

تحقیقی

اثر درمان با متادون بر فاصله QTc الکتروکاردیوگرام داوطلبان ترک اعتیاد ترکیبات اپیوئیدی

دکتر حمیدرضا شکوری*^۱، دکتر محمدجواد زره ساز^۲، دکتر سمیه فرجی پور^۲

دکتر عارف صالحی^۳، مرحوم دکتر هادی سالاری^۴، دکتر مریم محمدخانی^۵

۱- متخصص روانپزشکی، مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۲- پزشک عمومی.

۳- استادیار، گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۴- استادیار، گروه روانپزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

۵- پزشک عمومی، واحد توسعه تحقیقات بالینی، مرکز آموزشی درمانی شهید صیاد شیرازی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

چکیده

زمینه و هدف: متادون یک اپیوئید سنتتیک با قدرت اتصال بالا به گیرنده‌های اپیوئیدی است که به عنوان یک مداخله دارویی موفق در درمان وابستگی به اپیوئیدها و تسکین دردهای حاد و مزمن به کار می‌رود. از آنجایی که در مصرف متادون عوارض خطرناک قلبی نظیر تورات دپوئیت و افزایش فاصله QTc گزارش شده؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر درمان با متادون بر فاصله QTc الکتروکاردیوگرام داوطلبان ترک اعتیاد ترکیبات اپیوئیدی و ارتباط آن با طول دوره درمان و دوز درمانی انجام شد.

روش بررسی: این مطالعه کوهورت روی ۶۰ داوطلب (۵۷ مرد و ۳ زن) مراجعه کننده به مرکز متادون‌تراپی مرکز آموزشی درمانی پنجم آذر گرگان به منظور شروع متادون درمانی در سال‌های ۱۳۸۸-۸۹ انجام شد. مصرف‌کنندگان ترکیبات اپیوئیدی براساس میزان متادون روزانه دریافتی به سه گروه ۳۵-۰ میلی‌گرم، ۵۵-۳۵ میلی‌گرم و ۱۲۰-۵۵ میلی‌گرم تقسیم شدند. فاصله QTc الکتروکاردیوگرام ابتدای مطالعه، یک ماه و پنج ماه بعد هر فرد محاسبه گردید.

یافته‌ها: میانگین فاصله QTc الکتروکاردیوگرام در گروه تحت درمان با متادون در بدو ورود، یک ماه بعد و پنج ماه بعد به ترتیب ۰/۴۲±۰/۰۲۷ ثانیه، ۰/۴۳±۰/۰۲۹ ثانیه و ۰/۴۳±۰/۰۴۱ ثانیه تعیین شد. بین نتایج فاصله QTc بدو ورود و یک ماه بعد افزایش آماری معنی‌داری مشاهده شد ($P < 0/05$) و این اختلاف در یک ماه بعد و پنج ماه بعد از نظر آماری معنی‌دار نبود. همچنین در فاصله QTc سه گروه تفاوت آماری معنی‌داری مشاهده نگردید.

نتیجه‌گیری: متادون درمانی باعث افزایش فاصله QTc الکتروکاردیوگرام بیماران گردید؛ اما ارتباطی با دوز متادون و طول دوره درمان یافت نشد.

کلید واژه‌ها: اعتیاد، متادون درمانی، الکتروکاردیوگرام، فاصله QTc

* نویسنده مسؤول: دکتر حمیدرضا شکوری، پست الکترونیکی hamidrezashakouri@yahoo.com

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر، تلفن و نمابر ۰۱۷۱-۲۳۳۳۰۵۰

وصول مقاله: ۹۲/۷/۷، اصلاح نهایی: ۹۲/۱۰/۷، پذیرش مقاله: ۹۲/۱۰/۱۵

مقدمه

دوره و دوز درمانی ممکن است دارای عوارض خطرناک قلبی باشد (۹-۱۱). به دلیل محدود بودن مطالعات انجام شده در این زمینه در کشور و با توجه به متابولیسم کبدی و پایین بودن سرعت متابولیسم شدن متادون در نژاد آسیایی در مقایسه با کشورهای غربی؛ این مطالعه به منظور تعیین اثر درمان با متادون بر فاصله QTc الکتروکاردیوگرام داوطلبان ترک اعتیاد ترکیبات اپیوئیدی و ارتباط آن با طول دوره درمان و دوز درمانی انجام شد.

روش بررسی

این مطالعه کوهورت روی ۸۰ داوطلب (۷۴ مرد و ۶ زن) مراجعه کننده به مرکز متادون‌تراپی مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان برای شروع متادون‌درمانی از مهر ۱۳۸۸ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۹ انجام شد.

متادون یک اپیوئید سنتتیک است که به عنوان درمان نگهدارنده در معتادان وابسته به ترکیبات اپیوئیدی استفاده می‌شود (۲۰). دوز موثر این دارو نزدیک به دوز کشنده آن است و به علت عدم آگاهی، بیماران این دارو را گاهی بیش از دوز درمانی به کار می‌برند. به طوری که مصرف خودسرانه آن می‌تواند مضر باشد؛ تاجایی که گزارشاتی در مورد مرگ ناگهانی ثانویه به توکسیسیته قلبی وجود دارد (۳-۵). از اثرات توکسیسیته آن می‌توان به افزایش فاصله QTc و تاکی کاردی پلی مورفیک یا Tdp که یک آریتمی تهدیدکننده حیات است؛ اشاره نمود (۸-۶).

در کشور ما هیچگونه محدودیتی در مورد طول دوره درمان وجود ندارد؛ ولی باید توجه داشت که افزایش بیش از حد طول این

شروع مطالعه الکتروکاردیوگرام اخذ شد. فاصله QTc برای همه افراد در سه زمان مورد اشاره، محاسبه گردید.

در نهایت پس از گذشت ۵ ماه از مطالعه، ۲۰ نفر به دلیل عدم پیگیری و تخطی از دوز مصرفی از مطالعه خارج شدند و ۶۰ نفر (۵۷ مرد و ۳ زن) در سه گروه ۲۰ نفره بر اساس دوز متادون در مطالعه باقی ماندند.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS-16 و آزمون آنالیز واریانس اندازه‌های تکراری تجزیه و تحلیل شدند. مقادیر کمتر از ۰/۰۵ به عنوان سطوح معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین سنی افراد تحت درمان با متادون $32/71 \pm 3/1$ با دامنه ۶۱-۱۵ سال بود. میانگین فاصله QTc الکتروکاردیوگرام گروه مبنا (افراد سالم) $0/41 \pm 0/031$ ثانیه بود. این میزان در گروه تحت درمان با متادون در بدو ورود، یک ماه بعد و پنج ماه بعد به ترتیب $0/42 \pm 0/029$ ، $0/43 \pm 0/041$ و $0/43 \pm 0/041$ ثانیه تعیین گردید. بین نتایج فاصله QTc الکتروکاردیوگرام بدو ورود و یک ماه بعد افزایش آماری معنی‌داری ($P < 0/02$) مشاهده شد. همچنین این میزان در بدو ورود و پنج ماه بعد افزایش آماری معنی‌داری نشان داد ($P < 0/01$). این اختلاف در یک ماه بعد و پنج ماه بعد از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در سه گروه مورد مطالعه (بر اساس دوز دریافتی متادون) اختلاف آماری معنی‌داری در فاصله QTc الکتروکاردیوگرام در بدو ورود و یک ماه بعد و نیز بدو ورود و پنج ماه بعد مشاهده نشد.

بحث

با توجه به نتایج این مطالعه بین نتایج فاصله QTc الکتروکاردیوگرام بدو ورود و یک ماه بعد افزایش آماری معنی‌داری مشاهده شد؛ ولی ارتباط معنی‌داری بین طول دوره درمان و دوز درمانی متادون با فاصله QTc مشاهده نشد.

در مطالعه Cruciani و همکاران که ۱۰۴ نفر متادون را با دوز بیشتر یا مساوی ۲۰ میلی‌گرم به‌طور متوسط در مدت زمان ۱۲/۵ ماه (دامنه یک ماه تا ۳۷ سال) دریافت نمودند؛ در خطر طولانی شدن فاصله QTc قرار داشتند؛ ولی احتمال افزایش خطرناک فاصله QTc که منجر به آریتمی قلبی شود؛ اندک بود (۱۲) که با مطالعه ما همخوانی داشت.

در مطالعه Reddy و همکاران که روی ۱۰۰ بیمار مبتلا به سرطان تحت درمان با متادون انجام شد؛ افزایش QTc بیش از ۵۰۰ میلی‌ثانیه و توساد دپوینت نادر بود و بی‌ضرر بودن شیوه متادون‌تراپی را تأیید نمود (۱۳). در مطالعه حاضر نیز موردی از آریتمی مشاهده نشد.

در مطالعه اصفهانی و همکاران که ۱۰۰ جانباز متادون را با دوز بیشتر یا مساوی ۲۰ میلی‌گرم در مدت زمان ۱۰۸-۱ ماه دریافت

این مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان قرار گرفت. از افراد رضایت‌نامه کتبی آگاهانه شرکت در مطالعه اخذ گردید.

معیار ورود به مطالعه شامل افراد مصرف‌کننده مواد اپیوئیدی و وابستگی به مواد اپیوئیدی بود. معیار عدم ورود به مطالعه شامل وجود تغییرات الکتروکاردیوگرام، وجود بیماری قلبی، بیماری ریوی، سابقه سکته مغزی، بیماری کم‌خونی، وجود حملات اضطرابی، حملات تشنج، ناراحتی روانی و مصرف داروهای خاص بود. برای ورود افراد در مطالعه، چک‌لیستی تهیه شد و ۱۶۰ نفر آن را تکمیل نمودند. چک‌لیست مشتمل بر مشخصات دموگرافیک، وجود بیماری‌های زمینه‌ای، رژیم درمانی و مصرف داروهای خاص بود. سپس تحت معاینه قلبی و ریوی قرار گرفتند و فشارخون (دستگاه ALPK2 ساخت ژاپن) اندازه‌گیری شد. برای کسانی که در معاینه طبیعی بودند و در چک‌لیست نیز مشکلی نداشتند؛ الکتروکاردیوگرام (زمان صفر) گرفته شد.

در این مطالعه از مقادیر طبیعی تعریف شده برای فاصله QTc استفاده نشد. برای به‌دست آوردن میانگین طبیعی فاصله QTc که نزدیک‌تر به مقادیر طبیعی در نمونه مورد بررسی ما باشد؛ چک‌لیست برای ۱۰۰ مراجعه‌کننده (۸۷ مرد و ۱۳ زن) به درمانگاه پوست مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر تکمیل گردید و معاینات قلبی ریوی و اندازه‌گیری فشارخون به‌عمل آمد. برای ۶۰ نفر که چک‌لیست و معاینه بالینی طبیعی داشتند؛ الکتروکاردیوگرام انجام و فاصله QTc در الکتروکاردیوگرام آنان در هر ۱۲ لید اندازه‌گیری شد. برای جلوگیری از خطای انسانی این کار توسط دو نفر انجام شد. بدین صورت میانگین فاصله QTc به‌عنوان مبنای مقایسه برای گروه تحت درمان با متادون تعیین گردید. فاصله QTc (زمان صفر) در گروه تحت درمان متادون با گروه سالم مقایسه شد و ۸۰ نفر از افرادی که دارای یافته‌هایی در طیف میانگین داده‌های گروه سالم با معیارهای چک‌لیست طبیعی بودند؛ وارد مطالعه شدند.

مصرف‌کنندگان ترکیبات اپیوئیدی براساس میزان متادون دریافتی روزانه به سه گروه ۰-۳۵ میلی‌گرم (۲۷ نفر)، ۳۵-۵۵ میلی‌گرم (۲۷ نفر) و ۵۵-۱۲۰ میلی‌گرم (۲۶ نفر) تقسیم شدند. در ابتدای مطالعه (زمان صفر) دوز تعیین شده متادون در اختیار افراد قرار گرفت و برای آنان توضیحاتی در مورد روند مطالعه و اخذ مجدد الکتروکاردیوگرام یک ماه و ۵ ماه بعد از شروع دوز مصرفی متادون ارائه گردید. همچنین توضیح داده شد که تخطی از مصرف دوز تعیین شده سبب خروج آنان از مطالعه خواهد گردید. افراد به مدت ۵ ماه تحت درمان و پیگیری سرپایی قرار گرفتند. به طوری که برای دریافت متادون مصرفی، روزانه مراجعه نمودند. از همه افراد در زمان صفر (شروع مطالعه) یک ماه و ۵ ماه بعد از

آگاه باشند که آریتمی در محدوده وسیعی از دوز درمانی متادون مشاهده می‌شود (۱۴ و ۱۵) و مواردی از آریتمی‌های خطرناک و مرگ ناگهانی در دوزهای پایین مصرف متادون نیز گزارش شده است (۵) و برای پیشگیری از عوارض احتمالی نمی‌توان طیف درمانی مشخصی برای شروع متادون‌تراپی تعیین نمود (۱). بنابراین توصیه می‌شود سوابق بیماری و داروهای مصرفی افراد قبل از شروع درمان ثبت شود و از افراد قبل از شروع درمان و طی دوره درمان الکتروکاردیوگرام گرفته شود.

از محدودیت این مطالعه مصرف دوز کمتر از ۱۲۰ میلی‌گرم متادون بود که به دلیل رعایت اخلاق در پژوهش در نظر گرفته شد.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که متادون‌درمانی سبب افزایش فاصله QTc الکتروکاردیوگرام بیماران می‌گردد؛ اما ارتباطی با دوز متادون و طول دوره درمان یافت نشد. در دوزهای کمتر از ۱۲۰ میلی‌گرم علی‌رغم افزایش فاصله QTc، خطر جدی برای بیماران وجود ندارد.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه آقای جواد زره‌ساز و خانم سمیه فرجی‌پور برای اخذ درجه دکتری عمومی در رشته پزشکی از دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی گلستان بود. بدین وسیله نویسندگان مقاله از جناب آقای دکتر محمدعلی و کیلی سپاسگزاری می‌نمایند.

References

1. Esfahani MA, Vosughi AA, Fatehi MH, Shahsanaee A, Teimuri A. Evaluation of QTc interval in Iranian causalities (Janbazan) of Iran-Iraq war receiving maintenance methadone treatment. *J Res Med Sci.* 2012; 17(3):264-8.
2. Katz DF, Sun J, Khatri V, Kao D, Bucher-Bartelson B, Traut C, et al. QTc interval screening in an opioid treatment program. *Am J Cardiol.* 2013 Oct;112(7):1013-8.
3. Krantz MJ, Lowery CM, Martell BA, Gourevitch MN, Arnsten JH. Effects of methadone on QT-interval dispersion. *Pharmacotherapy.* 2005 Nov;25(11):1523-9.
4. Wilcock A, Beattie JM. Prolonged QT interval and methadone: implications for palliative care. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2009 Dec;3(4):252-7.
5. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med.* 2009 Mar; 150(6):387-95.
6. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsades de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med.* 2002 Sep;137(6):501-4.
7. Fareed A, Vayalappalli S, Byrd-Sellers J, Casarella J, Drexler K, Amar R, et al. Onsite QTc interval screening for patients in methadone maintenance treatment. *J Addict Dis.* 2010 Jan; 29(1):15-22.
8. Huh B, Park CH. Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients. *Korean J*

نمودند؛ افزایش QTc مشاهده شد و ارتباطی بین دوز درمانی و طول دوره درمان و سن بیماران با میزان افزایش QTc مشاهده نشد (۱). این یافته مشابه مطالعه حاضر است.

نتایج مطالعه Fanoe و همکاران انجام شده روی ۴۵۰ نفر (۱۰) و مطالعه Anchersen و همکاران انجام شده روی ۲۰۰ نفر (۱۱) از افراد تحت درمان نگهدارنده متادون، نشان داد متادون باعث طولانی شدن فاصله QTc می‌شود و دوز متادون با افزایش فاصله QTc رابطه مستقیم داشت. این یافته با نتایج مطالعه حاضر همخوانی ندارد که ممکن است به دلیل کمتر بودن دوز متادون دریافتی در بیماران مطالعه ما باشد.

در مطالعه حاضر مصرف متادون سبب افزایش فاصله QTc گردید و این افزایش در طی ماه اول درمان رخ داد و بعد از آن معنی دار نبود که نشان می‌دهد افزایش فاصله QTc با طول دوره درمان ارتباط ندارد. مطالعاتی این یافته را تایید می‌کند (۱). همچنین در هر فاز درمانی اختلاف آماری معنی‌داری بین فاصله QTc در دوزهای مختلف متادون وجود نداشت که نشان می‌دهد بین دوز درمانی و افزایش فاصله QTc ارتباطی وجود ندارد که بابرخی مطالعات (۱) هم‌راستا بوده و با برخی دیگر (۱۰ و ۱۱) هم‌راستا نیست. آنچه از نتایج مطالعات برمی‌آید افزایش فاصله QTc به دنبال مصرف متادون است و از ارتباط آن با دوز و طول دوره درمان نتیجه واحدی حاصل نشد. لیکن تیم درمانی مراکز متادون‌تراپی بایستی

Anesthesiol. 2010 Apr;58(4):338-43.

9. Pani PP, Trogu E, Maremmanni I, Pacini M. QTc interval screening for cardiac risk in methadone treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun; 6:CD008939.
10. Fanoe S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB. Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart.* 2007 Sep; 93(9):1051-5.
11. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009 Jun;104(6):993-9.
12. Cruciani RA, Sekine R, Homel P, Lussier D, Yap Y, Suzuki Y, et al. Measurement of QTc in patients receiving chronic methadone therapy. *J Pain Symptom Manage.* 2005 Apr;29(4):385-91.
13. Reddy S, Hui D, El Osta B, de la Cruz M, Walker P, Palmer JL, et al. The effect of oral methadone on the QTc interval in advanced cancer patients: a prospective pilot study. *J Palliat Med.* 2010 Jan;13(1):33-8.
14. Krantz MJ, Mehler PS. QTc prolongation: methadone's efficacy-safety paradox. *Lancet.* 2006 Aug;368(9535):556-7.
15. Pearson EC, Woosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Nov; 14(11):747-53.

Original Paper

Effect of Methadone therapy on QTc interval in electrocardiogram of opioid addicted patients

Shakouri H (M.D)*¹, Zerehsaz MJ (M.D)², Farajipour S (M.D)², Salehi A (M.D)³
Salari H (M.D)⁴, Mohammadkhani M (M.D)⁵

¹Psychologist, 5 Azar Hospital, Golestan University of Medical Science, Gorgan, Iran. ²General Physician. ³Assistant Professor, Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Science, Gorgan, Iran. ⁴Assistant Professor, Department of Psychology, Faculty of Medicine, Golestan University of Medical Science, Gorgan, Iran. ⁵General Physician, Clinical Research Development Unit, Shahid Sayad Shirazi Hospital, Golestan University of Medical Science, Gorgan, Iran.

Abstract

Background and Objective: Methadone is a synthetic opioid which is used in opium addiction therapy and relief of acute and chronic pain. Side effects of Methadone were reported on heart and induction of Torsade De Pointes disease and increase QTc interval in electrocardiogram. This study was conducted to determine the effect of Methadone therapy on QTc interval in electrocardiogram and its relationship with dosage and duration of Methadone therapy.

Method: This cohort study was conducted on 60 opium addicted patients (57 males, 3 females) whom referred to "Methadone Therapy Clinic" in 5 Azar teaching hospital in Gorgan, northern Iran during 2009-10. Patients were divided to three groups based on the dosage of methadone: 0-35 mg (27 cases), 35-55 mg (27 cases) and 55-120 mg (26 cases) per day. QTc interval in electrocardiogram was measured at the beginning of study, one month and 5 months afterward.

Results: The mean±SD of QTc interval in patients at the beginning, one month and 5 months afterward of study was 0.42±0.027, 0.43±0.029 and 0.43±0.041 seconds, respectively. There was a significant increase in QTc interval after one month of methadone therapy, compared to the beginning of study. There was no significant difference in QTc interval between 1 month and 5 months following methadone therapy. There was no significant difference between QTc interval and different dosage of methadone.

Conclusion: Methadone therapy increase QTc interval but there is not any relationship between dosage and duration of methadone therapy and QTc interval.

Keywords: Opioid addiction, Methadone therapy, Electrocardiogram, QTc interval

* **Corresponding Author:** Shakouri HR (M.D), E-mail: hamidrezashakouri@yahoo.com

Received 29 Sep 2013

Revised 28 Dec 2013

Accepted 5 Jan 2014