

Метадоновая поддерживающая терапия во время беременности

Белорусский государственный медицинский университет

Опиоидная наркотическая зависимость во время беременности представляет большую опасность для здоровья плода, матери, семьи и общества. В некоторых странах мира программы метадоновой поддерживающей терапии считаются стандартом для лечения опиоидной зависимости во время беременности. Заместительная терапия метадоном повышает вероятность благоприятного исхода беременности и родов и снижает частоту экстрагенитальных, акушерских и неонатальных осложнений у беременных женщин.

В итоговом докладе Международного комитета ООН по контролю за наркотиками за 1999 год отмечается неуклонный рост наркотизации населения большинства стран мира. Обращает на себя внимание продолжающееся повышение потребления наркотиков и наркоманий среди женщин. Их удельный вес в общем контингенте не снижается и в настоящее время составляет 20-25% всех больных наркоманией в мире. Средний возраст женщин, страдающих наркотической зависимостью, составляет 19.2 года, то есть это женщины детородного возраста. Так же отмечается увеличение числа беременных женщин, употребляющих наркотики. Так, например, в США они составляют 1-2%, а по данным некоторых авторов до 21% [2].

Наркотические препараты, в частности героин, вызывают серьёзные патологические изменения в организме женщины, влияющие на течение беременности, родов, состояние внутриутробного плода и новорождённого. Обычно эти женщины не заботятся о своём здоровье, не соблюдают правил гигиены. У беременных, страдающих наркотической зависимостью, часто наблюдаются соматические заболевания [5]. У них повышена частота бактериемии, анемии, эндокардита, болезней мочевого тракта (цистита, уретрита, пиелонефрита), острого и хронического гепатита, артериальной гипертензии, флебита, септицемии, пневмонии и болезней, передающихся половым путём, - трихомониаза, хламидиоза, гонореи, сифилиса, а так же вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [10]. Эти женщины истощены и подвержены туберкулёзу. При героиновой наркомании значительно чаще регистрируются такие акушерские осложнения, как выкидыши, преждевременные роды, хориоамнионит, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестоз, маловодие, задержка внутриутробного развития плода [5, 10].

Частые акушерские и соматические осложнения беременности у женщин, страдающих наркотической зависимостью, дополняются ещё и различными социальными и психологическими проблемами, а также психической патологией. У таких беременных часто возникают состояния тревоги, депрессии, и контакт с ними затруднён.

Метадоновая поддерживающая терапия (МПТ) – это один из видов заместительной терапии, применяемой во многих развитых странах мира, в том числе в Великобритании, США, Франции, Дании и других, для лечения наиболее тяжелой формы наркомании – героиномании. В настоящее время метадон является единственным лекарственным препаратом, получившим одобрение Управления по контролю за пищевыми и лекарственными продуктами США (FDA), для лечения женщин, страдающих наркотической зависимостью во время беременности [12, 13]. Метадоновая поддерживающая терапия совместно с адекватной пренатальной заботой уже более 30-лет является «золотым» стандартом для лечения данной группы пациентов (21 CFR 291.505, Drugs Used in the Treatment of Narcotic Addicts). Она позволяет снизить частоту медицинских, акушерских и неонатальных осложнений, сопровождающих опиоидную зависимость во время беременности [10, 25, 26].

Суть заместительной терапии у женщин-наркоманок состоит в переходе с нелегального употребления героина, которое сопровождается экстрагенитальной патологией, акушерскими осложнениями и неблагоприятным влиянием на плод, на легальный приём метадона. Метадон является синтетическим опиатоподобным препаратом длительного действия (назначается 1 раз в 1-2 суток). Это полный агонист опиатных μ -рецепторов, фармакологическое действие которого подобно действию морфина [8]. Он имеет выраженный обезболивающий и вегетостабилизирующий эффекты и, при этом, практически лишен эйфоризирующего действия. В отличие от опиатов растительного и полусинтетического (героин) происхождения метадон эффективен при приеме внутрь. Следовательно, больные не используют нестерильных игл и шприцов, что снижает распространенность ВИЧ и гепатита. Уменьшается так же возможность передозировки и криминальная активность больных [20]. В результате лечения метадоном концентрация опиоида в материнском кровообращении поддерживается на постоянном уровне, что препятствует развитию абстинентного синдрома у матери и, что более важно, физиологического стресса у плода [12]. С точки зрения сохранения здоровья больных наркоманией прием химически чистого метадона предпочтительнее приема высокотоксичных наркотиков кустарного изготовления [14].

В рамках МПТ беременная женщина-наркоманка обеспечивается соответствующим медицинским наблюдением. Это приводит к своевременной диагностике и лечению экстрагенитальных заболеваний [11, 13]. При применении МПТ наблюдается более длительный гестационный период, и новорожденные, подвергшиеся действию метадона внутриутробно, имеют более высокую массу тела, чем дети, матери которых употребляли во время беременности героин [11, 19].

Метадоновая поддерживающая терапия имеет преимущества по сравнению с риском проведения медицинской детоксикации во время беременности. Несмотря на то, что детоксикация беременных женщин, страдающих наркотической зависимостью, является идеальной целью, она, с одной стороны,

труднодостижима, а с другой-может привести к неблагоприятным последствиям для плода. Сама по себе, беременность не является достаточным стимулом для воздержания от употребления наркотиков, то есть беременные женщины, подвергшиеся опиоидной детоксикации, имеют такую же высокую частоту рецидивов, как и небеременные женщины. Возврат к употреблению героина и, как следствие, скачки концентрации опиоида в крови матери неблагоприятно воздействуют на плод и приводят к депрессии плода, сменяемой периодом абстиненции. В результате повышается риск развития физиологического стресса плода и преждевременных родов. Маточные сокращения в период абстиненции матери могут приводить к нарушению плацентарного кровообращения и гипоксии плода. Поэтому, детоксикация женщины, страдающей наркотической зависимостью во время беременности, значительно увеличивает пренатальную заболеваемость и смертность [10, 12].

В связи с неблагоприятными последствиями медицинской детоксикации у беременной женщины, страдающей наркотической зависимостью, и ещё более неприемлемым дальнейшим употреблением героина, таким женщинам рекомендуется поддерживающая терапия с применением минимальной эффективной дозы метадона. До сих пор нет стандартных рекомендаций о том, какой должна быть эта доза. Как указывает американский центр по лечению наркотической зависимости, наиболее эффективной дозой метадона является та, которая индивидуальна подобрана, адекватна и предупреждает развитие симптомов отмены у матери? (Center for Substance Abuse Treatment, USA, 1993). В общей сложности, для приёма беременной женщиной рекомендованы дозы метадона 60-150 мг/сут [19]. Путём проведения клинических исследований было доказано, что режим применения более низких доз, приводит к рецидиву приёма героина и выходу женщины из программы [7].

С другой стороны, употребление беременной женщиной любых наркотиков в большинстве случаев приводит к развитию пассивной опиоидной зависимости у плода. Героин, морфин или другие наркотические вещества, в том числе метадон, могут проникать через плаценту и поступать в кровообращении плода. В родах, вследствие перевязки пуповины, их доставка к плоду резко прекращается. В результате, приблизительно у 75% новорожденных, подвергшихся действию наркотиков внутриутробно, развивается неонатальный абстинентный синдром (НАС). Если матери находились на МПТ, абстинентный синдром развивался у 60-80% новорожденных [18]. Установлено, что употребление беременной женщиной героина приводит к развитию более тяжелого НАС, требующего более длительного госпитального лечения, чем при приёме метадона [9]. В большинстве случаев абстинентный синдром новорожденных хорошо купируется фармакотерапией.

До сих пор нет единого мнения о том, существует ли зависимость между частотой и интенсивностью развития абстинентного синдрома новорожденных и дозой метадона, принимаемой матерью. Одни авторы не смогли обнаружить эту зависимость, а другие доказывают ее наличие [4, 6, 17, 24]. Развитие НАС

напрямую зависит от концентрации метадона в кровообращении плода. Ряд исследований, проведенных с участием автора данной статьи, указывает на то, что функционирование плаценты может оказывать влияние на количество опиоида, проникающего из материнского в плодовое кровообращение, а следовательно, на частоту и интенсивность развития НАС. Так, экспериментально было доказано, что метадон метаболизируется плацентарным ферментом Цитохромом Р 450 (СУР) 19 (так же известным как ароматаза) [21]. На модели двойственной перфузии дольки плаценты человека было показано, что метадон хорошо проникает через плаценту человека из материнского в плодовое кровообращение [23]. Интересно, что при сравнении прохождения метадона через плаценту в направлении мать-плод и плод-мать, перенос опиоида и его клиренс из плодового в материнское кровообращение были значительно выше, чем в обратном направлении [23]. Доказана активная роль плацентарного белка-переносчика – П-гликопротеин в регуляции транспорта метадона, который способствует возврату опиоида из плаценты в материнское кровообращение, выполняя, тем самым, защитную функцию [22]. Следовательно, плацентарная диспозиция, перенос и метаболизм метадона во время беременности являются важнейшими факторами, оказывающими влияние на его концентрацию в плодовом кровообращении, а значит, и на частоту и интенсивность развития абстинентного синдрома новорожденных.

Помимо высокой частоты развития неонатального абстинентного синдрома, не было обнаружено неблагоприятного влияния метадона на плод или организм новорожденного. В экспериментах, проводимых на животных, не выявлено тератогенного действия метадона [12]. Оценки новорожденных по шкале Апгар были в пределах нормальных значений [1]. Средние показатели биофизического профиля, более точного метода определения внутриутробного благополучия плода, не имели значительного различия до и после назначения метадона [3]. Более того, долговременные наблюдения за детьми, подвергшихся действию метадона внутриутробно, не зафиксировали каких-либо нарушений их нервно-психического или физического развития [15, 16].

Таким образом, у женщин, страдающих наркотической зависимостью, метадонная поддерживающая терапия повышает вероятность благоприятного исхода беременности и родов и снижает частоту экстрагенитальных, акушерских и неонатальных осложнений. Поддерживающая терапия метадонном имеет преимущества по сравнению с продолжением употребления героина или с проведением медицинской детоксикации во время беременности.

1. Anyaegbunam A., Tran T., Jadali D. et al. Assessment of fetal well-being in methadone-maintained pregnancies: abnormal nonstress tests // *Gynecol Obstet Invest.* – 1997. – Vol. 43, N 1. – P. 25 – 8.
2. Brown H. L., Britton K. A., Mahaffey D. et al. Methadone maintenance in pregnancy: A reappraisal // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 1998. – Vol. 179. – P. 459 – 463.

3. Cejtin H. E., Mills A., Swift E. L. Effect of methadone on the biophysical profile // *J Reprod Med.* – 1996. – Vol. 41, N 11. – P. 819 – 22.
4. Dashe J. S., Sheffield J. S., Olscher D. A. et al. Relationship between maternal methadone dosage and neonatal withdrawal // *Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 100. – P. 1244 – 9.
5. Dattel B. Substance abuse in pregnancy // *Seminars in Perinatology.* – 1990. – Vol. 14, N 2. – P. 179 – 187.
6. Doberczak T. M., Kandall S. R., Friedmann P. Relationship between maternal methadone dosage, maternal-neonatal methadone levels, and neonatal withdrawal // *Obstet Gynecol.* – 1993. – Vol. 81. – P. 936 – 40.
7. Drozdick J 3rd., Berghella V., Hill M. and Kaltenbach K. Methadone trough levels in pregnancy // *Am J Obstet Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, N 5. – P. 1184 – 8.
8. Eap C. B., Buclin T., Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence // *Clin Pharmacokinet.* – 2002. – Vol. 41, N 14. – P. 1153 – 93.
9. Fajemirokun-Oduyei O., Sinha C., Tutty S. et al. Pregnancy outcome in women who use opiates // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2005. – Sep 30. [Epub ahead of print].
10. Finnegan L. P. Treatment issues for opioid-dependent women during the perinatal period // *Journal of Psychoactive Drugs.* – 1991. – Vol. 23. – P. 191 – 201.
11. Finnegan L. P. Are we there yet? // In: Dewey WL, editor. *NIDA Research Monograph 184, Problems of Drug Dependence.* – 2003. – Proceedings of the 65th Annual Scientific Meeting, The College on Problems of Drug Dependence (CPDD), Inc. Washington, DC: US Department of Health and Human Services. – 2003. – P. 55 – 8.
12. Jarvis M. A., Schnoll S. H. Methadone treatment during pregnancy // *Journal of Psychoactive drugs.* – 1994. – Vol. 26, N 2. – P. 155 – 161.
13. Jarvis M. A., Schnoll S. H. Methadone use during pregnancy // *NIDA Res Monogr.* – 1995. – Vol. 149. – P. 58 – 77.
14. Joseph H., Stancliff S., Langrod J. Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues // *The Mount Sinai Journal of Medicine.* – 2000. – Vol. 67 (Nos. 5, 6). – P. 347 – 369.
15. Kaltenbach K., Finnegan L. P. Developmental outcome of children born to methadone maintained women: a review of longitudinal studies // *Neurobehav Toxicol Teratol.* – 1984. – Vol. 6, N 4. – P. 271 – 5.
16. Kaltenbach K., Finnegan L. P. Perinatal and developmental outcome of infants exposed to methadone in-utero // *Neurotoxicol Teratol.* – 1987. – Vol. 9, N 4. – P. 311-3.
17. Kandall S. R., Albin S., Gartner L. M. et al. The narcotic-dependent mother: fetal and neonatal consequences // *Early Hum Dev.* – 1977. – Vol. 1. – P. 159 – 69.
18. Kandall S. R. Treatment options for drug-exposed infants // *NIDA Res Monogr.* – 1995. – Vol. 149. – P. 58 – 77.
19. Kandall S. R., Doberczak T. M., Jantunen M. and Stein J. The methadone-maintained pregnancy // *Clin Perinatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 173 – 83.

20. Kreek M. J., Vocci F. J. History and current status of opioid maintenance treatments: blending conference session // Journal of Substance Abuse Treatment. – 2002. – Vol. 23. – P. 93 – 105.
21. Nanovskaya T. N., Deshmukh S. V., Nekhayeva I. A. et al. Methadone metabolism by human placenta // Biochem Pharmacol. – 2004. – Vol. 68. – P. 583 – 91.
22. Nanovskaya T., Nekhayeva I., Karunaratne N. et al. Role of P-glycoprotein in transplacental transfer of methadone // Biochem Pharmacol. – 2005. – Vol. 69, N 12. – P. 1869 – 78.
23. Nekhayeva I.A., Nanovskaya T.N., Deshmukh S.V. et al. Bidirectional transfer of methadone across human placenta // Biochemical Pharmacology. – 2005. – Vol. 69, N 1. – P. 187 – 97.
24. Rosen T. S., Pippenger C. E. Disposition of methadone and its relationship to severity of withdrawal in the newborn // Addictive Diseases: an International Journal. – 1975. – Vol. 2. – P. 169 – 78.
25. Stimmel B., Goldberg J., Reisman A. et al. Fetal outcome in narcotic dependent women: The importance of the type of maternal narcotic used // American Journal of Drug and Alcohol Abuse. – 1983. – Vol. 9, N. 4. – P. 383 – 395.
26. Wang E. C. Methadone treatment during pregnancy // JOGNN. – 1999. – Vol. 28. – P. 615 – 622.