

Neonatální abstin enční syndrom: okénko nejnovější zahraniční praxe léčby

Kateřina Olga Koutská

Klinika adiktologie, 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod: Článek shrnuje nejnovější poznatky ve farmakologické léčbě a nefarmakologické péči neonatálního abstin enčního syndromu (NAS), diagnózy P96.1.

Metody: Tento článek přezkoumává publikace o terapeutických postupech léčby NAS účinnými látkami morfin, methadon, buprenorfin, fenobarbital a clonidin s parametry doby trvání léčby a délky hospitalizace. Zdrojem pro tento článek jsou volně přístupné publikace dohledatelné v medicínské bibliografické databázi PubMed.

Výsledky: Progresivní nárůst vědeckých prací z oblasti optimalizace léčby s ohledem na medián doby hospitalizace a délku léčby se v praxi odráží vznikem celé řady léčebných protokolů. U obou měřených parametrů medián hospitalizace a délka léčby dosahuje molekula buprenorfin lepších výsledků v porovnání s metadonem a morfinem. Fenobarbital byl při léčbě metadonem významně lepší doplňkovou terapií než clonidin rovněž v obou měřených parametrech.

Závěr: Stále rozporuplným tématem a podkladem pro další výzkumy zůstávají aspekty, jako je volba vhodného preparátu, jeho léková forma a standardizovaný celosvětově uznaný léčebný protokol.

Klíčová slova: neonatální abstin enční syndrom, buprenorfin, metadon, morfin, clonidin, fenobarbital.

Neonatal abstinence syndrome: window to the latest treatment practice out of The Czech Republic

Introduction: The article summarizes the latest findings in the pharmacological treatment and non-pharmacological care of neonatal abstinence syndrome (NAS), diagnosis P96.1.

Methods: This article reviews randomized clinical trials on the therapeutic treatment of NAS with the active substances morphine, methadone, buprenorphine, phenobarbital and clonidine with parameters of treatment duration and length of hospital stay. The source for this article is freely accessible publications searchable in the medical bibliographic database PubMed.

Results: The progressive increase in scientific works in the field of treatment optimization about the median length of hospitalization and length of treatment is reflected in practice by the creation of a whole series of treatment protocols. For both measured parameters, median hospitalization and treatment duration, the buprenorphine molecule achieves better results compared to methadone and morphine. Phenobarbital was a significantly better adjunctive therapy than clonidine in methadone treatment also in both measured parameters.

Conclusion: Aspects such as the choice of a suitable preparation, its pharmaceutical form and a standardized globally recognized treatment protocol remain a still controversial topic and the point of interest for further research.

Key words: neonatal abstinence syndrome, opioid, methadone, morphine, clonidine, phenobarbital, withdrawal.

Úvod

Faktory ovlivňující vznik a intenzitu projevů NAS nejsou stále zcela zřejmé. Incidence klinických příznaků NAS je velmi variabilní a jejich intenzita a délka trvání se různí dle

druhu návykové látky a jejího biologického poločasu, dle kombinace (polymorfismu) zneužívaných látek, délky trvání a frekvence jejich zneužívání, dle samotného metabolismu matky a plodu, včetně epigenetických

vlivů a gestačního stáří plodu. Dva základní pilíře lékařské intervence při NAS tvoří nefarmakologická péče a farmakologická léčba. Etablování standardní metody léčby, objektivní a reprodukovatelné, je stále předmětem

mnohých výzkumů a stále dochází k její kontinuální optimalizaci.

Nefarmakologická péče NAS

Kořeny nefarmakologické péče sahají historicky k roku 1875, kdy se objevuje první záznam o NAS, označený jako kongenitální morfinismus (1). Postupně se z intuitivní a subjektivní intervence stává empiricky ověřená a stále více zdokonalovaná metoda nabývající na významu díky nově vznikajícím studiím. Nejvíce rozšířenou nefarmakologickou metodou současnosti je ESC, tj. Eat-Sleep-Console. Stěžejní pro tuto intenzivní nefarmakologickou metodu je tzv. rooming in, tedy dyáda rodič a dítě v jednom hospitalizačním pokoji v bezprostřední vzájemné blízkosti. Rodič může být zaměněn za konzistentního pečovatele (1). Prvotním cílem této metody je etablovat rutinní nástroj pro monitoring a vyhodnocování klinického stavu novorozence. Eat = příjem potravy $\geq 29,57$ ml náhradního nebo mateřského mléka/krmení, Sleep = spát nepřerušovaně ≥ 1 hodinu a Console = reagovat na utěšování do 10 min. Schiff et Grossman 2019 uvádějí, že pokud ani jedna z těchto tří podmínek není splněna, pak následuje eskalace nefarmakologické intervence v podobě přítomnosti rodičů, zavazování, krmení a konejšení. Teprve tehdy, kdy nefarmakologická péče není dostačující, je nasazena medikace. Kontrola efektivního залечení opět probíhá metodou Eat-Sleep-Console, a jestliže jsou tyto tři parametry splněny dle kritérií, farmakologická léčba je ukončena (2, 4). Úskalí této metody spočívá v subjektivitě a v nemožnosti ji reprodukovat (3).

V současné době nefarmakologický přístup neodlučitelně patří k celkové léčbě, tedy koexistuje spolu s farmakologickou léčbou. Rooming in není ovšem v případech nutné hospitalizace na jednotce intenzivní péče možný. Základem nefarmakologického přístupu je snížení smyslových stimulů okolí pacienta na minimum, včetně fyzické manipulace, a naopak významná podpora kojení. Kojení by mělo být důrazně podporováno, pokud nedochází ke zneužívání psychoaktivních látek a pokud není kontraindikací léčba a zdravotní stav matky. Kojení dítěte matkou

léčenou substituční léčenou metadonem nebo buprenorfinem snižuje příznaky NAS a nutnost nasazení farmakologické léčby, snižuje délku hospitalizace. Kromě toho kojení navozuje příznivější podmínky pro vznik dyády matka-dítě (4).

Skórovací systémy příznaků NAS

Vedle laboratorních a toxikologických vyšetření má celosvětový význam a dosud nepřekonaný přínos nástroj používaný k diagnostice, zahájení léčby, monitoringu a vyhodnocení intenzity příznaků a k ukončení léčby screening Loretty Finneganové (FNAST) z roku 1975. Za posledních 50 let se uskutečnila celá řada pokusů toto skórování překonat, přetransformovat, zefektivnit nebo jen zjednodušit (5). A protože skórování FNAST je původně nadesignováno na projevy NAS po expozici opioidům, je i také důvodem vzniku dalších skórovacích systémů snaha odlišit NAS po expozici opioidům a ostatním návykovým látkám včetně jejich polymorfního zneužití. Avšak tyto screeniny ukazují, že většina NAS příznaků, po polymorfní expozici, jsou si podobné a suplementární (3). Mezi koexistující skórovací systémy patří např. Neonatal Drug Withdrawal Scoring System 1975, Ostrea tool 1975, Lipsitz Tool 1975, Neonatal Narcotic Withdrawal Index 1981, Neonatal Withdrawal Inventory (NWI) z roku 1988, Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research Study Score (MOTHER) z roku 2010 (6, 4). V roce 2017, tedy o 42 let později, sama Finneganová přináší vlastní evidence based zoptimalizovaný systém, tzv. simplified Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System (sFNAS) (7).

Farmakologická léčba je nasazena u 60–80 % případů pacientů s NAS. Indikátorem pro zahájení léčby je skóre dle Finneganové, které dosáhne hodnoty > 8 , resp. > 12 . Ukazatelem pro výši iniciační dávky je buď hmotnost pacienta, nebo hodnota FNAST daného příznaku. Základními parametry úspěšné léčby jsou medián doby hospitalizace, délka léčby, nutnost nasazení adjuvantní léčby, dokud skóre daných příznaků neklesne pod hodnoty < 8 , resp. < 12 (3). Guidelines pro ukončení léčby a propouštění novorozence z hospitalizace se celosvětově různí. Ukončení léčby je obvykle

rozhodnuto na základě ustálené schopnosti novorozence přijmout pravidelně adekvátní krmnou dávku, spánek je stabilizovaný, nepřerušovaný a konejšení je efektivní do 10 minut. Zároveň ukončení hospitalizace je podmíněno stabilizací symptomů pod hodnotou 8, resp. pod 12, dle skórovacího systému FNAST (3, 15).

Farmakologická léčba NAS

Standardizovaný protokol pro vhodnou volbu preparátu, nastavení iniciační dávky buď dle hmotnosti pacienta, nebo dle intenzity příznaku podle Finnegan Neonatal Abstinence Scoring Tool (FNAST), udržovací dávka, maximální dávka, interval mezi dávkami a postupné vysazování preparátu až do stabilizace pacienta a ukončení léčby nebyl zatím na celosvětové úrovni zaveden. Celosvětově se farmakologická léčba obecně nasazuje na základě guidelines té které zdravotní instituce, resp. státu. Medikace NAS je spojená spolu s hospitalizací, obvykle na jednotce intenzivní péče neonatologické jednotky.

Morfin

Světově je preparátem první volby ten, který má krátký biologický poločas, obvykle morfin sulfát, podávaný per os. Morfin je plný agonista μ , κ , δ -opioidních receptorů. Tento preparát je používán k monoterapii. Iniciační dávka je 0,04 mg/kg/dávku každé 3–4 hodiny (8) následované obvykle 0,05–0,2 mg/kg/dávku (3). American Academy of Pediatrics (AAP) doporučuje maximální dávku 0,2 mg/kg/dávku a zároveň maximální denní dávku 1,3 mg/kg/den (10). Postupné vysazování je možné každých 24–48 h o 10–20 % z předchozí dávky (9). Pokud je preparát morfinu ve formě alkoholové tinktury, pak AAP doporučuje obsah alkoholu max 10 % (10).

Metadon

Další opioidový preparát první volby používaný k monoterapii, je metadon, úplný agonista μ , κ , δ -opioidních receptorů a kompetitivní antagonist NMDA receptorů. Per os je podáván každé 4–12 h, titrován v rozpětí 0,05–0,1 mg/kg/dávku, přičemž maximální denní dávka je 0,5 mg/kg/den a udržovací interval je 12 h (9). Postupné vysazování je možné každých 24 h o 10 %. Tato molekula

má dlouhý biologický poločas a i prodlouženou délku exkrece, což může vést k delší hospitalizaci (3). Davis et al. 2018 uvedl výsledky randomizované, dvojité zaslepené komparační studie metadon vs. morfin (N = 58 v každé skupině), měřeními parametry byly délka léčby (14,7 vs. 16,6 dní) a medián délky hospitalizace (18,9 vs. 21,1 dní). Oba parametry měly mírně lepší výsledky u skupiny pacientů zaléčených metadonem. Významným prvkem této studie je léčebný protokol (Tab. 1.), kdy byla iniciální hodnota dávky morfinu, resp. metadonu řízena nejen hodnotou hmotnosti pacienta, ale i hodnotou skóre FNAST. Morfin byl podáván každé 4 hodiny, metadon byl podáván každých 8 hodin. Vysazování obou preparátů bylo titrováno snížením dávky o 10 % každých 12 až 48 h. Léková forma použitého preparátu metadonu neobsahovala etanol. Léková forma morfinu obsahovala 15 % etanolu (11). Kraft et al. 2016 upozorňuje na etanol obsažený u některých preparátů metadonu, doporučuje galenickou přípravu z práškového morfinu bez etanolu (12).

Buprenorfin

Buprenorfin, parciální agonista μ -opioidního receptoru a antagonist κ -opioidního receptoru, má dlouhý biologický poločas. Hall et al. 2016 uvádí délku léčby buprenorfinem (N = 38) vs. metadonem (N = 163) 9,4 vs. 14 dní a zkrácení mediánu hospitalizace 16,3 vs. 20,7 dní. V léčebném protokolu této studie byla použita 30% alkoholová tinktura buprenorfinu k sublingválnímu podání, iniciální dávka buprenorfinu byla 4,4 $\mu\text{g/kg}$ /dávku každých 8 h, maximální dávka byla stanovena na 39 $\mu\text{g/kg/den}$, jako adjuvantní terapie byl zvolen fenobarbital. Postupné vysazování snižováním dávky buprenorfinu o 30–40%/den na hodnotu minimální dávky 1,7 $\mu\text{g/kg/dávku}$ bylo ukončeno spolu s prodlužováním intervalů po 8, 12 a 24 h. Protokol pro léčbu metadonem měl stanovenou iniciální dávku 0,05 mg/kg každých 6 h, maximální dávka byla stanovena na 0,1 mg/kg každých 6 h. Vysazování o 0,01 mg/kg/dávku s postupným prodlužováním intervalů po 6, 8, 12 a 24 h bylo ukončeno při dosažení minimální dávky 0,01 mg/kg. I zde byl jako adjuvantní preparát stanoven fenobarbital. V obou regimtech pacientů bylo ukončení

Tab. 1. Léčebný protokol studie NAS. Morfin byl podáván každé 4 hodiny; metadon byl podáván každých 8 hodin (11)

Stupeň	Skóre Finnegan	Iniciální denní dávka mg/kg
Morfin 0,2 mg/ml		
1	8–10	0,3
2	11–13	0,5
3	14–16	0,7
4	≥ 17	0,9
Metadon 0,4 mg/ml		
1	8–10	0,3
2	11–13	0,5
3	14–16	0,7
4	≥ 17	0,9

hospitalizace až po ukončení léčby a navazující monitorace 72 h, přičemž adjuvantní terapie phenobarbitalem byla řízeně vysazována až v domácím prostředí (13).

Výsledky komparativní studie Kraft et al. 2017 buprenorfin (N = 33) vs. morfin (N = 30) uvádějí délku léčby (15 vs. 28 dní) a medián hospitalizace (21 vs. 33 dní), zároveň nutnost nasazení adjuvantní léčby phenobarbitalem uvádí u pacientů léčených buprenorfinem 15 %, resp. u pacientů léčených metadonem 23 %. Buprenorfin v sublingvální formě měl stanovenou iniciální denní dávku 5,3 $\mu\text{g/kg/den}$ a postupnou titrací o 25 % v 6 intervalech bylo dosaženo maximální denní dávky 60 $\mu\text{g/kg/den}$. Vysazování bylo provedeno snižováním dávky o 10 % až k dosažení minimální dávky představující 10 až 20 % iniciální dávky. Preparát buprenorfinu byl v lékové formě 30% alkoholové tinktury. Léčebný protokol pro regiment zaléčený morfinem měl iniciální denní dávku 0,4 mg/kg/den a postupnou titrací o 10 % v 9 intervalech bylo dosaženo maximální dávky 1 mg/kg/den. Minimální dávka byla postupným snižováním každé 4 hodiny o 10 % dosažena v hodnotě 0,025 mg/kg/den (14).

Clonidin

V některých zemích je dalším preparátem clonidin, agonista neopioidního α_2 -adrenergického receptoru, je používán jako preparát druhé volby, buď jako monoterapie, nebo jako adjuvantní preparát. Iniciální dávka je obvykle 0,5–1 $\mu\text{g/kg/dávku}$, s možností postupného titrování o 25 % na 0,5–1,25 $\mu\text{g/kg/dávku}$ každé 3 hodiny a s vysazováním snižováním dávky o 10 % maximální dávky každých 48 hodin (3). Maximální dávka je stanovena na 1 $\mu\text{g/kg/dávku}$ každé 3 h (8).

Fenobarbital

Fenobarbital, agonista γ -amino butyrové kyseliny se sedativním a antikonvulzivním účinkem, je historicky dlouho užívaným preparátem. Obvykle jako adjuvantní k jinému preparátu nebo jako preparát druhé volby. Iniciální dávka je 5 mg/kg/dávku i. v., i. m., per os. (3). Kraft et al. 2012 ve své studii uvádí adjuvantní terapii fenobarbitalem v iniciální dávce 20 mg/kg/dávku k preparátu první volby morfinu, při jeho maximální dávce 1,25 mg/kg/den, a udržovací dávku 5 mg/kg/den (9). Davis et al. 2018 rovněž zahajuje iniciální dávkou 20 mg/kg/dávku (11). Obvyklá udržovací denní dávka je 3–5 mg/kg/den rozdělená do 3 dávek po 8 hodinách. Vysazován může být snižováním dávky o 15 % každých 24 hodin (3). Merhar et al. ve své studii z roku 2021 porovnává délku léčby a medián délky hospitalizace u jedinců léčených morfinem buď s přídatnou terapií fenobarbitalem (N = 72), anebo clonidinem (N = 108). Délka léčby při kombinaci morfinu a fenobarbitalu byla o 10,27 dní kratší a délka hospitalizace o 7,51 dní kratší (15).

Diskuze

Omezení zdroje odborné literatury na jednu jedinou medicínskou bibliografickou databázi je limitující. Pro účely bezesbytkové rešerše by bylo optimální použít i další registry, např. Cochran Library nebo Joanna Briggs Institut (JBI). Z použitých komparačních studií vyplývá, že měřený parametr medián délky hospitalizace a délka léčby danými preparáty jsou velmi specifické pro každou jednotlivou studii v návaznosti na použitý léčebný protokol. Stanovit jednoznačný závěr o vhodné volbě preparátu pro farmakologickou léčbu NAS nelze, většina

dat je pouze observačního charakteru a opírá se o panely s nízkým počtem respondentů v řádech desítek. Je potřeba dalších RCT. Obsah etanolu v preparátech určených k léčbě novorozenců je stále předmětem mnoha diskuzí jednotlivých studií a ovlivňuje roztržitost v jejich zařazení do guidelines jednotlivých zdravotních center.

Závěr

Hlavním závěrem je zpravidla volání všech výzkumných pracovníků po větším panelu respondentů, možnosti identifikovat správnou volbu preparátu s ohledem na známou anamnézu prenatální expozice a jednoznačný léčebný protokol s iniciální, maximální a finální dávkou,

s definovaným adjuvantním preparátem v souvislosti s nedostatečnou reakcí pacienta na dosaženou maximální dávkou preparátu první volby. V použitých publikacích se do popředí dostává dle parametrů medián hospitalizace a délka léčby molekula buprenorfin, dosahující v porovnání s metadonem a morfinem lepších výsledků. V neposlední řadě se výzkum ubírá směrem k zohlednění nejen hmotnosti pacienta, ale i intenzity skóre FNAST pro stanovení iniciální dávky preparátu. V každém případě je optimální monitorování pacienta odborníkem i v následné domácí péči s ohledem na doznívající příznaky NAS anebo na jejich pozdní nástup.

V ideálním případě by posláním péče o pacienta s NAS měla být iniciace léčby těhotné

závislé pacientky a následná nefarmakologická péče první volby s eventuální farmakologickou léčbou na základě předem daných kritérií.

Zdroje dat: PubMed, Free Full Text.

Tento výstup vznikl v rámci programu

Cooperatio, vědní oblasti HEAS,

č. grantu: 260500.

Text je součástí projektu „Modernizace doktorského studijního programu oboru adiktologie v oblastech výzkumu prevence a léčby závislostního chování“, reg. číslo CZ.02.2.69/0.0/0.0/16_018/0002489, který byl podpořen MŠMT z Operačního programu Výzkum, vývoj a vzdělávání.

LITERATURA

- Grossman M, Berkowitz A. Neonatal abstinence syndrome. *Semin Perinatol*. 2019 Apr;43(3):173-186. doi: 10.1053/j.semperi.2019.01.007. Epub 2019 Jan 15. PMID: 30773241.
- Grossman MR, Berkowitz AK, Osborn RR, Xu Y, Esserman DA, Shapiro ED, Bizzarro MJ. An Initiative to Improve the Quality of Care of Infants With Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatrics*. 2017 Jun;139(6):e20163360. doi: 10.1542/peds.2016-3360. Epub 2017 May 18. PMID: 28562267; PMCID: PMC5470506.
- Gomez-Pomar E, Finnegan LP. The Epidemic of Neonatal Abstinence Syndrome, Historical References of Its' Origins, Assessment, and Management. *Front Pediatr*. 2018 Feb 22;6:33. doi: 10.3389/fped.2018.00033. PMID: 29520355; PMCID: PMC5827164.
- Schiff DM, Grossman MR. Beyond the Finnegan scoring system: Novel assessment and diagnostic techniques for the opioid-exposed infant. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2019 Apr;24(2):115-120. doi: 10.1016/j.siny.2019.01.003. Epub 2019 Jan 28. PMID: 30738754; PMCID: PMC6451877.
- Haight SC, Ko JY, Tong VT, Bohm MK, Callaghan WM. Opioid Use Disorder Documented at Delivery Hospitalization – United States, 1999-2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Aug 10;67(31):845-849. doi: 10.15585/mmwr.mm6731a1. PMID: 30091969; PMCID: PMC6089335.
- Reddy UM, Davis JM, Ren Z, Greene MF. Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes Workshop Invited Speakers. Opioid Use in Pregnancy, Neonatal Abstinence Syndrome, and Childhood Outcomes: Executive Summary of a Joint Workshop by the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics, Society for Maternal-Fetal Medicine, Centers for Disease Control and Prevention, and the March of Dimes Foundation. *Obstet Gynecol*. 2017 Jul;130(1):10-28. doi: 10.1097/AOG.0000000000002054. PMID: 28594753; PMCID: PMC5486414.
- Gomez Pomar E, Finnegan LP, Devlin L, Bada H, Concina VA, Ibonia KT, Westgate PM. Simplification of the Finnegan Neonatal Abstinence Scoring System: retrospective study of two institutions in the USA. *BMJ Open*. 2017 Sep 27;7(9):e016176. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016176. PMID: 28963285; PMCID: PMC5623549.
- Hudak ML, Tan RC, The committee on drugs, the committee on fetus and newborn, Frattarelli DAC, Galinkin JL, Green TP, Neville KA, Paul IM, Van Den Anker JN, Papile L-A, Baley JE, Bhutani VK, Carlo WA, Cummings J, Kumar P, Polin RA, Wang KS, Watterberg KL. Neonatal Drug Withdrawal. *Pediatrics* February 2012;129(2):e540-e560. doi: 10.1542/peds.2011-3212
- Kraft WK, van den Anker JN. Pharmacologic management of the opioid neonatal abstinence syndrome. *Pediatr Clin North Am*. 2012 Oct;59(5):1147-65. doi: 10.1016/j.pcl.2012.07.006. Epub 2012 Aug 30. PMID: 23036249; PMCID: PMC4709246.
- AAP, American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Neonatal drug withdrawal. *Pediatrics*. 1998;101(6):1079-88.
- Davis JM, Shenberger J, Terrin N, Breeze JL, Hudak M, Wachman EM, Marro P, Oliveira EL, Harvey-Wilkes K, Czysnski A, Engelhardt B, D'Apolito K, Bogen D, Lester B. Comparison of Safety and Efficacy of Methadone vs Morphine for Treatment of Neonatal Abstinence Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2018 Aug 1;172(8):741-748. doi: 10.1001/ja-

- mapediatrics.2018.1307. PMID: 29913015; PMCID: PMC6142918.
- Kraft WK, Stover MW, Davis JM. Neonatal abstinence syndrome: Pharmacologic strategies for the mother and infant. *Semin Perinatol*. 2016 Apr;40(3):203-12. doi: 10.1053/j.semperi.2015.12.007. Epub 2016 Jan 12. PMID: 26791055; PMCID: PMC4808371.
- Hall ES, Isemann BT, Wexelblatt SL, Meinzen-Derr J, Wiles JR, Harvey S, Akinbi HT. A Cohort Comparison of Buprenorphine versus Methadone Treatment for Neonatal Abstinence Syndrome. *J Pediatr*. 2016 Mar;170:39-44.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.11.039. Epub 2015 Dec 15. PMID: 26703873.
- Kraft WK, Adeniyi-Jones SC, Chervoneva I, Greenspan JS, Abatemarco D, Kaltenbach K, Ehrlich ME. Buprenorphine for the Treatment of the Neonatal Abstinence Syndrome. *N Engl J Med*. 2017 Jun 15;376(24):2341-2348. doi: 10.1056/NEJMoa1614835. Epub 2017 May 4. PMID: 28468518; PMCID: PMC5662132.
- Merhar SL, Ounpraseuth S, Devlin LA, Poindexter BB, Young LW, Berkey SD, Crowley M, Czysnski AJ, Kiefer AS, Whalen BL, Das A, Fuller JF, Higgins RD, Thombre V, Lester BM, Smith PB, Newman S, Sánchez PJ, Smith MC, Simon AE; EUNICE KENNEDY SHRIVER NATIONAL INSTITUTE OF CHILD HEALTH AND HUMAN DEVELOPMENT NEONATAL RESEARCH NETWORK AND THE NIH ENVIRONMENTAL INFLUENCES ON CHILD HEALTH OUTCOMES (ECHO) PROGRAM INSTITUTIONAL DEVELOPMENT AWARDS STATES PEDIATRIC CLINICAL TRIALS NETWORK. Phenobarbital and Clonidine as Secondary Medications for Neonatal Opioid Withdrawal Syndrome. *Pediatrics*. 2021 Mar;147(3):e2020017830. doi: 10.1542/peds.2020-017830. PMID: 33632932; PMCID: PMC7919109.