetamin’ OR ‘ monophos’ OR ‘ noclon’ OR ‘ norephedrane’ OR ‘ norphedrane’ OR ‘ novydrine’ OR ‘ obesin andromacro’ OR ‘ obetrol’ OR ‘ oktedrin’ OR ‘ oraldrina’ OR ‘ ortedrine’ OR ‘ percomon’ OR ‘ pharmamedrine’ OR ‘ pharmedrine’ OR ‘ phenamin’ OR ‘ phenedrine’ OR ‘ phenoprominum’ OR ‘ phenpromin’ OR ‘ phenyl isopropylamine’ OR ‘ phenylaminopropane’ OR ‘ profamina’ OR ‘ profetamine’ OR ‘ propisamine’ OR ‘ psychedrin’ OR ‘ psychedrine’ OR ‘ psychoton’ OR ‘ racemic desoxy nor ephedrine’ OR ‘ racemic desoxy norephedrine’ OR ‘ racephen’ OR ‘ raphetamine’ OR ‘ rhinalator’ OR ‘ sedolin’ OR ‘ simpamina’ OR ‘ simpamine’ OR ‘ simpatedrin’ OR ‘ simpatedrine’ OR ‘ stimulan’ OR ‘ sympametin’ OR ‘ sympamine’ OR ‘ sympatedrine’ OR ‘ theptine’ OR ‘ vapedrine’ OR ‘ zedrin’ OR ‘ zedrine’ OR (TI Drugs OR AB Drugs OR benzodiazepine OR ‘opiate’ OR opioids OR ‚tramadol‘ OR ‘adamon’ OR ‘ amanda’ OR ‘ analab’ OR ‘ analdol’ OR ‘ andalpha’ OR ‘ bellatram’ OR ‘ biodalgic’ OR ‘ calmador’ OR ‘ calmol’ OR ‘ cg 315e’ OR ‘ cg315e’ OR ‘ contramal’ OR ‘ contramal lp’ OR ‘ dolana’ OR ‘ dolika’ OR ‘ dolmal’ OR ‘ dolotral’ OR ‘ dolzam’ OR ‘ dromadol’ OR ‘ e 381’ OR ‘ e 382’ OR ‘ e381’ OR ‘ e382’ OR ‘ eufindol’ OR ‘ exopen’ OR ‘ katrasic’ OR ‘ kontram xl’ OR ‘ kontram xl sr’ OR ‘ mabron’ OR ‘ melanate’ OR ‘ mosepan’ OR ‘ newdorphin’ OR ‘ nobligan’ OR ‘ nonalges’ OR ‘ o.p. pain’ OR ‘ omnidol’ OR ‘ pengesic’ OR ‘ penimadol’ OR ‘ prontofort’ OR ‘ radol’ OR ‘ rofy’ OR ‘ ryzolt’ OR ‘ sefmal’ OR ‘ sensitram’ OR ‘ takadol’ OR ‘ tamolan’ OR ‘ tandol’ OR ‘ tarol’ OR ‘ topalgic’ OR ‘ trabar’ OR ‘ trabilan’ OR ‘ trabilin’ OR ‘ tradol’ OR ‘ tradol-puren’ OR ‘ tradolan’ OR ‘ tradonal’ OR ‘ tralic’ OR ‘ tramada’ OR ‘ tramadex’ OR ‘ tramadol hydrochloride’ OR ‘ tramadolium chloride’ OR ‘ tramagetic’ OR ‘ tramagit’ OR ‘ tramahexal’ OR ‘ tramake’ OR ‘ tramal’ OR ‘ tramal sr’ OR ‘ tramazac’ OR ‘ tramed’ OR ‘ tramol’ OR ‘ tramundin’ OR ‘ tramundin retard’ OR ‘ trasedal’ OR ‘ trasik’ OR ‘ trd-contin’ OR ‘ trexol’ OR ‘ tridol’ OR ‘ trodon’ OR ‘ trondon’ OR ‘ u 26225a’ OR ‘ u26225a’ OR ‘ ultram’ OR ‘ ultram er’ OR ‘ unitral’ OR ‘ urgendol’ OR ‘ zamadol’ OR ‘ zamudol’ OR ‘ zodol’ OR ‘ zumatran’ OR ‘ zydol’ OR ‘ zytram bd’ OR ‘ zytram xl sr’ OR ‚oxycodone‘ OR ‘bionine’ OR ‘ bionone’ OR ‘ bolodorm’ OR ‘ broncodal’ OR ‘ bucodal’ OR ‘ cafacodal’ OR ‘ cardanon’ OR ‘ codenon’ OR ‘ codix 5’ OR ‘ col 003’ OR ‘ col003’ OR ‘ dihydrohydroxycodeinone’ OR ‘ dihydrohydroxydodeinone’ OR ‘ dihydrone’ OR ‘ dinarkon’ OR ‘ endone’ OR ‘ eubine’ OR ‘ eucodal’ OR ‘ eucodale’ OR ‘ eucodalum’ OR ‘ eudin’ OR ‘ eukdin’ OR ‘ eukodal’ OR ‘ eumorphal’ OR ‘ eurodamine’ OR ‘ eutagen’ OR ‘ hydrocodal’ OR ‘ hydroxycodeinoma’ OR ‘ ludonal’ OR ‘ m-oxy’ OR ‘ medicodal’ OR ‘ narcobasina’ OR ‘ narcobasine’ OR ‘ narcosin’ OR ‘ nargenol’ OR ‘ narodal’ OR ‘ nsc 19043’ OR ‘ nucodan’ OR ‘ opton’ OR ‘ ossicodone’ OR ‘ oxanest’ OR ‘ oxecta’ OR ‘ oxicone’ OR ‘ oxicontin’ OR ‘ oxiconum’ OR ‘ oxikon’ OR ‘ oxy ir’ OR ‘ oxycod’ OR ‘ oxycodeinonhydrochloride’ OR ‘ oxycodone hydrochloride’ OR ‘ oxycodonhydrochlorid’ OR ‘ oxycodyl’ OR ‘ oxycone’ OR ‘ oxycontin’ OR ‘ oxycontin cr’ OR ‘ oxycontin lp’ OR ‘ oxydose’ OR ‘ oxyfast’ OR ‘ oxygesic’ OR ‘ oxyir’ OR ‘ oxykon’ OR ‘ oxynorm’ OR ‘ pancodine’ OR ‘ pavinal’ OR ‘ percolone’ OR ‘ pronarcin’ OR ‘ remoxy’ OR ‘ roxicodone’ OR ‘ roxycodone’ OR ‘ sinthiodal’ OR ‘ stupenal’ OR ‘ supeudol’ OR ‘ tebodal’ OR ‘ tekodin’ OR ‘ thecodin’ OR ‘substance’:ti,ab) AND (TI misuse OR AB misuse OR TI use OR AB use OR TI abuse OR AB abuse OR TI dependence OR AB dependence OR TI dependency OR AB dependency OR TI addiction OR AB addiction OR TI habituation OR AB habituation OR TI disorder* OR AB disorder* OR TI consumption OR AB consumption)	105,036
3	#1 AND #2	105,036

#	Search	Results
4	(MH „Expectant Mothers“) OR „pregnant women“ OR „pregnant woman“ OR (MH „Pregnancy+“) OR (MH „Pregnancy in Adolescence+“) OR (MH „Attitude to Pregnancy“) OR (MH „Prenatal Exposure Delayed Effects“) OR (MH „Pregnancy, Unwanted“) OR (MH „Pregnancy, Unplanned“) OR (MH „Pregnancy Trimesters“) OR (MH „Pregnancy, Multiple“) OR (MH „Breast Feeding+“) OR (MH „Knowledge: Breastfeeding (Iowa NOC)“) OR (MH „Breastfeeding Impairment (Saba CCC)“) OR (MH „Attitude to Breast Feeding“) OR (MH „Breast Feeding Promotion“) OR (MH „Perinatal Care“) OR (MH „Postnatal Care+“) OR (MH „Intrapartum Care+“) OR (MH „Prenatal Care“) OR (MH „Prepregnancy Care“) OR (MH „Postpartum Care (Saba CCC)“) OR (MH „Postpartum (Omaha)“) OR (MH „Maternal Exposure“) OR „maternal exposure“ OR (MH „Maternal Behavior“) OR (MH „Maternal Attitudes“) OR (MH „Postexposure Follow-Up“) OR (MH „Substance Abuse, Perinatal“)	131,778
5	#3 AND #4	5,985
6	TX allocat* random* OR (MH „Quantitative Studies“) OR (MH „Placebos“) OR TX placebo* OR TX random* allocate* OR (MH „Random Assignment“) OR TX randomi* control* trial* OR TX ((singl* n1 blind*) or (singl* n1 mask*)) or TX ((doubl* n1 blind*) or (doubl* n1 mask*)) or TX ((tripl* n1 blind*) or (tripl* n1 mask*)) or TX ((trebl* n1 blind*) or (trebl* n1 mask*)) OR TX clinic* n1 trial* OR PT Clinical trial OR (MH “Clinical trial+”)	70,555
7	(MH „Meta Analysis“) OR „meta analysis“ OR (MH „Literature Review+“) OR „literature review“ OR (MH „Systematic Review“) OR „meta analys*“ OR metaanalys* OR (Systematic AND (review OR overview)) OR TI medlars OR AB medlars OR TI pubmed OR AB pubmed OR TI scisearch OR AB scisearch OR TI psychlit OR AB psychlit OR TI psycINFO OR AB psycINFO OR TI “british nursing index” OR AB “british nursing index” OR “Cochrane library” OR “Campbell library” OR “full text databases “ OR “electronic databases” OR handsearching	211,972
8	#6 OR #7	211,972
9	#5 AND #8	754

CENTRAL SEARCH STRATEGY

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Alcohol Drinking] explode all trees	2140
#2	MeSH descriptor: [Alcohol-Related Disorders] explode all trees	3234
#3	MeSH descriptor: [Alcoholism] this term only	2215
#4	MeSH descriptor: [Fetal Alcohol Syndrome] explode all trees	33
#5	alcohol:ti,ab	8351
#6	#1 or #2 or #3 or #4 or #5	9549
#7	MeSH descriptor: [Substance-Related Disorders] explode all trees	10670
#8	MeSH descriptor: [Prescription Drug Misuse] explode all trees	7
#9	MeSH descriptor: [Street Drugs] explode all trees	203
#10	MeSH descriptor: [Designer Drugs] explode all trees	5
#11	MeSH descriptor: [Cannabis] explode all trees	247
#12	MeSH descriptor: [Heroin] explode all trees	240
#13	MeSH descriptor: [Amphetamines] explode all trees	1039
#14	street drugs:ti,ab or „recreational drugs“:ti,ab or „illicit drugs“:ti,ab or cocaine:ti,ab or designer drugs:ti,ab or cannabis:ti,ab or marijuana*:ti,ab or hashish:ti,ab or bhang*:ti,ab or ganja*:ti,ab or hemp:ti,ab or heroin:ti,ab or amphetamine*:ti,ab (Word variations have been searched)	4251
#15	(drug or benzodiazepine or opioids or prescription or barbiturate or tramadol or oxycodone or substance):ti,ab next/6 (misuse or use or abuse or abuses or dependence or dependency or addiction or habituation or disorder or consumption):ab,ti (Word variations have been searched)	9715
#16	#7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15	20886
#17	MeSH descriptor: [Pregnant Women] explode all trees	74
#18	MeSH descriptor: [Pregnancy] explode all trees	5318
#19	MeSH descriptor: [Breast Feeding] explode all trees	1154
#20	MeSH descriptor: [Postpartum Period] explode all trees	957
#21	MeSH descriptor: [Maternal Exposure] explode all trees	27
#22	pregnant:ti,ab or pregnancy:ti,ab or antenatal:ti,ab or ante-natal:ti,ab or prenatal:ti,ab or „breast feed*“:ti,ab or breastfeed*:ti,ab or postnatal:ti,ab or post-natal:ti,ab or postpartum:ti,ab or lactat*:ti,ab or „maternal exposure*“:ti,ab (Word variations have been searched)	22381
#23	#17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	24867
#24	#6 and #16 and #23 in Trials	84

PŘÍLOHA 3: SCREENINGOVÉ NÁSTROJE URČENÉ K ORIENTAČNÍMU VYŠETŘENÍ NA UŽÍVÁNÍ NÁVYKOVÝCH LÁTEK V RÁMCI PRENATÁLNÍ PÉČE, RESP. U TĚHOTNÝCH ŽEN

Nástroj	Zkratka	Předmětné látky	Počet položek	Způsob administrace
◊Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (verze 3.0) [1]	ASSIST	tabák, alkohol a další návykové látky	^8	tazatel
4P's Plus [2]	4P's Plus	alkohol a užívání návykových látek obecně	4	v papírové podobě
Hospital Screening Questionnaire [3]	HSQ	tabák, alkohol a další návykové látky	18–40	v papírové podobě
Pregnancy Information Program [4]	PIP	tabák, alkohol a další návykové látky	~200	na počítači
Substance Use Risk Profile – Pregnancy [5]	SURP-P	alkohol a další návykové látky	3	v papírové podobě
Alcohol Use Disorder Identification Test [6]	AUDIT	alkohol	10	v papírové podobě + tazatel
Alcohol Use Disorder Identification Test – Consumption [7]	AUDIT-C	alkohol	3	v papírové podobě + tazatel
CAGE [8,9]	CAGE	alkohol	4	v papírové podobě
NET [10]	NET	alkohol	3	v papírové podobě
Short Michigan Alcohol Screening Test [11]	SMAST	alkohol	13	v papírové podobě
Ten Question Drinking History [12]	TQDH	alkohol	10	tazatel
T-ACE [13]	T-ACE	alkohol	4	v papírové podobě
TWEAK [14]	TWEAK	alkohol	5	v papírové podobě

Poznámky: Senzitivity a specificity jsou uváděny pouze u výběrových souborů žen v prenatální péči, resp. těhotných. **◊ |** Výzkumníci uvádějí, že "role nástroje ASSIST V3.0 je u této populace [těhotných žen] nejistá" (abstrakt). **^ |** Každá z otázek 1–7 směřuje na 10 kategorií látek. **‡ |** Nebylo původně vyvinuto a validizováno pro populaci těhotných žen. *** |** Senzitivity a specificity se liší v závislosti na hraničním bodu pro určení rizika. **† |** alkohol, konopí, kokain, sedativa, opioidy

1 | Hotham E., Ali R., White J., Sullivan T., Robinson J. Investigation of the Alcohol, Smoking, and Substance Involvement Screening Test (the ASSIST) Version 3.0 in Pregnancy. Addict Disord Their Treat 2013, 12(3), 123-135.
2 | Chasnoff, I. J., McGourty, R. F., Bailey, G. W., Hutchins, E., Lightfoot, S. O., Pawson, L. L., et al. (2005). The 4P's Plus screen for substance use in pregnancy: clinical application and outcomes. J Perinatol, 25(6), 368-374.
3 | Streissguth, A. P., & Giunta, C. T. (1992). Subject recruitment and retention for longitudinal research: Practical considerations for a nonintervention model. In M. M. Kilbey & K. Asghar (Eds.), Methodological Issues in Epidemiological, Prevention, and Treatment Research on Drug-Exposed Women and Their Children Rockville: NIDA Monograph No. 117 (137-154) US DHHS Public Health Services.
4 | Lapham, S. C., Kring, M. K., & Skipper, B. (1991). Prenatal behavioral risk screening by computer in a health maintenance organization-based prenatal care clinic. Am J Obstet Gynecol, 165(3), 506-514.
5 | Yonkers, K. A., Gotman, N., Kershaw, T., Forray, A., Howell, H. B., & Rounsaville, B. J. (2010). Screening for prenatal substance use: development of the Substance Use Risk Profile-Pregnancy scale. Obstet Gynecol, 116(4), 827-833.
6 | Babor, T. F., Higgins-Biddle, J. C., Saunders, J. B., & Monteiro, M. G. (2001). AUDIT: The Alcohol Use DisordersIdentification Test: Guidelinesfor Use in Primary Health Care. Geneva: World Health Organization.
7 | Bush, K., Kivlahan, D. R., McDonell, M. B., Fihn, S. D., & Bradley, K. A. (1998). The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. Arch Intern Med, 158(16), 1789-1795.

Proškolení v administraci	Další aspekty	Vnitřní konzistence (reliabilita)	Senzitivita	Specificita
ano	‡		Alkohol: 67 % Konopí: 100 %	Alkohol: 36 % Konopí: 20 %
ne	lůžkové i ambulantní	0,62	87 %	76 %
ne	lůžkové: poporodní			
ne	ambulance pro prenatální péči a porodnicko-gynekologické ambulance			
ne	ambulance pro prenatální péči		†Nízké riziko: 80–100 % Vysoké riziko: 48–100 %	†Nízké riziko: 61–64 % Vysoké riziko: 84–86 %
ne	‡		*7–23 %	*97–100 %
ne	‡		*18–100 %	*71–100 %
ne	‡		*38–59 %	*82–92 %
ne	lůžkové i ambulantní		*24–71 %	*86–99 %
ne	‡		*11–15 %	*96–98 %
ano	ambulance pro prenatální péči			
ne	ambulance pro prenatální péči		*60–91 %	*37–79 %
ne	ambulance pro prenatální péči		*59–92 %	*64–92 %

8 | Buchsbaum, D. G., Buchanan, R. G., Centor, R. M., Schnoll, S. H., & Lawton, M. J. (1991). Screening for alcohol abuse using CAGE scores and likelihood ratios. Ann Intern Med, 115(10), 774-777.
9 | Mayfield, D., McLeod, G., & Hall, P. (1974). The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. Am J Psychiatry, 131(10), 1121-1123.
10 | Bottoms, S. F., Martier, S. S., & Sokol, R. J. (1989). Refinements in screening for risk drinking in reproductive-aged women: The „NET“ results. Alcoholism Clin Exp Res, 13, 339.
11 | Selzer, M. L., Vinokur, A., & van Rooijen, L. (1975). A self-administered Short Michigan Alcoholism Screening Test (SMAST). J Stud Alcohol, 36(1), 117-126.
12 | Weiner, L., Rosett, H. L., & Edelin, K. C. (1982). Behavioral evaluation of fetal alcohol education for physicians. Alcohol Clin Exp Res, 6(2), 230-233.
13 | Sokol, R. J., Martier, S. S., & Ager, J. W. (1989). The T-ACE questions: practical prenatal detection of risk-drinking. Am J Obstet Gynecol, 160(4), 863-868; discussion 868-870.
14 | Russell, M., & Skinner, J. B. (1988). Early measures of maternal alcohol misuse as predictors of adverse pregnancy outcomes. Alcohol Clin Exp Res, 12(6), 824-830.

PŘÍLOHA 4: SLOŽENÍ TÝMŮ ZODPOVĚDNÝCH ZA ZPRACOVÁNÍ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ

ŘÍDÍCÍ SKUPINA WHO

Jméno	Oddělení WHO
Avni Amin	Reprodukční zdraví a výzkum
Lubna Bhatti	Iniciativa za život bez tabáku
Nicolas Clark	Duševní zdraví a zneužívání návykových látek
Ahmet Metin Gulmezoglu	Reprodukční zdraví a výzkum
Rajat Khosla	Rovnost pohlaví a lidská práva
Mathews Mathai	Zdraví matky a dítěte
Mario Merialdi	Reprodukční zdraví a výzkum
Vladimir Poznyak	Duševní zdraví a zneužívání návykových látek
Shekhar Saxena	Duševní zdraví a zneužívání návykových látek
Edouard Tursan d'Espaignet	Iniciativa za život bez tabáku

SKUPINA PRO ZPRACOVÁNÍ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ

	Ž/M	PŮSOBIŠTĚ	PŮVOD (REGION WHO)	
Jméno	**Pohlaví**	**Aktuální působiště**	**Země původu**	**Region WHO**
Sawitri **Assanangkornchai**	Ž	Prince of Songkla University	Thajsko	SEARO
Guilherme **Borges**	M	Instituto Nacional de Psiquiatria Ramon de la Fuente Muñiz	Mexiko	AMRO
Grace **Chang**	Ž	Harvard Medical School	USA	AMRO
Anju **Dhawan**	Ž	All India Institute of Medical Sciences (AIIMS)	Indie	SEARO
Elizabeth **Elliott**	Ž	University of Sydney	Austrálie	WPRO
Gabriele **Fischer**	Ž	Medical University of Vienna	Rakousko	EURO
Erikson F. **Furtado**	M	University of Sao Paulo	Brazílie	AMRO
Hendree **Jones**	Ž	Johns Hopkins School of Medicine University of North Carolina	USA	AMRO
Fareed **Minhas**	M	Insitute of Psychiatry, Rawalpindi General Hospital	Pákistán	EMRO
Katherine **Murphy**	Ž	University of Cape Town	JAR	AFRO
Alice **Ordean**	Ž	Toronto Centre for Substance Use in Pregnancy	Kanada	AFRO
Gabrielle **Welle-Strand**	Ž	Norwegian Directorate of Health	Norsko	EURO

ZKUŠENOSTI/ODBORNÉ PŘEDPOKLADY				
Erudice v oblasti adiktologické léčby	Erudice v oblasti porodnické péče	Erudice v oblasti péče o děti vystavené působení návykových látek	Rozsáhlé zkušenosti s nízkopříjmovým a středněpříjmovým prostředím	Metodolog (systematické přehledy)
•			•	
•			•	•
•	•	•		
•	•		•	
•		•	•	
•	•	•		
•		•	•	•
•	•	•	•	
•			•	
•	•		•	
•	•	•	•	
•	•	•		

EXTERNÍ RECENZENTI

Jméno	Pohlaví	Působiště	Domovská země	Region WHO
Steve Allsop	muž	profesor, ředitel *National Drug Research Institute Curtin University*	Austrálie	WPRO
Espen Ajo Arnevik	muž	vedoucí *National resource centre for addiction treatment Oslo University*	Norsko	EURO
Matthew Chersich	muž	docent *Centre for Health Policy, School of Public Health University of Witwatersrand*	Jihoafrická republika	AFRO
Andreea Creangea	žena	*US Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta	Spojené státy americké	AMRO
Marica Ferri	žena	vedoucí sekce *Best practice, knowledge exchange and economic issues* *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA)	Spojené státy americké	AMRO
David A. Fiellin	muž	profesor medicíny *Investigative Medicine and Public Health* *Yale University School of Medicine*	Portugalsko	EURO
Louise Floyd	žena	*US Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta	Spojené státy americké	AMRO
Chris Howson	muž	*March of Dimes*	Spojené státy americké	AMRO
Irma Kirtadze	žena	vedoucí výzkumník *Alternative Georgia* *Addiction Research Center* Tbilisi	Gruzie	EURO
Yukiko Kusano	žena	konzultantka *Nursing & Health Policy International Council of Nurses*, Ženeva	Švýcarsko	EURO
Andre B. Lalonde	muž	profesor porodnictví a gynekologie *University of Ottawa*, McGill	Kanada	AMRO
Carla Marienfeld- Calderon	žena	docentka psychiatrie na *Yale University School of Medicine*, vedoucí vzdělávacího programu a předsedkyně výboru *Yale Global Mental Health Program*, New Haven	Spojené státy americké	AMRO
Nester Moyo	žena	Mezinárodní konfederace porodních asistentek	Keňa	AFRO
Michael Farrell	muž	ředitel *National Drug and Alcohol Research Centre University of New South Wales*	Austrálie	WPRO
Dzianis Padruchny	muž	Informační a vzdělávací středisko Běloruské psychiatrické společnosti	Bělorusko	EURO
Svetlana Popova	žena	vedoucí vědecká pracovnice *Social and Epidemiological Research, Centre for Addiction and Mental Health*; docentka *Epidemiology Division, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto*	Kanada	AMRO
Roland Simon	muž	vedoucí sekce *Interventions, best practice and scientific partners* *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA)	Portugalsko	EURO
Anna Woods	žena	konzultantka Eastern DASSA 92 Osmond Tce Norwood SA	Austrálie	WPRO

PŘÍLOHA 5: PROHLÁŠENÍ O STŘETU ZÁJMŮ

ČLENOVÉ SKUPINY PRO ZPRACOVÁNÍ DOPORUČENÝCH POSTUPŮ

Jméno	Aktuální působiště	Možný střet zájmů	Povaha případného deklarovaného střetu zájmů (dle údajů uvedených v typizovaném prohlášení o střetu zájmů)
Sawitri **Assanangkornchai**	Prince of Songkla University	není	
Guilherme **Borges**	Instituto Nacional de Psiquiatria Ramon de la Fuente Muñiz	není	
Grace **Chang**	Harvard Medical School	není	
Anju **Dhawan**	All India Institute of Medical Sciences (AIIMS)	ano: 1b, 2a, 2b	Finanční podpora ze strany UNODC určená na studii zkoumající efektivitu a realizovatelnost intervence založené na užívání buprenorfinu. Finanční podpora ze strany DFID (TAST) určená na podporu opioidové substituční léčby v Pandžábu. Finanční podpora ze strany UNDOC určená na studii efektivity a realizovatelnosti intervence založené na užívání metadonu. Finanční podpora ze strany společnosti Rusan Pharmaceuticals (výrobce metadonu a buprenorfinu) určená na realizaci poregistrační studie zaměřené na metadon.
Elizabeth **Elliott**	University of Sydney	není	
Gabriele **Fischer**	Medical University of Vienna	ano: 2a	Celkem přibližně 5 000 euro ročně přijatých od farmaceutických společností Mundipharma (výrobce morfinu), Lannacher (psychofarmaka) a Reckitt Benckiser (buprenorfin).
Erikson F. **Furtado**	University of Sao Paulo	ano: 2a	Finanční příspěvek z fondu na podporu výzkumu spravovaného Brazilskou národní radou pro vědecký a technologický rozvoj.
Hendree **Jones**	Johns Hopkins School of Medicine University of North Carolina	ano: 2b	Úhrada cestovních výloh a nákladů na zkoumané léčivo ze strany společnosti Reckitt Benckiser (farmaceutická společnost vyrábějící buprenorfin) v souvislosti s realizací a publikováním studie MOTHER zaměřené na užívání buprenorfinu v těhotenství.
Fareed **Minhas**	Insitute of Psychiatry, Rawalpindi General Hospital	není	
Katherine **Murphy**	University of Cape Town	není	
Alice **Ordean**	Toronto Centre for Substance Use in Pregnancy	není	
Gabrielle **Welle-Strand**	Norwegian Directorate of Health	není	

KONZULTANTKY SPOLUPRACUJÍCÍ S GDG

Nandi Siegfried: bez střetu zájmů
Margaret Harris: bez střetu zájmů

EXTERNÍ RECENZENTI

Jméno	Aktuální působiště	Možný střet zájmů	Povaha případného deklarovaného střetu zájmů (dle údajů uvedených v typizovaném prohlášení o střetu zájmů)
Steve Allsop	profesor, ředitel *National Drug Research Institute Curtin University*	není	
Espen Ajo Arnevik	vedoucí *National resource centre for addiction treatment Oslo University*	není	
Matthew Chersich	docent *Centre for Health Policy, School of Public Health University of Witwatersrand*	není	
Andreea Creangea	*US Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta	není	
Marica Ferri	vedoucí sekce *Best practice, knowledge exchange and economic issues* *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA)	není	
David A. Fiellin	profesor medicíny *Investigative Medicine and Public Health* *Yale University School of Medicine*	ano: 1a	Honorář od společnosti Pinney Associates za podíl na poregistračním sledování buprenorfinu.
Louise Floyd	*US Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta	není	
Chris Howson	*March of Dimes*	není	
Irma Kirtadze	vedoucí výzkumník *Alternative Georgia* *Addiction Research Center* Tbilisi	není	
Yukiko Kusano	konzultantka *Nursing & Health Policy International Council of Nurses*, Ženeva	není	
Andre B. Lalonde	profesor porodnictví a gynekologie *University of Ottawa*, McGill	není	
Carla Marienfeld-Calderon	docentka psychiatrie na *Yale University School of Medicine*, vedoucí vzdělávacího programu a předsedkyně výboru *Yale Global Mental Health Program*, New Haven	není	
Nester Moyo	Mezinárodní konfederace porodních asistentek	není	
Michael Farrell	ředitel *National Drug and Alcohol Research Centre University of New South Wales*	není	
Dzianis Padruchny	Informační a vzdělávací středisko Běloruské psychiatrické společnosti	není	
Svetlana Popova	vedoucí vědecká pracovnice *Social and Epidemiological Research, Centre for Addiction and Mental Health*; docentka *Epidemiology Division, Dalla Lana School of Public Health, University of Toronto*	není	
Roland Simon	Vedoucí sekce *Interventions, best practice and scientific partners* *European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction* (EMCDDA)	není	
Anna Woods	konzultantka Eastern DASSA 92 Osmond Tce Norwood SA	není	

Doslov a krátká reflexe k českému vydání

V adiktologických službách se s cílovou skupinou gravidních žen užívajících drogy frekventovaněji setkáváme od poloviny 90. let minulého století, kdy jsme vycházeli především z předchozích zkušeností s prací s dětmi z rodin alkoholiků, a také z řady studií, které byly v naší zemi provedeny. Tehdejší očekávání, že děti těchto klientek užívajících nealkoholové drogy budou prokazovat podobné projevy, jsme museli poměrně brzy, a to ve značné míře změnit. U uživatelek drog se jedná převážně o neplánovaná, nechtěná a nezřídka pozdě zjištěná těhotenství. V případě již vytvořené závislosti či dlouhodobého užívání nejsou tyto ženy většinou schopny situaci vyřešit, drogy užívají dál a žijí často ve špatných sociálně-ekonomických podmínkách, v izolaci, bez pomoci a podpory okolí či rodiny. Otcové, často také uživatelé drog, bývají často neuvedeni v rodném listě dítěte, o dítě nemívají přílišný zájem. Zároveň jako partneři mohou hrát důležitou roli v motivaci ženy k léčbě, v postoji k mateřství i v péči o dítě. Problémové či již závislé uživatelky drog nejsou většinou schopny své užívání ukončit, a to i když by si to v některých případech velmi přály. Těhotné ženy často odkládají či zanedbávají prenatální péči, také z obavy ze stigmatizace či odmítnutí, v řadě případů je tato péče pro ně obtížně dostupná. Velké procento těchto žen má v anamnéze závažná traumata v dětství a dospívání, jako např. sexuální zneužívání, citovou deprivaci a násilí. V komunikaci bývají uzavřené, úzkostné či naopak nespolupracující, po získání pocitu bezpečí a důvěry se spolupráce výrazně zlepšuje.

Dopady užívání drog v těhotenství závisí především na tom, zda se jedná o experiment, pravidelné užívání, nebo závislost. Občasné uživatelky ve fázi experimentování, které si uvědomují škodlivé důsledky užívání drog, obvykle v těhotenství brát přestanou a abstinují, i když ani tento údaj není v poslední době tak jednoznačný. Výskyt souběžného užívání drog s alkoholem, v posledních letech výrazně častější, celou situaci značně komplikuje.

Řada těchto žen vyhledá pomoc specializovaného adiktologického centra, které jim poskytne psychosociální podporu, pomoc v řešení sociálních problémů, případně zprostředkování odvykací léčby, pomůže vyhledat adekvátní lékařskou péči aj. Právě multioborová spolupráce státních a nestátních organizací, stejně tak zdravotnických a sociálních služeb, je jedním z rozhodujících faktorů ovlivňujících nejen bezpečný průběh těhotenství, ale i zvládnutí období po narození dítěte. Předkládaná publikace je bezesporu přínosem pro komplexní řešení a vzájemnou komunikaci mezi odborníky.

Podaří-li se matce zvládnout svůj problém s drogou, navázat kontakt s odborným zařízením, projít případně léčbou a vytvořit klidný domov, může dopadnout vše dobře. Takový rodič může být zcela plnohodnotným a kvalitním rodičem jako kdokoliv jiný. Naopak má za sebou hodně těžkou cestu, kterou často zvládnul díky a kvůli svému dítěti.

PhDr. Ilona Preslová
vedoucí Centra pro dítě a rodinu
a odborná ředitelka programů SANANIM z.ú.

Jedním z nejstarších specializovaných pracovišť u nás je Dětské centrum Thomayerovy nemocnice. Toto centrum se již ve svých počátcích, ještě jako původní Sanatorium Dr. Šimsy, věnovalo péči o pacientky, kterými v té době byly ženy s nervovými poruchami a ženy s projevy určité závislosti (tehdy se jednalo především o alkohol a výživu, ale nezřídka, např. ve 20. letech minulého století, také o problémy s kokainem). Když jsme začátkem 90. let poprvé přijali do péče matku s novorozencem a v anamnéze matky bylo užívání drog, obrátili jsme se s prosbou o radu na SANANIM. Tak se postupně mezi námi a adiktology ze SANANIMU rozvinula vzájemná spolupráce v péči o ženy s drogovou závislostí. Byli jsme tím velmi potěšeni a obloukem se tak de facto vrátili k práci, která byla započata již právě v období první republiky.

Péči o matku a dítě jsme znali, měli jsme již určité zkušenosti, ale naše klientky neměly své osobní a rodinné anamnézy zatížené drogou, tento typ závislosti pro nás byl něčím zcela novým. Zpočátku přicházely matky rovnou z porodnice spolu se svými novorozenými dětmi, později jsme přijímali i matky s dětmi staršími. Byly to ženy, které se snažily se svou závislostí „něco udělat“, skoncovat s ní a motivace, resp. rozhodnutí ve většině případů přišlo skrze jejich dítě a vazbu, kterou k němu měly. Z hlediska vztahů těchto žen jsme poznali, že další důležitou vazbu mají většinou ke svému partnerovi/otci dítěte, ale tento vztah, pokud se drží ze strany partnera v patologických vzorcích, je pro matku spíše demotivujícím elementem.

Na počátku této práce jsme všichni, tedy lékaři, sestry a sociální pracovnice, viděli jako prioritu dítě a matku jsme vnímali jako doprovod, středem naší pozornosti a péče bylo dítě se svojí diagnózou (např. FAS, FAE, NAS, infekce). Potřebovali jsme určitý čas, abychom začali vnímat matku jako pacienta a zároveň jako partnera. Většině z nás se to podařilo, na druhé straně se ale objevili i jedinci, kteří měli a mají vysoké, někdy až patologické nároky na svůj osobní život, a totéž vyžadují od druhých. Osobně se domnívám, že takoví lidé nemají v pomáhajících profesích co dělat, ostatně takoví kolegové Dětské centrum opustili na základě vlastního rozhodnutí.

Aktuálně tedy vnímáme matku nejen jako doprovod dítěte, ale jako pacienta s velkým P, jako pacienta s jeho individuálními problémy (např. psychika, psychosomatika, infekční, interní nebo gynekologická problematika atd.), tedy rovnocenně s jejím dítětem. Jako nutnost se jeví kromě zdravotní péče trvalá edukace matky zaměřená na stabilizaci a upevnění její mateřské role. Vnímáme tedy tuto problematiku jako komplexní soubor akutních i preventabilních opatření, i když se některé matky (pečující osoby) snaží tento přístup zneužít, obejít. Musíme si však i přes tento fakt uvědomit, odkud naše klientky pocházejí, jaké měly dětství, jaké byly jejich rodiny, sociální prostředí, šance, a nabídnout jim pomoc. Pak je na nich, zda a jak ji využijí.

Tento přístup by měli respektovat či praktikovat všichni, kteří se s touto problematikou potkávají, protože profesionální a citlivý přístup zdravotníků a ostatních odborníků může být pro motivaci k léčbě a její průběh u drogově závislých žen zásadní.

Dětské centrum od roku 1995 nabízí mj. také péči o těhotné, drogově závislé ženy a matky a jejich děti a v rámci této služby se postupně vytvořil multidisciplinární tým odborníků, ve kterém na této problematice participují nejen lékaři a zdravotní sestry, ale také psychologové, speciální pedagog, rehabilitační a sociální pracovnice. Současně tak vzniklo pracoviště, které je jedním z míst, kde ženy mohou nalézt pomoc a kam mohou být odesílány právě např. po screeningu provedeném na některém z gynekologických pracovišť. Společně tak v době léčby matku podporujeme, usilujeme o zvyšování jejích rodičovských kompetencí s cílem postupně ji spolu s dítětem (dětmi) integrovat do běžného života.

prim. MUDr. Jaroslava Lukešová
ředitelka Dětského centra Thomayerovy nemocnice v Krči

Abstrakt

Škodlivé užívání alkoholu a nelegálních drog je celosvětově třetím největším rizikovým faktorem z hlediska předčasných úmrtí a zdravotních postižení. Odhaduje se, že v roce 2004 zemřelo z příčin souvisejících s alkoholem na celém světě 2,5 milionu lidí, včetně 320 000 mladých lidí ve věku od 15 do 29 let.

VYJDĚTE Z BLUDIŠTĚ ZÁVISLOSTI A UDĚLEJTE NĚCO PRO CELOSVĚTOVÉ ZDRAVÍ

NEPRODEJNÉ

Klinika adiktologie 1. LF UK a VFN v Praze
Apolinářská 4 | 128 00 Praha 2 | Česká republika
e-mail: info.adiktologie@lf1.cuni.cz
www.adiktologie.cz

Klinika adiktologie | 1. LF UK A VFN V PRAZE