



**ФАРМАКОТЕРАПИЯ
СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОПИАТОВ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ**

(в предродовой и родовой периоды)

Методические рекомендации

**Санкт-Петербург
2009**

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО ПО ЗДРАВООХРАНЕНИЮ
И СОЦИАЛЬНОМУ РАЗВИТИЮ**

**САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ им. В.М. БЕХТЕРЕВА**

«УТВЕРЖДАЮ»



Председатель научного совета
по Наркологии № 36 РАМН
Директор ФГУ
НИИ наркологии Росздрава,
член-корр. РАМН, профессор
Н.Н.Иванец
2008 г.

**ФАРМАКОТЕРАПИЯ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОПИАТОВ
У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ
(в предродовой и родовой периоды)**

Методические рекомендации

**Санкт-Петербург
2009**

УДК: (616.89 – 008.441.13 + 613.883) - 08

Аннотация

Рост наркотизации и сопутствующее ВИЧ-инфицирование женщин представляет собой серьезную социальную и медицинскую проблему. ВИЧ-инфицированные наркозависимые беременные относятся к группе высокого риска по кровотечению, гестозам, перинатальной заболеваемости и смертности. Резкое прекращение употребления опиатов беременными приводит к осложнениям, сопровождающимся самопроизвольными абортами и преждевременными родами. Терапия синдрома отмены у опиатзависимых ВИЧ-инфицированных беременных сопряжена с рядом трудностей, а лекарственный арсенал, используемый для этих целей, ограничен. Оптимизация лечения синдрома отмены опиатов у беременных женщин требует безопасной, но при этом и более эффективной терапии.

В методических рекомендациях представлен подход к комплексной оценке клинического состояния и терапии синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных в предродовой и родовой периоды, включающий применение буторфанола в сочетании с базовой терапией. В работе изложены показания, противопоказания и материально-техническое обеспечение предлагаемой технологии. Эффективность метода подтверждена в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании.

Методические рекомендации предназначены для врачей психиатров-наркологов, инфекционистов, акушеров-гинекологов, работающих в специализированных учреждениях.

Настоящее пособие составлено в Санкт-Петербургском научно-исследовательском психоневрологическом институте имени В.М. Бехтерева.

Авторы: Р.Д. Илюк, к. м. н., руководитель отделения терапии больных с аддиктивными расстройствами, Е.М. Крупицкий, д. м. н., профессор, руководитель отдела наркологии, И.С. Булеков, м. н. с. отделения терапии больных с аддиктивными расстройствами

Рецензенты:

Е.В. Снедков, д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургской медицинской академии им. И.И. Мечникова

А.Ю. Егоров, д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии Санкт-Петербургского государственного университета

ISBN 978-5-94651-043-1

© Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, 2009

Список сокращений

ААД – анкета анамнестических данных

ВАШБ – визуально-аналоговая шкала боли

ВАШВ – визуально-аналоговая шкала влечения

ВИЧ- вирус иммунодефицита человека

ГАМК – гамма-аминомасляная кислота

КР – коморбидные расстройства

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

О-ОАС – объективная шкала тяжести опиоидного абстинентного синдрома

ПАВ – психоактивное вещество

ПИН – потребители инъекционных наркотиков

С-ОАС – субъективная шкала тяжести опиоидного абстинентного синдрома

ЦНС – центральная нервная система

ШДМА – шкала депрессии Монтгомери–Асберга

ШОПЭ – шкала оценки побочных эффектов

ШФОАС – шкала Finnegan, объективная шкала тяжести синдрома отмены у новорожденных

ЭЭГ – электроэнцефалография

ВВЕДЕНИЕ

В Российской Федерации продолжается рост злоупотребления ПАВ. Наибольший удельный вес среди лиц, поступающих на лечение в наркологические стационары, занимают больные с зависимостью от опиоидов – 87,8%.¹ Доля ВИЧ-инфицированных среди больных наркоманиями достигает 40%, а потребителей героина среди впервые выявленных ВИЧ-инфицированных составляет 80%.² Установлено, что 32,3% ВИЧ-инфицированных женщин употребляли инъекционные наркотики во время беременности.³

На фоне синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных значительно чаще наблюдаются выкидыши, преждевременные роды, хориоамнионит, плацентарная недостаточность, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, гестоз, маловодие, задержка внутриутробного развития плода (табл. 1, приложение 7).

Число детей, рожденных от женщин, употребляющих в течение беременности наркотики, растет. За период с 2000 года по 2005 год, по данным родильного отделения Санкт-Петербургской городской инфекционной больницы № 30 им. С.П. Боткина, количество принятых родов у ВИЧ-инфицированных наркозависимых женщин увеличилось в 10 раз.⁴

Приблизительно у 75% новорожденных, подвергшихся действию опиатов внутриутробно, развивается неонатальный опиный абстинентный синдром. Отсутствие своевременной пренатальной помощи во время беременности у наркозависимых приводит к повышению смертности новорожденных.⁵ Оказание матерям дородовой наркологической помощи снижает смертность новорожденных.⁶

Терапевтический арсенал, используемый для купирования синдрома отмены, во время беременности ограничен. Многие лекарственные средства, применяемые в настоящее время для лечения опиного абстинентного синдрома, обладают существенными побочными эффектами, которые могут проявляться как со стороны матери, так и со стороны новорожденного.

Зависимость от опиатов и ВИЧ-инфекция взаимно отягощают друг друга. ВИЧ-инфекция у потребителей инъекционных наркотиков часто сопровождается бактериальными инфекциями (риск развития бактериальной

¹ Кошкина Е.А., Киржанова В.В. Особенности распространенности наркологических расстройств в Российской Федерации в 2005 г. // Психиатрия и психофармакология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 19–22.

² Крупицкий Е.М., Звартау Э.Э., Лиознов Д.А. Коморбидность наркологических и инфекционных заболеваний в Санкт-Петербурге и Ленинградской области // Социально значимые болезни в Российской Федерации. – М. – 2006. – С. 286–290.

³ Акатова Н.Ю., Степанова Е.В., Миллер Б. Эффективность мониторинга индикаторов профилактики передачи ВИЧ от матери ребенку // Инфекционные болезни. – 2007. – С. 17.

⁴ Стрелянная Е.В., Жук А.В. Терапия опиного абстинентного синдрома у ВИЧ-инфицированных беременных // Альманах «Инфекционные болезни 2006 г.» // – СПб., 2006. – С. 224.

⁵ Москаленко В.Д. // Вопросы наркологии. – 1991. – № 3. – С. 42–44.

⁶ Микиртумов Б.Е., Кошавцев А.Г., Гречаный С.В. Клиническая психиатрия раннего детского возраста. – СПб, 2001. – С. 256.

пневмонии, особенно вызванный *Streptococcus pneumoniae*, в 4 раза выше у ВИЧ-инфицированных ПИН, чем у неинфицированных потребителей наркотиков). Отмечается высокий риск заболевания туберкулезом, герпетической инфекцией. Часто встречаются поражения ЦНС, психологические и психопатологические нарушения.

Весь комплекс нарушений способствует усугублению аддитивных расстройств, в том числе и абстинентных. При купировании синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных отмечаются следующие особенности:

- Отсутствует возможность использования максимально допустимых дозировок стандартных лекарственных средств, обычно рекомендуемых для купирования синдрома отмены.
- Увеличивается частота и тяжесть побочных эффектов, снижается переносимость психотропных препаратов (в первую очередь нейролептиков) вследствие соматических и нейроорганических расстройств.
- Изменяется клиренс лекарств, что может быть обусловлено снижением функций печени и почек.
- Большинство лекарственных средств (анальгетики, седативные препараты или нейролептики) проникают через плаценту и влияют в той или иной степени на плод.

Стандартные детоксикационные мероприятия, включающие использование нейролептиков, альфа-2-адреноблокаторов, транквилизаторов, не позволяют эффективно купировать болевой синдром и патологическое влечение в структуре синдрома отмены ВИЧ-инфицированных беременных, увеличивая тем самым частоту срывов.

В мировой наркологической практике при лечении абстинентных расстройств у данной категории пациентов применяется метод замещения с последующей контролируемой отменой препаратов, относящихся к группе полных агонистов или к группе парциальных агонист-антагонистов опиоидных рецепторов. Заместительная терапия, как часть пакета дородовой помощи женщинам с опиатной зависимостью, уменьшает количество осложнений беременности, улучшает исход родов и повышает эффективность психосоциального функционирования матери.⁷

В Российской Федерации полные агонисты не могут быть использованы вследствие отсутствия соответствующей медико-правовой базы, но применение некоторых лекарственных средств из группы агонист-антагонистов допустимо.

Целью настоящей работы явилось усовершенствование терапии синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных в предродовой и родовой периоды путем применения синерго-антагониста опиатных рецепторов Буторфанола в сочетании со стандартной терапией.

⁷ Finnegan L.P. Perinatal morbidity and mortality in substance using families: effects and intervention strategies // Bull. Narc. – 1994. – Vol. 46, № 1. – P. 19–43.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Показания. Неосложненный синдром отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных (F11.30), находящихся в предродовом и родовом периодах.

Противопоказания. Абстинентное состояние (синдром отмены) с судорожными припадками (F11.31); синдром отмены, осложненный делирием (F11.42; F11.43; F11.44; F11.46; F11.48; F11.49); синдром отмены сочетания нескольких ПАВ (F19.3); другие психотические расстройства (F11.81), зависимость от метадона; коморбидные психические расстройства, такие как: шизофрения, маниакально-депрессивный психоз, эпилепсия, тяжелые неврологические, сердечно-сосудистые заболевания, туберкулез, нестабильный сахарный диабет, синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).

МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

1. Рекомендуемые к применению лекарственные препараты:

Лекарственные препараты	Номер регистрации	Дата регистрации
Буторфанол	Р № 001327/01-2002	17.04.2002
Диазепам	П № 013910/01-2002	11.04.2002
Клонидин	П-8-242 № 008747	28.12.1998
Тиоприд	П-8-242 № 008727	08.12.1998

2. Анкеты (Приложения 1–5):

- Шкалы субъективной и объективной оценки степени тяжести опиоидного синдрома отмены⁸ (Приложения 1–2);
- Визуально-аналоговая шкала влечения к героину (Приложение 4);
- Визуально-аналоговая шкала боли (Приложение 3);
- Шкала депрессии Монтгомери–Асберга⁹ (Приложение 5).

ФОРМУЛА МЕТОДА

Метод описывает усовершенствованный подход к лечению неосложненного синдрома отмены опиатов/опиоидов (героина) у ВИЧ-инфицированных беременных в предродовой и родовой периоды.

Предлагаемый метод включает в себя:

⁸ Handelsman L., Cochrane K., Aronson M., Noss R., Robinstein K., Konof P. Two new rating Scales for opiate withdrawal // Am.J Drug Alcohol Abuse. – 1987. – Vol. B, № 3. – P. 293–308.

⁹ Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // Br. J. Psychiatry. – 1979. – № 134. – P. 382–389.

- I. Комплексную оценку соматических, инфекционных, наркологических расстройств у ВИЧ-инфицированных беременных с синдромом отмены опиатов/опиоидов (героина).
- II. Основные принципы фармакотерапии синдрома отмены опиатов/опиоидов у ВИЧ-инфицированных беременных с учетом применения препарата буторфанола-тарtrat.

I. КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОМАТИЧЕСКИХ, ИНФЕКЦИОННЫХ, НАРКОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ С СИНДРОМОМ ОТМЕМЫ ОПИАТОВ/ОПИОИДОВ (ГЕРОИНА)

1.1. Анамнестические и социодемографические данные. При сборе анамнеза отмечается информация, касающаяся трудового статуса, образования, развития, перенесенных и сопутствующих заболеваний, семьи и ближайшего окружения, внутрисемейных взаимоотношений, социально-правового статуса.

1.2. Клиническая оценка наркологических расстройств у ВИЧ-инфицированных беременных женщин. Регистрации подлежат характер употребления и способы введения ПАВ, уровень толерантности, наличие передозировок, особенности наркотизации и специфика действия ПАВ. Необходимо выяснить уровень критичности к заболеванию, а также учитывать, что у ВИЧ-инфицированных опиатзависимых беременных женщин нередко отмечается сочетанная зависимость от других ПАВ (алкоголя, марихуаны, кокаина, «экстази», амфетаминов, бензодиазепинов).¹⁰ Важно уметь дифференцировать клинические признаки беременности (симптомы осложнений беременности) от симптомов употребления наркотиков и синдрома отмены (Приложение 7, табл. 2). Обследование должно включать регулярный (не реже одного раза в пять–семь дней) анализ мочи на наличие ПАВ с помощью тест-систем, в которых исследуемая жидкость всасывается поглощающими участками стрип-полоски. При наличии в моче искомого наркотика или его метаболитов они вступают в реакцию со специфическими антителами, образуя комплекс «антиген–антитело». Этот комплекс связывается с антигеном, иммобилизованным в тест-зоне стрип-полосок, и не выявляется, если концентрация определяемых веществ превышает пороговый уровень: 300 нг/мл для опиатов. Положительный результат анализа – наличие одной розовой полосы в контрольной зоне – указывает на то, что в исследуемом образце концентрация наркотиков превышает пороговое значение. Надежность применения иммунохроматографических тест-систем в значительной мере снижается при неконтролируемом сборе

¹⁰ Chasnoff I.J. et al. Screening for substance use in pregnancy: a practical approach for the primary care physician // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2001. – Vol. 184, № 4. – P. 752–758.

образцов, неправильном их хранении (нарушение сроков годности). Положительный результат при тестировании биологических жидкостей не является диагностическим признаком опиатной зависимости.

1.2. Признаки употребления, интоксикации и зависимости от опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных.

1.2.1. Внешние, косвенные признаки: следы от уколов, гематомы по ходу крупных вен в области локтевых сгибов, кистей рук, на стопах, а также в паховой и подмышечной областях; изменения вен после многочисленных инъекций (старые плотные рубцы, «дорожки», «узлы»); следы от ожогов, порезы; множественный кариес и разрушение зубов; кожные покровы сухие, со следами расчесов. Среди личных вещей пациенток могут присутствовать свернутые в трубочку бумажки, маленькие ложечки, капсулы, бутылки, пузырьки.

1.2.2. Признаки интоксикации опиатами у ВИЧ-инфицированных беременных: апатия и седация; нарушение координации; психомоторная заторможенность или расторможенность; нарушения внимания; нарушения суждений; нарушения социального функционирования. Могут присутствовать такие признаки, как: сонливость, смазанная речь, сужение зрачков, угнетение сознания (сопор, кома), зуд (особенно носа).

Примечание. При тяжелой острой интоксикации (передозировке) опиоидами могут наблюдаться: угнетение дыхания (вплоть до его остановки); синюшность кожных покровов; потеря сознания; отсутствие реакции на боль; снижение температуры тела; гипотензия; точечные зрачки.

1.2.3. Критерии зависимости у ВИЧ-инфицированных беременных. Клиническая оценка как зависимости от употребления опиатов, так и всего комплекса нарушений, связанного с употреблением наркотических средств, проводится с помощью единых диагностических критериев по МКБ-10 (WHO, 1992). Диагноз зависимости может быть поставлен при наличии трех или более из числа ниже приведенных признаков, возникавших одновременно на протяжении одного месяца, или если они сохраняются на более короткие периоды, периодически повторяясь в течение 12 месяцев:

- сильное желание или чувство насильственной тяги к приему вещества;
- нарушенная способность контролировать прием вещества: его начало, окончание или дозу, о чем свидетельствуют потребление веществ в больших количествах и на протяжении периода времени большего, чем намеревалось, или безуспешные попытки и постоянное желание сократить или контролировать употребление вещества;
- состояние «физиологической абстиненции», когда прием вещества уменьшается или прекращается, о чем свидетельствует синдром отмены, характерный для этого вещества, или использова-

ние того же (или сходного) вещества с целью облегчения или предупреждения симптомов абстиненции;

- проявление толерантности к эффектам вещества, заключающееся в необходимости повышения дозы для достижения желаемых эффектов, первоначально производимых в результате приема более низких доз, или в том, что хронический прием одной и той же дозы вещества приводит к явно ослабленному эффекту;
- постепенный отказ от других важных альтернативных форм наслаждения и интересов, увеличение времени, которое тратится на деятельность, связанную с получением и приемом вещества и восстановлением от его эффектов;
- устойчивое употребление вещества вопреки ясным доказательствам вредных последствий, о чем свидетельствует хроническое употребление вещества при фактическом или предполагаемом понимании природы и степени вреда.

1.2.4. Клиническая структура и критерии синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных. Абстинентный синдром (синдром отмены) – это синдром физических и (или) психологических нарушений, который развивается после резкого прекращения употребления наркотического вещества или фармакологического блокирования его действия. В структуре абстинентных расстройств у ВИЧ-инфицированных беременных в предродовой и родовой периоды можно выделить следующие группы клинических феноменов:

- альгический синдром: боли носят диффузный и «тянущий, ломящий» характер, локализуются в крупных и мелких суставах, животе, мышцах поясницы и шеи; отмечается высокая потребность в движении, в начале которого боли ослабевают, но затем усиливаются; альгические проявления наиболее выражены через 30–36 часов после последнего приема наркотика;
- соматовегетативные симптомы: как правило, возникают через 8–15 часов после отмены наркотика и проявляются расширением зрачков, обильным гипергидрозом, зевотой, подъемом систолического артериального давления, тахикардией, слезотечением или чиханием, ринореей, тремором, учащением дыхания, периодическими ознобами, абдоминальными спазмами, тошнотой или рвотой;
- диссомнические расстройства: пресомнические нарушения представлены трудностями засыпания; интрасомнические – включают беспокойный, поверхностный, кратковременный сон с частыми пробуждениями, переходящими в бессонницу, что обусловлено недостаточной глубиной сна; постсомнические – проявляются утренней разбитостью и дневной сонливостью;
- психопатоподобные нарушения: при неосложненном синдроме опиатов практически не встречаются делирий, амнестические нарушения, выраженное интеллектуально-мнестическое снижение, судорожный син-

дром. В структуре психопатологических нарушений доминируют расстройства настроения – тревожность, беспокойство, страх перед проявлениями состояния отмены, раздражительность, склонность к дисфорическим реакциям. Аффективная патология характеризуется отсутствием четкой дискретности. В случаях депрессии гипотимия сопровождается в основном анергическими расстройствами, чувством тоски, уныния, безнадежности, ангедонией, явлениями общей слабости и потерей активности. Депрессивные нарушения, развивающиеся в абстинентный период, обычно через 48–72 часа, проходят через 2–3 недели и лишь изредка оказываются стойкими.

- При отмене опиатных наркотиков происходит актуализация влечения к ПАВ, которое может носить как obsessивный, так и compulsивный характер. Obsessивная форма патологического влечения к ПАВ характеризуется наличием навязчивых мыслей о наркотиках, воспоминаниями о переживаниях в состоянии наркотического опьянения, осознаваемым желанием принять наркотик. Протекает на фоне подавленного настроения и раздражительности. Как правило, присутствуют борьба мотивов и элементы критических суждений. Compulsивная форма патологического влечения характеризуется сильным, труднопреодолимым желанием принять ПАВ с целью достижения наркотического эффекта или предупреждения симптомов отмены, невзирая на отрицательные и вредные последствия. Всегда сопровождается внезапным проявлением аффективных симптомов, психомоторным возбуждением, соматовегетативными реакциями.

Выраженность клинических проявлений синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных оценивается с помощью следующих инструментов:

- Субъективная и объективная шкалы оценки степени тяжести опиоидного синдрома отмены (Приложения 1–2);
- Визуально-аналоговая шкала влечения к героину (Приложение 4);
- Визуально аналоговая шкала боли (Приложение 3).

Аффективные колебания настроения оцениваются при помощи шкалы депрессии Монтгомери–Асберга (Приложение 5).

Примечание. Диагностика общего состояния и синдрома отмены опиатов у новорожденных. В структуре синдрома отмены опиатов у новорожденных детей от ВИЧ-инфицированных беременных анализируются такие основные проявления неонатального опиоидного абстинентного синдрома, как крик, нарушения сна, судороги, частое дыхание, вялость сосания, тремор при беспокойстве, подергивание мускулатуры и повышенный рефлекс Моро. Для оценки состояния ребенка и определения тяжести неонатального опиоидного абстинентного синдрома в первые часы после родов применяются: шкала АПГАР, шкала Finnegan – для оценки неонатального синдрома отмены (ШФОАС) (Приложение 6).

1.3. Клиническая оценка соматоневрологических расстройств.

Оценке подлежат общесоматическое состояние и наличие соматической патологии. Регистрируются дисфункции ЖКТ, заболевания печени, почек, кожи, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Проводятся диагностика и оценка инфекционных заболеваний: вирусных гепатитов, туберкулеза, сифилиса, пневмонии, эндокардитов, менингитов и т. д. Регистрируются очаговые и неочаговые поражения головного и спинного мозга. При необходимости рекомендуется использовать инструментальные методы исследования: ЭЭГ, ТКДГ, МРТ.

1.4. Диагностика ВИЧ-инфекции. У ВИЧ-инфицированных наркозависимых беременных определяются следующие показатели: наличие антител к ВИЧ, биохимические показатели, уровень CD4-клеток. Диагноз ВИЧ-инфекции подтверждается обнаружением антител к ВИЧ методом иммуноферментного анализа с использованием отечественных и импортных тест-систем: ДС-ВИРОНОСТИКА-ВИЧ-1+2–Аг/Ат, ДЖЕНСКРИН ПЛЮС АГ/АТ (Genscreen Plus HIV Ag/Ab), ImmunoComb II. Дополнительно диагноз ВИЧ-инфекции может быть подтвержден с помощью обнаружения антител к определенным антигенам ВИЧ методом иммунного блоттинга с применением рекомбинантных полипептидов.

1.5. Оценка акушерского статуса. *Детородная функция женщины:* следует уделить внимание общему количеству беременностей, исходу и течению каждой беременности, количеству живых детей, массе ребенка при каждом родах, мертворождению (смерть плода – антенатально, интранатально, постнатально; на какие сутки; причина смерти). При наличии абортов указать: осложнения, срок, вид (самопроизвольный или искусственный). *Течение настоящей беременности:* регистрации подлежат: данные обследования до беременности, срок возможного зачатия, общая прибавка массы тела за беременность, первое шевеление плода, планировалась ли беременность, на каком фоне наступила беременность (прием лекарственных препаратов, в том числе всех видов контрацепции; заболевания в этот период; наличие профессиональных вредностей).

II. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ СИНДРОМА ОТМЕНЫ ОПИАТОВ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Лечение опиатной наркомании начинается с купирования острой фазы синдрома отмены опиатов. Абстинентный синдром – одно из наиболее тягостных для больных проявлений заболевания, угроза его развития часто является причиной продолжения наркотизации. В основе абстинентных явлений лежит опиоидергическая дисфункция, которая обуславливает нарастание сдвигов в нейромедиаторных системах головного мозга. В первую очередь

это относится к дофаминергической, норадренергической, ГАМК-ергической нейротрансмиссиям.

Применительно к клинической феноменологии абстинентного синдрома можно сказать, что нарушение функционирования опиоидных нейромедиаторных систем лежит в основе болевой симптоматики. Изменения нейротрансмиссии в катехоламиновой системе (норадренергической и дофаминовой) приводят к возникновению соматовегетативных расстройств, актуализации влечения к ПАВ, а также к аффективным и другим психопатоподобным реакциям. Дефицитарность ГАМК-ергического комплекса способствует появлению диссомнических и тревожных расстройств.

Фармакотерапия абстинентных расстройств должна учитывать патогенетические механизмы ее развития и соответствовать следующим принципам.

Комплексность. Лекарственное воздействие должно быть направлено на купирование широкого спектра симптомов, характерных для абстинентного периода, и нормализацию всего комплекса нарушений. Правильно подобранные болеутоляющие, вегетотропные, психотропные средства способствуют редукции проявлений синдрома отмены и влечения к наркотику.

Безопасность и адекватность. Ввиду особого состояния пациенток, а именно – сочетания беременности и ВИЧ-инфекции, препараты должны быть эффективны в малых дозах и обладать минимальным побочным действием. Взаимодействие препаратов не должно вызывать токсических эффектов. Следует избегать необоснованного применения психотропных препаратов, так как лечение психических и поведенческих расстройств вследствие употребления психоактивных веществ в стадии абстиненции сопровождается высокой частотой и серьезным риском развития осложнений. Это объясняется декомпенсацией психофизического состояния, обусловленной острой депривацией опиоидов и наличием коморбидных инфекционных расстройств.

Максимальная индивидуализация. Необходимо учитывать клинко-психологические особенности наркозависимых, им должна быть предоставлена исчерпывающая информация о целях и задачах лечения, соотношении польза/риск данной терапии. Важно получить согласие на лечение, которое необходимо фиксировать в первичной медицинской документации. Должна быть четко определена цель, с которой применяется конкретный лекарственный препарат (симптом-, синдром-мишень). Особое внимание должно быть уделено подбору начальных доз лекарственных препаратов (например, клоидина), так как индивидуальная реакция сильно варьирует.

Своевременность. Начало лечения синдрома отмены должно начинаться не ранее 8 часов и не позднее 15 часов от момента последнего употребления опиатов, до начала развертывания выраженной абстинентной симптоматики, трудно поддающейся купированию и требующей применения лекарственных средств в более высоких дозировках.

Персонал, организация и режим лечения. Состояние отмены опиоидов в предродовой и родовой периоды у ВИЧ-инфицированных беременных

представляет собой ургентное клиническое состояние, требующее стационарного лечения в профильных акушерских отделениях инфекционных больниц, строгого медицинского контроля и взаимодействия таких специалистов, как психиатр-нарколог, акушер-гинеколог, неонатолог. В связи с возможной актуализацией патологического влечения к героину на фоне общего болевого синдрома, начиная с третьих суток терапии рекомендуется усиленное наблюдение за психопатологическими и поведенческими особенностями пациенток. В случаях нарушения режима отделения (употребление ПАВ) лекарственную терапию психотропными средствами следует отменить. Прием лекарственных средств должен проводиться с интервалом не более четырех часов.

Фармакологическое лечение неосложненного синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных должно быть направлено на:

- купирование болевого синдрома;
- коррекцию психопатоподобной симптоматики и нарушений сна;
- купирование соматовегетативных расстройств.

Купирование болевого синдрома

Боль в структуре абстинентных расстройств у ВИЧ-инфицированных беременных является одной из важнейших терапевтических мишеней. Неадекватное обезболивание ведет к повышению риска рецидива наркотизации и способствует возникновению дополнительных осложнений. В наркологической практике для купирования альгической симптоматики используются две основные группы лекарственных препаратов: наркотические и ненаркотические анальгетики.

Ненаркотические анальгетики. Неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ-1) первого типа и селективные (ЦОГ-2 – в периферических тканях, ЦОГ-3 – в ЦНС) – метамизол, индометацин, целекоксиб и др. – не вызывают эйфории и лекарственной зависимости, не обладают снотворным эффектом, не влияют на кашлевой центр. У данной группы препаратов отчетливо проявляются противовоспалительный и жаропонижающий эффекты, которых нет у наркотических анальгетиков. Однако эти препараты по силе анальгетического действия значительно уступают наркотическим болеутоляющим средствам, и даже кратковременный прием ненаркотических анальгетиков может приводить к развитию побочных эффектов, которые в целом встречаются примерно в 25% случаев. Именно поэтому особое внимание привлечено к возможностям применения других, более безопасных, лекарственных средств для лечения боли у ВИЧ-инфицированных беременных.

Наркотические (опиатные) анальгетики. По характеру взаимодействия с опиатными рецепторами все опиоидергические препараты подразделяются следующим образом:

– *Полные агонисты* – проявляют агонизм ко всем видам опиатных рецепторов, каппа-, и сигма, обладают максимальным аффинитетом к мю-1- и

мю-2-рецепторам. Наиболее характерными представителями данной группы являются: природный алкалоид морфин, полусинтетический препарат диацетилморфин («героин») и синтетическое производное метадон. За рубежом метадон используется при заместительной детоксикационной терапии. В настоящее время метадон внесен в Список I – наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации запрещен (Постановление Правительства РФ от 30 июня 1998 г. № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в РФ»).

– *Парциальный агонист мю- и агонист дельта-, каппа-опиатных рецепторов*, пре- и постсинаптических афферентных волокон ноцицептивной системы в головном мозге и ЖКТ, ингибитор обратного нейронального захвата норадреналина и серотонина – трамадол. Препарат разрешен к применению в наркологической практике в РФ.

– *Агонисты-антагонисты* – бупренорфин, буторфанол. Бупренорфин – парциальной агонист мю-опиоидных рецепторов и антагонист каппа-опиоидных рецепторов, в малых дозах оказывает более выраженный антагонистический эффект, а в больших дозах – агонистический. Бупренорфин входит в Список II – наркотических средств и психотропных веществ, оборот которых в Российской Федерации ограничен. Применение бупренорфина и других наркотиков из Списка II у наркологических больных запрещено. Буторфанол обладает слабым аффинитетом в отношении мю-рецепторов (антагонист), выраженным аффинитетом в отношении каппа-рецепторов (вызывает анальгезию) и минимальным – к сигма-рецепторам. Препарат разрешен к применению в наркологической практике в РФ.

Трамадол. Лекарственное средство входит в стандарт лечения абстинентного синдрома опиоидной зависимости, утвержденный МЗ РФ. Препарат в связи с низким сродством к мю-рецепторам обладает анальгетическим эффектом средней силы действия, которая составляет около трети анальгетического потенциала морфина. Показанием к применению препарата являются болевой синдром сильной и средней интенсивности различной этиологии, хроническая боль. Используется в акушерстве для обезболивания. Подобно многим опиоидам, трамадол наряду с обезболивающим действием оказывает умеренное седативное, в больших дозах – эйфоризирующее влияние. Применение данного лекарственного средства ограничивается наркогенным потенциалом и высокой распространенностью его немедицинского употребления больными наркоманией.

Применение антагонистов-агонистов, обладающих как анальгетическим, так и налоксоноподобным действием, в качестве противоабстинентной терапии в настоящее время изучено недостаточно, тем не менее такой вид терапии является перспективным и патогенетически оправданным, так как привыкание и зависимость к данной группе препаратов формируются гораздо медленнее, чем к полным агонистам. Эффективным и безопасным средством, позволяю-

щим купировать проявления симптоматики опиийного абстинентного синдрома у ВИЧ-инфицированных беременных, является буторфанол.

Основные принципы применения буторфанола в комплексной фармакотерапии синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных с учетом побочных действий. Буторфанол (butorphanol-tartrate, Стадол) – синтетическое лекарственное средство фенантренового ряда. Буторфанол обладает выраженным анальгетическим действием, которое в 3–5 раз сильнее, чем у морфина. Обезболивающий эффект наступает через несколько минут после внутривенного введения, в пределах от 10 до 15 минут после внутримышечного введения. Максимальная анальгетическая активность наблюдается через 30–60 минут после внутривенного или внутримышечного введения. Продолжительность анальгетического эффекта варьирует в зависимости от характера болевого синдрома, а также от пути введения. Обычно после внутримышечного и внутривенного введения действие препарата продолжается 3–4 часа, после чего 50% больным требуется повторное введение препарата. Подобно другим смешанным агонист-антагонистам, буторфанол вызывает седацию, незначительно влияет на гладкую мускулатуру. Буторфанол имеет типичный для агонист-антагонистов «потолочный эффект» (ceiling effect), при котором превышение определенной дозы не приводит к усилению анальгетического действия и не углубляет степени угнетения дыхания.¹¹

Препарат обладает способностью проникать через плацентарный барьер, может выделяться с грудным молоком матери. Буторфанол не оказывает отрицательного влияния на плод даже при наличии плацентарной недостаточности и преждевременных родах.

В показаниях лекарственного средства указано, что оно может использоваться для купирования болевых симптомов во время родов и премедикации в качестве дополнительного препарата сбалансированной анестезии.

По данным Ю.П. Сиволапа¹², применение буторфанола позволяет смягчить проявления опиийного абстинентного синдрома, способствует устранению зуда и некоторых других побочных проявлений, вызванных действием агонистов мю-опиатных рецепторов.

Терапию неосложненного синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных буторфанолом оптимально начинать с внутримышечного (в/м) введения 4 мг препарата, желательно в вечернее время. В последующие дни допустимо использовать по 2 мг в/м три раза в день. Буторфанол не следует вводить чаще чем один раз в четыре часа и менее чем за четыре часа до ожидаемого срока родов. Исходная продолжительность применения препарата составляет пять суток.

Форма выпуска. Препарат представляет собой стерильный водный раствор буторфанола тартрата для парентерального введения, предназначенный

¹¹ Hunt C.O., Naulty J.S., Malinow A.M., Datta S., and Ostheimer G.W. Epidural butorphanol-bupivacaine for analgesia during labor and delivery // *Anesthesia & Analgesia*. – 1989. – Vol. 68. – P. 323–327.

¹² Жариков Н.М., Сиволап Ю.П. Фармакотерапия в наркологии. – 2000. – С. 76.

для внутривенных и внутримышечных инъекций. Каждый миллилитр раствора содержит, помимо 1 или 2 мг буторфанола тартрата, также 3,3 мг лимонной кислоты, 6,4 мг цитрата натрия, 6,4 мг хлористого натрия и 0,1 мг бензетония хлорида (только в многодозовом флаконе) в качестве консерванта.

Купирование психопатологических и диссомнических расстройств

Купирование психопатологических нарушений у опиатзависимых больных необходимо проводить с учетом структуры расстройств, особенностей терапевтической или спонтанной трансформации синдромов в процессе лечения, а также сопутствующих заболеваний. В наркологической практике традиционно для купирования психопатологических расстройств используются нейролептики. Одним из главных преимуществ препаратов этого класса является отсутствие тенденции к формированию зависимости при их применении. Недостатком является то, что психопатологические нарушения в период отмены опиатов в различной степени устойчивы к эффектам большинства используемых в клинической практике нейролептических средств. Типичным для больных опишной наркоманией является парадоксальное действие, при котором наращивание дозы лекарства сопровождается не развитием седации, а нарастанием психомоторного возбуждения. Применение нейролептиков в период абстиненции, особенно обладающих выраженными холинолитическими свойствами (в первую очередь хлорпромазина и левомепромазина), способно приводить к развитию делириозных состояний, особенно у больных с коморбидными инфекционными заболеваниями. Наиболее серьезными осложнениями являются: экстрапирамидные нарушения, злокачественный нейролептический синдром (мышечная ригидность, акинезия, мутизм, оглушение, ажитация, повышения температуры до 41 °С, тахикардия, повышение артериального давления).

Учитывая тот факт, что психотические расстройства при неосложненном синдроме отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных в предродовом и родовом периодах практически не встречаются, а доминируют такие нарушения, как страх, раздражительность, психомоторное возбуждение, дисфория, субдепрессивные расстройства, – предпочтительнее применять лекарственные средства из группы атипичных нейролептиков. Эти препараты обладают достаточно широким спектром действия, не вызывают в стандартных терапевтических дозах выраженных экстрапирамидных побочных эффектов и значительно лучше переносятся пациентами. Препаратом выбора из группы типичных/атипичных нейролептиков является тиаприд.

Тиаприд (tiapridi) – лекарственное вещество из группы замещенных бензаминов, обладает минимальным уровнем метаболизма в печени. До 70% введенной дозы выводятся с мочой в неизменном виде. Антипсихотическое действие обусловлено блокадой допаминовых D₂-рецепторов мезолим-

бической или мезокортикальной системы. Оказывает анальгезирующее действие при интероцептивной и экстероцептивной боли. Обладает седативным действием, обусловленным блокадой адренорецепторов ретикулярной формации ствола головного мозга; противорвотным действием, связанным с блокадой допаминовых D₂-рецепторов триггерной зоны рвотного центра; гипотермическим действием, обусловленным блокадой допаминовых рецепторов гипоталамуса. Применение тиаприда способствует купированию таких симптомов абстиненции, как психомоторное возбуждение, раздражительность, тревога, бессонница, боль.

При беременности тиаприд применяют только по абсолютным показаниям в минимальных эффективных дозах. Новорожденным, матери которых при беременности получали тиаприд, рекомендуется провести мониторинг функций ЦНС и ЖКТ. Необходимо помнить о высокой вероятности возникновения токсических реакций при взаимодействии тиаприда и фуросемида.

Лечение тиапридом ВИЧ-инфицированных беременных проводится с первого дня синдрома отмены по следующей схеме: суточная дозировка препарата в первые сутки лечения составляет не более 900 мг per os, затем в течение последующих дней терапии доза снижается до 500 мг в сутки, разделенная на 3–4 приема.

Примечание. Уменьшение или полное избавление больной от аффективной симптоматики депрессивного круга достигается за счет комплексного использования рекомендуемых препаратов. Субдепрессивные и депрессивные расстройства, развивающиеся в абстинентный период, редко бывают резистентны к стандартной терапии и обычно проходят через 1–3 недели. В связи с определенной диссоциацией между средней продолжительностью острых абстинентных состояний и темпами развития клинических эффектов антидепрессантов (14–21 день), назначение этих препаратов вряд ли можно считать целесообразным. Нежелательным в абстинентный период является использование классической триады трициклических антидепрессантов (амитриптилин, имипрамин, кломипрамин) в связи с выраженным холинолитическим действием этих лекарств, а передозировка ими крайне опасна из-за возможности развития побочных явлений (коллапс, аритмии, судорожный синдром). Применение антидепрессантов при абстинентных состояниях оправдано в тех клинических случаях, когда в анамнезе есть указания на депрессивные состояния эндогенного характера. Слишком долгое сохранение симптомов (более двух недель) в постабстинентный период на этапе становления и стабилизации ремиссии может означать начало депрессивного эпизода. В этом случае рекомендуется терапия антидепрессантами.

Купирование диссомнических и тревожных расстройств

Купирование стойких диссомнических расстройств, тревоги на высоте синдрома отмены опиатов затруднено без использования транквилизаторов.

Однако применение препаратов этой категории необходимо ограничивать в связи с быстро формирующейся толерантностью к их клиническим эффектам, а также в связи с тенденцией к столь же быстрому развитию вторичной физической зависимости от них. У ВИЧ-инфицированных беременных допускается использование диазепама, который, в отличие от других транквилизаторов, не противопоказан для использования во время беременности в предродовой и родовой периоды.

Диазепам (diazepam) – производное бензодиазепаина. Оказывает анксиолитическое, седативное, противосудорожное, центральное миорелаксирующее действие. Механизм действия связан с усилением тормозного влияния ГАМК в ЦНС. Диазепам эффективно устраняет эмоциональное напряжение, тревогу, подавляет фобические переживания, оказывает вегетостабилизирующее и снотворное действие. Препарат усиливает действие депрессантов ЦНС, в том числе нейролептиков, снотворных средств, наркотических анальгетиков, средств для наркоза. Прием диазепама может сопровождаться некоторым эйфоризирующим действием.

В лечении синдрома отмены опиатов препарат может использоваться при всех состояниях, сопровождающихся тревогой, ажитацией, бессонницей, повышенной пароксизмальной готовностью. Применение диазепама уменьшает вероятность развития экстрапирамидных нарушений, вызванных приемом нейролептиков. При заболеваниях легких и нарушении функций сердечно-сосудистой системы препарат необходимо применять с осторожностью. Патология печени и почек может обуславливать замедленную элиминацию диазепама, что создает предпосылки для кумуляции препарата. Диазепам ВИЧ-инфицированным беременным назначается с первого дня терапии, и прием продолжается в течение пяти последующих дней. Суточная дозировка препарата составляет от 25 мг до 30 мг, разделена на 4–5 приемов.

Примечание. В случае длительно протекающих диссомнических расстройств в послеродовой период, а также с целью замены бензодиазепинов необходимо использовать снотворные средства, обладающие следующими свойствами: препараты должны оказывать быстрый эффект; быть эффективными и безопасными; обеспечивать оптимальную длительность сна; не вызывать угнетения дыхания, нарушений памяти и других побочных эффектов; не вызывать привыкания, физической и психической зависимости. В наибольшей степени подобным критериям соответствуют производные имидазопиридинов (золпидем) и циклопирролонов (зопиклон).

Важно отметить, что, даже если присутствует субъективная неудовлетворенность длительностью сна, при объективно зарегистрированных шести и более часов сна назначение снотворных препаратов представляется нецелесообразным. Длительность назначения снотворных препаратов не должна превышать 10–14 дней. Пациенткам с осложненным соматоневрологическим и инфекционным статусом следует назначать половинную суточную дозировку, а также учитывать их возможное взаимодействие с другими лекарствами.

Купирование соматовегетативных расстройств

Для коррекции соматовегетативных расстройств синдрома отмены опиатов применяют агонисты центральных альфа-2-адренергических рецепторов (клонидин, гуанфацин). Эти препараты хорошо переносятся и эффективно снимают такие проявления абстиненции, как тахикардию, подъем артериального давления, озноб, общий гипергидроз, обладают умеренным седативным и вегетостабилизирующим влиянием. В наркологической практике для редукации соматовегетативных расстройств в настоящее время широко применяется клонидин, который потенцирует седативные эффекты других депрессантов ЦНС: нейролептиков, препаратов снотворно-седативной группы. Клинические наблюдения выявляют толерантность больных опишной наркоманией к гемодинамическому действию клонидина. Наличие перечисленных свойств позволяет считать применение клонидина патогенетически обоснованным компонентом комплексного лечения синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных в предродовой и родовой периоды.

Клонидин (clonidine) – производное имидазола, является селективным альфа-2-адреномиметиком. Посредством стимуляции альфа-2-адреноренорецепторов он снижает симпатическую гиперстимуляцию, присущую опиатному синдрому отмены. Клонидин обладает выраженной эффективностью в отношении соматовегетативных расстройств (купирует тошноту, рвоту, диарею), устраняет диссомнию, снижает чувство тревоги, агитацию, мышечные боли, не вызывает привыкания.

Терапию клонидином у ВИЧ-инфицированных беременных начинают с первого дня развития синдрома отмены и продолжают в течение 5 дней, постепенно уменьшая дозировку и кратность. Рекомендуемая суточная доза препарата не должна превышать 0,6–0,9 мг per os; разделена на 4–5 приемов. Дозировка клонидина в 1-й день лечения составляет 0,6 мг в сутки, на 2-й день дозу следует уменьшать до 0,525 мг в сутки, к 3-му дню дозировка не должна превышать 0,45 мг в сутки. На 4-й и 5-й дни лечения оптимальная суточная доза клонидина должна составлять 0,3 мг и 0,225 мг соответственно. Гипотензивный эффект препарата требует мониторинга кровяного давления в течение двух часов после его приема. Если на момент приема следующей дозы кровяное давление ниже 90/60 мм рт. ст., то прием лекарственного средства следует отложить до его восстановления.

Примечание. Полная схема стандартной фармакотерапии синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных в предродовой и родовой периоды, с применением буторфанола-тарtrate, представлена в Приложении 8 (табл. 3).

ОСЛОЖНЕНИЯ ФАРМАКОТЕРАПИИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ НАРКОЗАВИСИМЫХ БЕРЕМЕННЫХ

Купирование синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных наркозависимых беременных сопровождается серьезным риском развития осложнений фармакотерапии. Риск развития осложнений наиболее высок при наличии тяжелых сопутствующих соматических и инфекционных расстройств. **Применение буторфанола может сопровождаться побочными явлениями:** сонливостью, головокружением, тошнотой, головной болью, необычными сновидениями, сухостью во рту, тахикардией, колебаниями артериального давления. Превышение рекомендуемых терапевтических дозировок препарата в сочетании с другими депрессантами ЦНС может приводить к передозировке, основными симптомами которой являются: сердечно-сосудистая недостаточность, угнетение дыхания и сознания (вплоть до комы). Специфическим антидотом в случае передозировки опиатами является высокоактивный антагонист опиатных рецепторов налоксон, который эффективно препятствует респираторному угнетению. Период полувыведения налоксона меньше, чем у большинства опиоидов. Поэтому пациенты нуждаются в продолжительном наблюдении и, возможно, во введении дополнительной дозы после того, как они уже пришли в сознание. Необходимо помнить, что в случае превышения доз опиатов необходим непрерывный мониторинг состояния пациентов с регулярной оценкой легочной вентиляции, системной гемодинамики, температуры тела.

При использовании тиаприда возможно выраженное снотворно-седативное действие, крайне редко встречаются такие негативные явления, как экстрапирамидные нарушения, злокачественный нейролептический синдром, психоз.

Среди побочных эффектов клонидина могут отмечаться «ортостатическая гипотония» (связанная с блокадой альфа-1-адренорецепторов), лекарственный гепатит, аллергические реакции. Возможны сухость во рту, выраженная седация.

В ходе лечения диазепамом могут встречаться такие явления, как быстрая утомляемость, сонливость, головокружение. Антихолинергическое действие препарата может вызвать сухость во рту, нарушение зрения, мидриаз, расстройство мочеиспускания, запор. Симптомы передозировки диазепамом: выраженная сонливость, нарушение мышления, слабость, тремор, угнетение дыхания (одышка или затрудненное дыхание), замедление сердцебиения, подавление двигательных и психических реакций вплоть до их исчезновения, кома. Специфическим антидотом при передозировке диазепама является препарат флумазенил.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА

Эффективность комплексной терапии синдрома отмены была апробирована в ходе слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования у 100 ВИЧ-инфицированных беременных. Перед включением в исследование все пациентки подписывали информированное согласие. У всех пациенток были диагностированы зависимость от героина и сформированный абстинентный синдром по критериям МКБ-10. Диагноз ВИЧ-инфекции был подтвержден лабораторно. Методом случайной выборки всех больных разделили на две группы. В основной группе 48 пациенток получали буторфанол (6 мг/сут внутримышечно), в контрольной группе 52 пациентки вместо буторфанолола получали внутримышечно плацебо (физиологический раствор). Пациентки обеих групп получали стандартный курс психотерапии и консультирования. Клиническая оценка состояния ВИЧ-инфицированных беременных проводилась ежедневно во время лечения в течение первых пяти дней абстинентного синдрома. В обеих группах в первые сутки после родов были исследованы 100 новорожденных. Схема и сроки обследования представлены в табл. 4 (Приложение 7).

Статистический анализ данных осуществляли с помощью статистического пакета SPSS. Для многократно оцениваемых (континуальных) переменных применялись алгоритмы дисперсионного анализа (ANOVA). Двухфакторный дисперсионный анализ выполнялся с фактором группы и фактором времени (день лечения) в качестве независимых параметров, данными клинических и психометрических исследований в качестве зависимых переменных. Тест Tukey использовался для проведения *post hoc* сравнений между группами. Различия между группами рассматривались как статистически значимые при $p < 0,05$. Также были использованы результаты непараметрического анализа альтернативных данных по χ^2 .

Результаты исследования. Средний возраст пациенток составил $24 \pm 3,7$ года, варьируя в диапазоне от 16 до 34 лет. Средний стаж систематического употребления ПАВ составил $5,5 \pm 2,9$ года. Все больные употребляли героин внутривенно. Кратность инъекций составляла от 1 до 4 раз в сутки. Суточное количество вводимого героина находилось в диапазоне 0,75–6,0 г (в среднем $1,65 \pm 1,2$ г). В исследуемых группах на ранних сроках беременности употребление алкоголя было эпизодическим. Достоверных различий между группами пациенток по возрасту, длительности наркотизации, возрасту начала употребления героина, а также по количеству беременностей и родов зарегистрировано не было. Демографические характеристики больных предоставлены в табл. 5 (Приложение 7).

В результате исследования было установлено, что изначально повышенные показатели тяжести ОАС по шкалам С-ОАС и О-ОАС, влечения к наркотику, болевого синдрома, выраженности депрессии постепенно уменьшались в течение 5 дней в обеих группах (табл. 6, Приложение 7). Следует отметить,

что в группе с буторфанолом снижение было более значимым и быстрым, с достоверными различиями между группами с 1-го по 5-й дни терапии.

Данные свидетельствуют о том, что в основной группе достоверных изменений объективных показателей степени тяжести опийного синдрома отмены (О-ОАС) на протяжении первых трех дней не было (табл. 6, Приложение 7). Начиная с 4-го дня лечения в основной группе показатели выраженности О-ОАС были достоверно меньшими по сравнению с исходными. В контрольной группе значения исследуемых параметров оставались значимо выше исходных в 1-й и 2-й дни лечения. С 3-го по 5-й день лечения в этой группе наблюдалось снижение показателя выраженности О-ОАС, который, однако, не отличался достоверно от исходных значений.

Показатели субъективной тяжести опийного синдрома отмены (С-ОАС) в основной группе достоверно снижались с 1-го дня лечения (табл. 6, Приложение 7). В течение всего периода показатели по шкале С-ОАС были достоверно меньшими по сравнению с исходными значениями. В контрольной группе достоверных изменений в показателях С-ОАС с 1-го по 3-й день не отмечалось. Только к 4-му и 5-му дню лечения в контрольной группе показатели по шкале С-ОАС были статистически достоверно ниже исходных.

Следует отметить, что интенсивность влечения к героину, оцениваемая при помощи визуально-аналоговой шкалы, в основной группе достоверно уменьшалась со 2-го по 5-й дни лечения, и в конце исследования данные показатели были почти в 8 раз ниже исходных значений (табл. 6, Приложение 7). При использовании стандартной терапии статистически значимого снижения интенсивности влечения к героину за весь период лечения не было. Наблюдалось достоверное увеличение данного показателя с 1-го по 3-й день исследования с последующим снижением к концу курса лечения. К 5-му дню в группе больных, получающих стандартную терапию в сочетании с плацебо, патологическое влечение к героину было близко к исходному уровню.

В обеих группах отмечались разнонаправленные достоверные изменения данных показателей болевых проявлений по отношению к исходным значениям на протяжении пяти дней лечения. Следует отметить, что в основной группе показатели болевого синдрома достоверно уменьшались с 1-го по 5-й день лечения, в то время как в контрольной группе наблюдалось статистически значимое повышение проявлений болевого синдрома с последующим снижением к 4–5-му дню (табл. 6, Приложение 7). Однако достоверных различий между первым и последним днем исследования по данному показателю в контрольной группе зарегистрировано не было. Важно отметить, что на 3-й день лечения в контрольной группе степень выраженности болевого синдрома была почти в 4 раза выше по сравнению с основной группой.

Полученные данные указывают на то, что в основной группе начиная с 1-го дня терапии отмечалось достоверно значимое снижение показателей депрессии по отношению к исходным данным по шкале Монтгомери–Асберга (табл. 6, Приложение 7), то есть в группе, где лечение проводилось с бутор-

фанолом, проявления депрессии достоверно уменьшались на протяжении всего периода лечения. В контрольной группе уровень выраженности депрессии достоверно не отличался к концу терапии от исходных значений, а в период с 1-го по 3-й день лечения степень выраженности депрессивных расстройств была достоверно повышенной.

Пациентки обеих групп обращались к медицинскому персоналу с просьбой назначить дополнительные лекарственные средства. Однако в основной группе количество подобных обращений и число выбывших из исследования было сравнительно меньшим, чем в контрольной группе. Несмотря на то что исследование проводилось в условиях акушеро-гинекологического стационара, некоторые пациентки вопреки рекомендации врачей возобновляли систематическое употребление героина и отказывались от дальнейшего лечения. В группе пациенток, получающих буторфанол, было достоверно меньше случаев самовольных уходов с отделения на короткое время, употребления наркотиков и отказов от терапии, в сравнении с контрольной группой. Так, к 5-му дню в основной группе осталась 41 из 48 пациенток (85,4%), тогда как в контрольной группе исследование завершила 31 из 52 пациенток (60%, $p < 0,05$) (табл. 7, Приложение 7).

Побочные эффекты. Достоверных различий между основной и контрольной группами по частоте побочных эффектов не отмечалось. Наиболее частыми побочными явлениями в основной группе были повышенная потливость (27%), тошнота (21%), раздражительность (18%), дискомфорт в эпигастральной области (7%). У двух пациенток наблюдалась кожная аллергическая реакция, которая исчезла после назначения десенсибилизирующей терапии. В контрольной группе отмечались сходные побочные эффекты.

Примечание. Эффект применения метода на новорожденных. В первые сутки после родов в группе буторфанолола Н-ОАС (по шкале Finnegan) имел в основном легкую степень выраженности, в то время как в контрольной группе наблюдалось достоверно большее число новорожденных с тяжелой степенью ОАС. Кроме того, в контрольной группе большинство признаков неонатального опиоидного абстинентного синдрома появлялось в первые сутки после родов, а у новорожденных из основной группы они развивались позже, в среднем на 2–3-й день, и были менее выражены (табл. 8, Приложение 7).

В результате проведенного исследования было установлено, что в первые сутки у новорожденных контрольной группы отмечается достоверно большая выраженность таких основных проявлений Н-ОАС, как крик, нарушения сна, судороги, частое дыхание, вялость сосания, тремор при беспокойстве, подергивание мускулатуры и повышенный рефлекс Моро. Суммарный балл Н-ОАС по шкале Finnegan в группе с буторфанолом в первые сутки был достоверно меньшим по сравнению с группой плацебо (табл. 9, Приложение 7).

Для купирования неонатального ОАС использовались анальгетики, седативные и противосудорожные средства. Основным лекарственным средством для купирования судорожного синдрома у новорожденных являлся фено-

барбитал. В основной группе лечение неонатального ОАС было эффективным при использовании только фенobarбитала с базовой терапией, а в контрольной группе 40 новорожденным требовалось дополнительно еще и парентеральное введение диазепама в дозировке 0,1 мл на кг веса. Кроме того, суточная дозировка фенobarбитала в основной группе новорожденных была достоверно меньшей по сравнению с контрольной группой (табл. 10, Приложение 7).

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Субъективная шкала оценки степени тяжести опиоидного синдрома отмены

Пациент _____ Дата _____ № исследования _____

Инструкция: Прочитайте внимательно каждое из приведенных ниже предложений и зачеркните соответствующую цифру справа в зависимости от того, КАК ВЫ ЧУВСТВУЕТЕ СЕБЯ В ДАННЫЙ МОМЕНТ. Над вопросами долго не задумывайтесь, поскольку неправильных или правильных ответов нет.

Вопросы	Вовсе нет	Слабо	Умеренно	Сильно	Очень сильно
1. Я чувствую тревогу	1	2	3	4	5
2. У меня зевота	1	2	3	4	5
3. У меня потливость	1	2	3	4	5
4. У меня слезятся глаза	1	2	3	4	5
5. У меня насморк	1	2	3	4	5
6. У меня «гусиная кожа»	1	2	3	4	5
7. Меня «трясет», лихорадит (озноб)	1	2	3	4	5
8. У меня бывают приливы жара	1	2	3	4	5
9. У меня бывают приливы холода	1	2	3	4	5
10. У меня боли в костях и мышцах	1	2	3	4	5
11. Я чувствую неусидчивость, беспокойство	1	2	3	4	5
12. Я чувствую тошноту	1	2	3	4	5
13. У меня чувство, что вот-вот вырвет	1	2	3	4	5
14. У меня дергаются мышцы, сводит мышцы	1	2	3	4	5
15. У меня спазмы в желудке	1	2	3	4	5
16. Я чувствую простреливающие боли	1	2	3	4	5

*Подсчет баллов по шкалам производится путем сложения всех значений по каждому вопросу

**Клиническая шкала объективной оценки степени тяжести
опийного синдрома отмены**

Пациент _____ Дата _____ № исследования _____

Вопросы

+/-

1. Зевота (частота–число зеваний за период наблюдения: достаточно одного и более для «+»)
2. Ринорея (частота–число шмыганий носом за период наблюдения: достаточно трех и более для «+»)
3. Пилоэрекция («гусиная кожа» на руках)
4. Перспирация (потоотделение)
5. Лакримация
6. Мидриаз
7. Тремор (рук)
8. Приливы тепла и холода (дрожание или меры для согревания)
9. Беспокойство (частота смены позы)
10. Рвота
11. Подергивание и судороги мышц
12. Необычные судороги и спазмы (спазмы в желудке)
13. Тревога (ранжируется от средней до выраженной)*

**Средняя тревога*: мелкоразмашистый тремор рук, беспокойство, суетливость, тремор рук, потливость, заметная напряженность. *Выраженная тревога*: степень напряженности такова, что препятствует нормальному общению. Например, у больного может наблюдаться постоянная суетливость, он не может долго сидеть на одном месте или у него учащается дыхание, тревога сопровождается появлением соматических и поведенческих реакций, таких как ослабление концентрации внимания, сердцебиение, нарушения сна, приступы паники

Приложение 3

Визуальная шкала оценки болевого синдрома

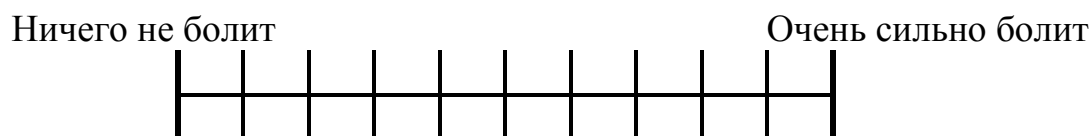
Ф.И.О. _____

Дата _____

Время _____

№ пациента _____

Инструкция: На данном отрезке штрихом отметьте степень боли в данный момент



Приложение 4

Визуальная шкала оценки влечения к наркотику

Ф.И.О. _____

Дата _____

Время _____

№ пациента _____

Инструкция: На данном отрезке штрихом отметьте силу Вашего влечения к наркотику в данный момент



Шкала Монгомери–Асберга для оценки депрессии (MADRS)

<p>1. Объективные (видимые) признаки подавленности Проявления угнетенности, уныния, отчаяния (более выраженные, чем при обычном снижении настроения) в речи, мимике и позе. Оцениваются в соответствии с глубиной снижения настроения и невозможностью улучшения настроения 0 = отсутствие 1 = 2 = выглядит подавленным, но настроение легко улучшается 3 = 4 = выглядит подавленным и несчастным большую часть времени 5 = 6 = выглядит крайне подавленным и угнетенным все время</p>	<p>6. Нарушение концентрации внимания Трудности собраться с мыслями вплоть до утраты способности сконцентрироваться. Оценивается в соответствии с интенсивностью, частотой и степенью утраты способности концентрировать внимание 0 = нет нарушений концентрации 1 = 2 = эпизодически трудно собраться с мыслями 3 = 4 = затруднение концентрации и длительного сосредоточения со снижением способности читать или поддерживать разговор 5 = 6 = утрата способности читать или участвовать в разговоре без значительных усилий</p>
--	--

<p>2. Субъективные признаки подавленности</p> <p>Сообщение пациента о депрессивном настроении независимо от того, насколько оно проявляется внешними признаками. Включает упадок духа, угнетенность или чувство беспомощности и безнадежности. Оценивается в соответствии с интенсивностью, продолжительностью и степенью того, насколько, по описанию пациента, сниженное настроения связано с внешними событиями</p> <p>0 = эпизодическая подавленность, связанная с внешними обстоятельствами</p> <p>1 =</p> <p>2 = печальное или подавленное настроение, легко поддающееся улучшению</p> <p>3 =</p> <p>4 = глубокое чувство угнетенности и уныния; настроение еще подвержено влиянию внешних событий</p> <p>5 =</p> <p>6 = постоянное и неизменное чувство подавленности, отчаянности или угнетенности</p>	<p>7. Апатия</p> <p>Затруднения начать какую-либо деятельность или замедленность начала и выполнения повседневной деятельности</p> <p>0 = отсутствие</p> <p>1 =</p> <p>2 = затруднение начать какую-либо деятельность</p> <p>3 =</p> <p>4 = затруднения начать простую повседневную деятельность, выполнение которой требует дополнительных усилий</p> <p>5 =</p> <p>6 = полная апатия; неспособность выполнить что-либо без посторонней помощи</p>
--	---

<p>3. Внутреннее напряжение Чувство болезненного дискомфорта, смятения, раздражения, психического напряжения, доходящего до паники, сильного страха или душевной боли 0 = спокойное состояние, только чувство внутреннего напряжения 1 = 2 = эпизодическое чувство раздражения или болезненного дискомфорта 3 = 4 = постоянное чувство внутреннего напряжения, периодическая паника, преодолеваемая больным с большим трудом 5 = 6 = неослабевающий крайне выраженный страх или душевная боль; непреодолимая паника</p>	<p>8. Утрата способности чувствовать Субъективное ощущение снижения интереса к окружающему ли деятельности, обычно доставляющим удовольствие. Снижение способности адекватно эмоционально реагировать на внешние события или людей 0 = нормальный интерес к окружающему и людям 1 = 2 = снижение способности получать удовольствие от того, что обычно интересно 3 = 4 = утрата интереса к окружающему, утрата чувств к друзьям и знакомым 5 = 6 = ощущение эмоционального паралича, утраты способности испытывать гнев, печаль или удовольствие, полной или даже болезненной утраты чувств к близким или друзьям</p>
<p>4. Недостаточный сон Уменьшение продолжительности или глубины сна в сравнении с привычными для пациента характеристиками сна 0 = обычный сон 1 = 2 = незначительно затрудненное засыпание или несколько укороченный, прерывистый или поверхностный сон 3 = 4 = укороченный сон, не менее 2 часов 5 = 6 = менее 2-3 часов сна</p>	<p>9. Пессимистические мысли Идеи собственной вины, малоценности, самоуничужения, греховности или раскаяния 0 = отсутствие пессимистических мыслей 1 = 2 = эпизодические идеи неудачливости в жизни, самоуничужения или малоценности 3 = 4 = постоянное самообвинение или конкретные, но еще рациональные, идеи виновности или греховности; нарастающая пессимистическая оценка будущего 5 = 6 = бредовые идеи полного краха, раскаяния или неискупимого греха; абсурдное и непоколебимое самообвинение</p>

<p>5. Снижение аппетита Утрата аппетита. Оценивается в соответствии со степенью утраты желаний поесть или усилий заставить себя принять пищу</p> <p>0 = нормальный или повышенный аппетит</p> <p>1 =</p> <p>2 = несколько сниженный аппетит</p> <p>3 =</p> <p>4 = отсутствие аппетита; пища не имеет вкуса</p> <p>5 =</p> <p>6 = необходимость принуждения для приема пищи</p>	<p>10. Суицидальные мысли Чувство, что жить больше не стоит, что естественная смерть – желаемый исход; суицидальные мысли и приготовления к самоубийству</p> <p>0 = жизнь приносит удовольствие или воспринимается такой, какая она есть</p> <p>1 =</p> <p>2 = усталость от жизни; эпизодические мысли о самоубийстве</p> <p>3 =</p> <p>4 = возможно лучше умереть; суицидальные мысли становятся привычными, а самоубийство рассматривается как возможный способ решения проблем при отсутствии конкретных суицидальных планов или намерений</p> <p>5 =</p> <p>6 = конкретное планирование совершения самоубийства при первой возможности, активные приготовления к самоубийству</p>
--	---

Общий балл по Шкале: _____ (подсчет баллов производится путем сложения всех значений по каждому пункту). Оценка симптомов депрессии по шкале Монгомери–Асберга проводилась до начала лечения, а также в последующие пять дней терапии. Оценивались 10 показателей, отражающих выраженность депрессии и эффективность терапии. Каждый пункт шкалы оценивается от 0 до 6 в соответствии с нарастанием тяжести симптома. При интерпретации результатов клинически выраженная депрессия констатировалась, если суммарный балл был выше 15. Эффективность терапии считалась удовлетворительной, если к моменту окончания лечения суммарный балл снижался как минимум на 50% от начального показателя.

Шкала Finnegan – для оценки неонатального синдрома отмены

	СИМПТОМ	ОЦЕНКА
СИМПТОМЫ РАЗДРАЖЕНИЯ ЦНС	Чрезмерный звонкий (или другой) крик	2
	Постоянный звонкий (или другой) крик	3
	Сон < 1 часа после кормления	3
	Сон < 2 часов после кормления	2
	Сон < 3 часов после кормления	1
	Гиперактивный рефлекс Моро	2
	Значительно повышенный рефлекс Моро	3
	Небольшой тремор при беспокойстве	1
	Заметный или значительный тремор при беспокойстве	2
	Небольшой тремор в покое	3
	Заметный или значительный тремор в покое	4
МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ДЫХАТЕЛЬНЫЕ НАРУШЕНИЯ	Потливость	1
	Лихорадка (37,2–38,2)	1
	Лихорадка (38,4 и выше)	2
	Мраморность	1
	Заложенность носа	1
	Чихание (более 3–4 раз за интервал)	1
	Раздувание крыльев носа	2
	ЧД > 60/мин.	1
	ЧД < 60/мин и втяжение уступчивых мест	2
	НАРУШЕНИЯ ЖКТ	Навязчивое сосание
Плохой аппетит		2
Срыгивания		2
Обильная рвота		3
Частый стул		2
Водянистый стул	3	

Оценка степени выраженности нарушений абстинентных расстройств: легкая форма синдрома 6–13 баллов, среднетяжелая форма 13–16, тяжелая форма 17 и более баллов.

Таблица 1. Осложнения, связанные с употреблением опиатов ВИЧ-инфицированными беременными женщинами*

- I. Осложнения беременности, связанные с опиатной зависимостью
- Токсикоз беременных/преэклампсия
 - Амниотическая жидкость мекониевой окраски
 - Замедление внутриутробного роста
 - Преждевременные роды
- II. Осложнения, вызванные резким прекращением употребления опиатов
- Отторжение плаценты
 - Самопроизвольный аборт
 - Преждевременные роды
 - Попадание мекония в пищеварительную систему плода
- III. Перинатальные физиологические
- А) *Употребление опиатов в малых дозах:*
- Возбуждение ЦНС
 - Повышение мышечной и глазодвигательной активности
 - Продолжительные дыхательные движения
 - Повышенная частота сердечных сокращений
 - Сниженный рН и избыток оснований у плода
- Б) *Употребление опиатов в больших дозах*
- Угнетение ЦНС
 - Угнетение двигательной активности
 - Угнетение дыхательной активности
 - Угнетение глазодвигательной активности
- IV. Перинатальные анатомические и патопсихологические последствия
- Микроцефалия
 - Малый размер плода для соответствующего гестационного возраста
 - Малый вес младенцев при рождении
 - Частые случаи синдрома смертности среди новорожденных
 - Высокая заболеваемость и смертность среди новорожденных
 - Респираторный дистресс-синдром у недоношенных новорожденных
 - Повышенная частота ягодичного предлежания плода.

* Dattel B. Substance abuse in pregnancy // Seminars in Perinatology. – 1990. – Vol. 14, №2. – P. 179–187.

**Таблица 2. Симптомы абстинентного синдрома
у беременных женщин в зависимости
от вида употребляемого психоактивного вещества***

Вещество	Признаки/симптомы
Алкоголь	Возбуждение, тремор, нарушения сна, тахикардия, повышение артериального давления, тошнота, мидриаз, судорожные припадки
Каннабиноиды	Беспокойство, раздражительность, умеренное возбуждение, бессонница, тошнота, спазмы
Табак	Раздражительность, беспокойство, нарушение концентрации внимания, трудности при выполнении заданий, тревога, чувство голода, прибавка в весе, нарушения сна, тяга к курению, сонливость
Транквилизаторы и снотворные	Тремор, бессонница, учащенное моргание, возбуждение, интоксикационный психоз, судорожные припадки, тревога, беспокойство, мышечные спазмы, нарушения сна, повышение артериального давления, лихорадка, потеря аппетита
Психостимуляторы:	Боль в мышцах, боль в животе, чувство голода, длительный сон, суицидальные мысли, брадикардия, тяга к препарату, депрессия
*Источники: адаптировано из Rayburn & Bogenschutz, 2004 (45. Rayburn WF, Bogenschutz MP. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> , 2004, 191(6): 1885–1897).	

Таблица 3. Схема стандартной фармакотерапии синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных в предродовой и родовой периоды с применением препарата Бупрофанол

День и время терапии		Название препарата и способ введения			
		Тиоприд (таб.)	Диазепам (таб.)	Клонидин (таб.)	Бупрофанол (в/м)
1 день	8.00	100 мг	5 мг	0,075 мг	–
	12.00	200 мг	5 мг	0,075 мг	2 мг
	16.00	200 мг	5 мг	0,15 мг	–
	20.00	200 мг	5 мг	0,15 мг	–
	24.00	200 мг	5 мг	0,15 мг	4 мг
В сутки		900 мг	25 мг	0,6 мг	6 мг
2 день	8.00	–	–	–	–
	12.00	100 мг	5 мг	0,075 мг	2 мг
	16.00	100 мг	5 мг	0,15 мг	–
	20.00	100 мг	5 мг	0,15 мг	2 мг
	24.00	200 мг	10 мг	0,15 мг	2 мг
В сутки		500 мг	25 мг	0,525 мг	6 мг
3 день	8.00	–	–	–	2 мг
	12.00	100 мг	5 мг	–	–
	16.00	100 мг	5 мг	0,15 мг	2 мг
	20.00	100 мг	10 мг	0,15 мг	–
	24.00	200 мг	10 мг	0,15 мг	2 мг
В сутки		500 мг	30 мг	0,45 мг	6 мг
4 день	8.00	–	–	–	2 мг
	12.00	100 мг	5 мг	–	–
	16.00	100 мг	5 мг	–	2 мг
	20.00	100 мг	10 мг	0,15 мг	–
	24.00	200 мг	10 мг	0,15 мг	2 мг
В сутки		500 мг	30 мг	0,3 мг	6 мг
5 день	8.00	–	–	–	2 мг
	12.00	100 мг	5 мг	–	–
	16.00	100 мг	5 мг	–	2 мг
	20.00	100 мг	5 мг	0,075 мг	–
	24.00	200 мг	10 мг	0,15 мг	2 мг
В сутки		500 мг	25 мг	0,225 мг	6 мг

**Таблица 4. Схема исследования
по эффективности применения препарата Буторфанол
в комплексной терапии синдрома отмены
у ВИЧ-инфицированных беременных**

	Временные точки оценки			
	Скри- нинг	Начало ис- следования	Дни	
			1–5	После ро- дов
Подтверждение зависимости (МКБ-10)	+			
Анализ мочи на наркотики	+			
Анкета анамнестических данных (ААД)		+	+	
Визуально-аналоговая шкала влечения (ВАШВ)		+	+	
Визуально-аналоговая шкала боли (ВАШБ)		+	+	
Шкала депрессии Монтгомери-Айсберга (ШДМА)		+	+	
Шкала оценки побочных эффектов (ШОПЭ)		+	+	
Субъективная шкала тяжести ОАС (С-ОАС)		+	+	
Объективная шкала тяжести ОАС (О-ОАС)		+	+	
Шкала Финниган – ОАС у новорожденных (ШФОАС)				+
Заключительные клинические оценочные формы		В любое время (при завершении или выбывания из исследования)		

**Таблица 5. Демографические характеристики
ВИЧ-инфицированных беременных,
принявших участие в исследовании**

Показатели	Контрольная группа	Основная группа
Возраст (годы)	23,9 ± 3,9	24,8 ± 3,5
Возраст начала употребления опиатов (годы)	17,9 ± 2,9	19,7 ± 3,3
Длительность употребления опиатов (годы)	5,8 ± 2,8	5,0 ± 2,9
Количество беременностей	2,2 ± 1,4	2,4 ± 1,6
Количество родов	1,3 ± 0,6	1,3 ± 0,6

**Таблица 6. Клинико-психометрические показатели
эффективности применения препарата Буторфанол
в сочетании со стандартной при терапии
синдрома отмены у ВИЧ-инфицированных беременных**

Оценочные шкалы	Группы больных	Психометрические показатели по дням лечения (баллы)					
		До лечения	1 день	2 день	3 день	4 день	5 день
О-ОАС	Буторфанол	4,91±00 1	5,39±0, 41 [●]	5,27±0,4 2 [●]	3,82±0,3 8 [●]	2,34±0,3 5 ^{●*}	2,26±0,4 1 ^{●*}
	Контрольная	4,9±0,0 3	8,78±0, 39*	8,06±0,4 2*	6,58±0,5 2	5,6±0,54	4,51±0,5 7
С-ОАС	Буторфанол	16,1±0, 03	9,02±1, 02*	7,63±0,7 6 ^{●*}	5,21±0,6 ●*	2,65±0,3 8 ^{●*}	2,0±0,33 [●] *
	Контрольная	16,16±0 ,04	18,25±1 ,08	16,68±1, 1	15,28±1, 48	10,62±1, 1*	8,22±1,0 2*
ВАШВ	Буторфанол	2,40±0, 01	1,25±0, 19**	1,7±0,2 [●] *	1,47±0,1 3 ^{●*}	0,67±0,0 9 ^{●*}	0,34±0,0 8 ^{●*}
	Контрольная	2,39±0, 01	4,32±0, 41*	4,72±0,3 8*	4,22±0,3 9*	2,77±0,2 6	1,92±0,2 1
ВАШБ	Буторфанол	3,7±0,0 1	1,93±0, 17 ^{●*}	2,12±0,1 6 ^{●*}	1,63±0,1 6 ^{●*}	1,34±0,1 1 ^{●*}	0,98±0,1 [●] *
	Контрольная	3,68±0, 01	6,38±0, 34*	6,76±0,3 *	6,62±0,2 9*	4,87±0,2 9*	3,95±0,2 9
ШДМА	Буторфанол	21,96±0 ,05	15,6±0, 94 ^{●*}	16,46±1, 04 ^{●*}	13,52±0, 97 ^{●*}	9,13±0,9 8 ^{●*}	8,26±0,9 23 ^{●*}
	Контрольная	22,08±0 ,05	36,46±1 ,32*	34,42±1, 39*	31,2±1,6 *	25,15±1, 7	23,65±1, 68

Примечание:

1. Статистическая достоверность различий внутри групп по отношению к исходному значению: * p < 0,05; статистическая достоверность различий между группами: ● p < 0,05.
2. Обозначения: смотри табл. 4.

Таблица 7. Данные, характеризующие поведенческие особенности пациентов при применении препарата Бупропранола в сочетании со стандартной терапией, при терапии синдрома отмены у ВИЧ-инфицированных беременных

Критерии	Группы больных	Количество больных (%)
Самовольный уход с отделения на короткое время	Бупропранола	2 (4,2%)*
	Контрольная	11 (21,1%)
Отказ от лечения	Бупропранола	3 (6,25%)*
	Контрольная	12 (23%)
Обращение к персоналу для назначения дополнительных лекарственных средств	Бупропранола	2 (4,2%)*
	Контрольная	12 (23%)
Употребление наркотиков опийной группы	Бупропранола	3 (6,25%)*
	Контрольная	9 (17.3%)

Статистическая достоверность различий между группами (критерий χ^2): * $p < 0,05$

Таблица 8. Степень выраженности Н-ОАС в первые сутки после родов

Вид терапии	Количество больных с различной степенью выраженности Н-ОАС (чел/%)		
	Легкая	Средняя	Тяжелая
Стандартная	2 (3,8)	4 (7,7)	48 (88,4)*
Бупропранола	41 (85,4)*	4 (8,3)	3(6,25)

Статистическая достоверность различий между группами (критерий χ^2): * $p < 0,05$

Таблица 9. Выраженность основных оцениваемых признаков Н-ОАС (по шкале Finnegan)

Признаки	Выраженность симптомов по группам (баллы)	
	Буторфанол	Контрольная
Крик	0,9 ± 0,1	2,3 ± 0,4*
Нарушения стула	0,0 ± 0,0	0,0 ± 0,0
Нарушение сна	0,9 ± 0,7	2,3 ± 0,61*
Судороги	0,0 ± 0,0	3,6 ± 2,2*
Зевание	0,5 ± 0,5	0,5 ± 0,5
Частое дыхание	0,4 ± 0,4	1,3 ± 0,4*
Рефлекс Моро	0,7 ± 0,9	2,2 ± 0,4*
Высокий тонус мускулатуры	1,3 ± 0,9	1,8 ± 0,5
Подергивание мускулатуры	0,5 ± 0,1	2,7 ± 0,8*
Вялость сосания	0,7 ± 0,8	1,5 ± 0,5*
Тремор при беспокойстве	0,8 ± 0,3	2,4 ± 1,0*
Суммарный бал (ШФОАС)	10,3 ± 2,1	30,4 ± 5,8*

Статистическая достоверность различий между группами: * $p < 0,05$

Таблица 10. Среднесуточная дозировка фенобарбитала в первый день при купировании неонатального ОАС

Вид терапии	Количество больных с различной суточной дозировкой фенобарбитала (чел/%)	
	До 10 мг/кг/сутки	До 20 мг/кг/сутки
Стандартная	5 (9,8)*	46 (90,2)*
Буторфанол	44 (91,7)	3 (6,3)

Статистическая достоверность различий между группами (критерий χ^2): * $p < 0,05$

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение.....	4
Показания и противопоказания	6
Материально-техническое обеспечение	6
Формула метода.....	6
I. Комплексная оценка соматических, инфекционных, наркологических расстройств у вич-инфицированных беременных с синдромом отмены опиатов/опиоидов (героина).....	7
II. Основные принципы фармакотерапии синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных	11
Осложнения фармакотерапии у ВИЧ-инфицированных наркозависимых беременных.....	20
Эффективность применения метода	21
Приложения	25