

*И.А. Нехаева<sup>1</sup>,  
М.К. Кевра<sup>1</sup>,  
М.С. Ахмед<sup>2</sup>,  
Т.Н. Нановская<sup>2</sup>*

## **Трансплацентарный перенос метадона и его перераспределение между плацентой, «материнским» и «плодовым» отделами**

Цель исследования - определить обмен метадона в плаценте человека и его распределение между кровоснабжаемыми дольками плаценты, кровотоком матери и плода. Данные, полученные с использованием *ex vivo* системы моделей, показали асимметрию метадонового трансплацентарного обмена в направлении от-матери-к-плоду и от-плода-к-матери. Данные также продемонстрировали, что плацентарная ткань ограничивала трансплацентарный обмен метадона, накапливая высокие количества опиатов. Ключевые слова: метадон в плаценте, трансплацентарный обмен.

Проблема роста потребления наркотических средств является актуальной для многих стран мира, в том числе и для Республики Беларусь. Так, согласно материалам, опубликованным в Официальном статистическом сборнике «Здравоохранение в Республики Беларусь» за 2005 год, на учёте в наркологических диспансерах системы Министерства здравоохранения в конце 1990 года состояло 469 больных наркоманиями, а в 2005 году – 6145 [1].

Особую тревогу вызывает увеличение числа женщин, в том числе и беременных, страдающих наркотической зависимостью. Исследованиями многих авторов показано, что потребление наркотиков женщинами во время беременности достоверно повышает как материнскую, так и перинатальную заболеваемость и смертность [3].

### **Материал и методы**

В настоящее время известно несколько принципиально различных подходов к решению проблемы наркомании у наркозависимых мужчин и небеременных женщин: прекращение доступа наркотиков в популяцию, лечение в психиатрических больницах общего профиля, добровольный отказ от наркотиков в рамках разнообразных психотерапевтических программ и т.д. Однако, по разным причинам, они малопримемлемы для лечения беременных женщин, страдающих наркоманией.

В последние годы в ряде зарубежных стран (США, Австрия, Франция, Нидерланды, Литва, Латвия и др.) беременным женщинам с целью уменьшения риска развития экстрагенитальных, акушерских и неонатальных осложнений рекомендуется проводить заместительную терапию с пероральным назначением минимально эффективных доз метадона. В Республике Беларусь поддерживающую метадоновую терапию планируется проводить у пациентов с наркотической зависимостью больных СПИДом (в том числе и у беременных женщин) в условиях Гомельского областного наркологического диспансера, в рамках проекта международной технической помощи «Профилактика и лечение ВИЧ/СПИДа в Республике Беларусь» [2].

Несмотря на длительное применение метадона, до сих пор не изучена роль плаценты, как барьера, регулирующего поступление опиоида к плоду. Исследования на беременных женщинах *in vivo* строго регламентированы этическими соображениями и ограничены вследствие высокого риска для плода; а сведения, полученные в опытах на экспериментальных животных, могут быть лишь частично экстраполированы на человека из-за существенных межвидовых различий.

Использование модели двухсторонней перфузии дольки плаценты человека предоставляет возможность в условиях максимально приближенным к *in vivo* исследовать многие аспекты фармакокинетики трансплацентарного переноса лекарственных препаратов.

Таким образом, целью настоящего исследования было изучение переноса метадона от «матери» к «плоду» (М>П) и обратно (П>М), а так же исследование перераспределения опиоида между «материнским», «плодовым» компартментами и плацентой.

В работе использована экспериментальная модель двухсторонней перфузии дольки плаценты человека *in vitro*. Для исследований использовали плаценты, полученные у женщин, беременность которых протекала без осложнений и закончилась в срок (38-42 недели) рождением здорового ребёнка. Исходная концентрация метадона в перфузионном растворе составляла 100 нг/мл, что соответствует содержанию опиоида в плазме крови женщин, страдающих наркотической зависимостью и находящихся на поддерживающей терапии, после энтерального приёма 30 мг препарата [4]. Концентрацию метадона в плаценте, «материнском» и «плодовом» перфузатах определяли по радиоактивной метке.

#### Результаты и обсуждение

Содержание метадона, выраженное в процентах по отношению к исходному количеству, в «материнском» отделе, плаценте и в «плодовом» отделе после 1; 2 и 4-х часовой перфузии дольки в направлении М>П и П>М показано на рисунке 1.

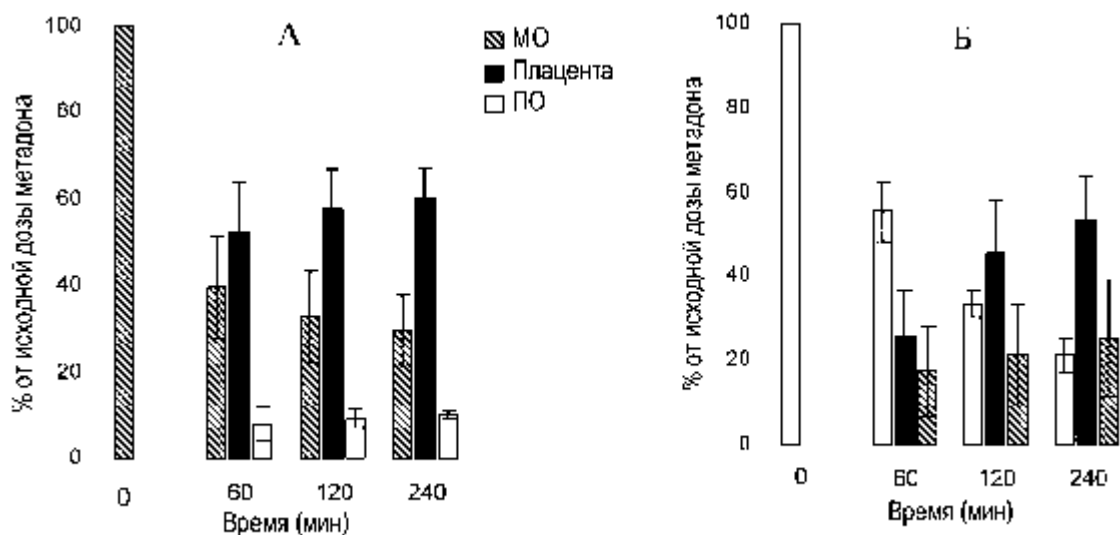


Рис. 1. Перераспределение метадона между «материнским» отделом (МО),

плацентой и «плодовым» отделом (ПО) после 1; 2 и 4 часов перфузии плацентарной дольки в направлении «мать»>»плод» (А) и «плод»>»мать» (Б)

Установлено, что содержание метадона в питательном растворе «материнского» круга к концу первого часа перфузии плаценты в направлении М>П уменьшилось на 60%. За этот период плацентой было накоплено  $52,2 \pm 11,79\%$  от исходного количества опиоида. Увеличение продолжительности перфузии до 120 минут и 240 минут не приводило к существенному повышению содержания метадона в плацентарной ткани. По завершению 2-х часов перфузии в ней было аккумулировано  $57,8 \pm 9,27\%$ , а к концу 4-х часов –  $60,1 \pm 7,52\%$  от исходного количества опиоида в «материнском» резервуаре.

К концу первого часа перфузии плаценты в направлении П>М содержание метадона в «плодовом» питательном растворе уменьшилось на 45%. За это время долькой кумулировано только  $25,6 \pm 11,05\%$  от исходной дозы опиоида в «плодовом» резервуаре, т.е. в 2 раза меньше, чем при перфузии плаценты в направлении М>П. В последующие 180 минут исследования содержание метадона в плаценте увеличилось вдвое. Так, после 2-х часового эксперимента количество опиоида, аккумулированного тканью составляло  $45,7 \pm 12,47\%$ , а в конце 240 минут перфузии –  $53,3 \pm 10,28\%$  от исходной дозы препарата в «плодовом» резервуаре.

Следовательно, к концу 4-х часов исследования перфузируемая ткань кумулировала более 50% метадона независимо от направления переноса препарата через плаценту (М>П либо П>М).

На рисунке 1А показано, что при перфузии плаценты в направлении М>П опиоид проникал к «плоду» в относительно небольших количествах. Так, к концу первого часа эксперимента содержание метадона в «плодовом» перфузате составляло  $8,1 \pm 3,96\%$ , а в конце 4-го часа –  $10,1 \pm 0,98\%$  от его исходного количества в «материнском» резервуаре. В то же время, при перфузии плаценты в направлении П>М (рисунок 1Б), метадон накапливался в «материнском» отделе в количестве, вдвое превышающем его содержание в «плодовом» резервуаре при переносе препарата от «матери» к «плоду». Так, к концу первого часа исследования в «материнском» отделе определялось  $17,5 \pm 10,52\%$ , а в конце перфузии (4 часа) –  $25,3 \pm 14,01\%$  от исходного количества опиоида в «плодовом» резервуаре.

К концу 4-х часов перфузии плаценты отношение концентраций опиоида в «материнской» вене/»плодовой» артерии ( $1,02 \pm 0,069$ ) при переносе препарата от «плода» к «матери» значительно ( $p < 0,05$ ) превышало аналогичный показатель ( $0,71 \pm 0,087$ ), определённый при переносе опиоида в обратном направлении (М>П).

Таким образом, полученные результаты исследования свидетельствуют о том, что метадон в большем количестве проникал из «плодового» отдела экспериментальной модели в «материнский», чем обратно.

#### Выводы

1 Метадон проникает через плаценту ассиметрично: трансплацентарный перенос опиоида от «плода» к «матери» существенно превышает его

поступление из «материнского» отдела в «плодовый».

2 Плацента лимитирует трансплацентарный перенос метадона, кумулируя более 50% опиоида, содержащегося в перфузионном растворе.

### **Литература**

1. Здоровоохранение в Республике Беларусь: офиц. стат. сб. за 2005 г. – Минск: ГУ РНМБ, 2006. – 276 с.

2. Профилактика и лечение ВИЧ/СПИДа в Республике Беларусь: проект международной технической помощи от 23 ноябр. 2004 г., № 1483 // Нац. реестр правовых актов Республики Беларусь. – 2004. – № 188. – С. 97.

3. Finnegan, L.P. Treatment issues for opioid-dependent women during the perinatal period / L.P. Finnegan // J. Psychoactive Drugs. – 1991. – Vol. 23, № 2. – P. 191 – 201.

4. Horns, W.H. Plasma levels and symptom complaints in patients maintained on daily dosage of methadone hydrochloride / W.H. Horns, M. Rado, A. Goldstein // Clin. Pharmacol. Ther. – 1975. – Vol. 17, № 6. – P. 636 – 649.