

## طولانی شدن فاصله QTc در مصرف کنندگان متادون و رابطه ی آن با تغییرات هورمونی

تاریخ دریافت: ۹۶/۰۲/۱۰ - تاریخ پذیرش: ۹۶/۰۴/۱۰

### خلاصه

#### مقدمه

متادون به عنوان دارویی جهت کنترل دردهای مزمن و در ترک اعتیاد امروزه مصرف کنندگان زیادی دارد. عوارض قلبی به ویژه افزایش فاصله QT از عوارض شناخته شده این دارو می باشد. به نظر می رسد عوامل متعددی در ایجاد این عارضه دخالت دارد. از آنجایی که مطالعاتی مبنی بر دخالت کاهش هورمون های جنسی در افزایش فاصله QT وجود دارد، این مطالعه با هدف مقایسه این عارضه قلبی در مصرف کنندگان متادون با افراد گروه کنترل سالم و همچنین بررسی رابطه ی آن با تغییرات هورمونی انجام گردید.

#### روش کار

۴۰ بیمار که حداقل به مدت ۶ ماه متادون مصرف کرده بودند و ۴۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل انتخاب شدند. از تمام افراد تحت مطالعه، بررسی هورمونی شامل T3 و Free T4 و TSH و LH و FSH و تستوسترون و استرادیول و الکتروکاردیوگرام به عمل آمد. تغییرات هورمونی و تغییرات الکتروکاردیوگرام در هر دو گروه با یکدیگر مقایسه گردید. سپس رابطه ی تغییرات الکتروکاردیوگرام با سایر پارامترها شامل انواع هورمون های اندازه گیری شده و فاکتورهای عمومی همانند قد و وزن و BMI، ارزیابی شد.

#### نتایج

تغییر معنی داری در هورمون های مورد بررسی بین افراد مصرف کننده متادون و گروه کنترل سالم به جز در رابطه با تغییر در سطح FSH دیده نشد. افراد تحت درمان با متادون افزایش معنی داری را در فاصله ی QT ( $63/2 \pm 455/7$ ) در گروه مصرف کننده در مقابل  $22/2 \pm 426/2$  در گروه سالم) و کاهش معنی داری در فاصله ی PR ( $36/22 \pm 139/00$ ) در گروه مصرف کننده متادون در مقابل  $24/48 \pm 158/25$  در گروه کنترل سالم) داشتند. تغییر در QT رابطه ی معکوس معنی داری با سطح تستوسترون در آقایان داشت ( $p=0/058$ ) و  $p=0/007$ ) ولی با سایر پارامترها مرتبط نبود.

#### نتیجه گیری

افزایش فاصله ی QT در مصرف کنندگان متادون از عوارض قلبی مهم می باشد که به نظر می رسد با کاهش سطح تستوسترون مرتبط است.

#### کلیدواژه ها

متادون - اعتیاد - QT - الکتروکاردیوگرام - تستوسترون

پی نوشت: این مطالعه فاقد تضاد منافع می باشد.

شکوفه بنکداران<sup>۱</sup>

مینا اکبری راد<sup>۲\*</sup>

مهدی حسن زاده<sup>۳</sup>

مهدی آخوندپور منطقی<sup>۴</sup>

عبداله فیروزی<sup>۴</sup>

۱-دانشیار گروه غدد دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

بیمارستان قائم مشهد، مرکز تحقیقات غدد، مشهد، ایران.

۲- استادیار گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

بیمارستان قائم مشهد، مرکز تحقیقات غدد، مشهد، ایران.

۳- استاد گروه قلب و عروق دانشگاه علوم پزشکی

مشهد، بیمارستان قائم مشهد، مرکز تحقیقات قلب و

عروق، مشهد، ایران.

۴- دانشیار روانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد،

مشهد، ایران.

۵- داروساز، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

\* بیمارستان قائم مشهد، مرکز تحقیقات غدد،

مشهد، ایران.

تلفن: ۰۹۱۵۳۱۴۶۴۱۷

Email: AkbariRadM@mums.ac.ir

## مقدمه

متادون یک اپیوئید صناعی است. متادون متابولیسیم آهسته‌ای دارد و به میزان بالایی در بافت چربی تجمع می‌کند که همین امر موجب طولانی اثر شدن آن در مقایسه با داروهای اپیوئیدی با پایه ی مورفین می‌گردد. با توجه به شرایط بیمار شامل تفاوت-های ژنتیکی و سن و داروهای همراه، نیمه عمر این دارو بین ۱۵ تا ۶۰ ساعت (متوسط ۲۲ ساعت) متفاوت می‌باشد. امروزه درمان‌های نگهدارنده با متادون به‌عنوان یکی از معمول‌ترین روش‌های درمانی برای ترک اعتیاد به مواد مخدر با پایه‌ی مورفینی بکار گرفته می‌شود. این دارو همچنین در کنترل دردهای مزمن شدید به‌دلیل اثرات ضد درد و طول اثر بالای خود مورد استفاده قرار می‌گیرد. در سال‌های اخیر گزارشات مبنی بر بروز مرگ‌های ناگهانی بدنبال مصرف این دارو وجود دارد که به نظر می‌رسد به علت طولانی شدن فاصله QT و استعداد به ایجاد آریتمی Torsades de pointes ناشی از این دارو باشد (۱-۴). نظرات متفاوتی در مورد احتمال این خطر در مورد مصرف کنندگان متادون وجود دارد. بعضی از مطالعات نشان داده‌اند که ریسک عوارض قلبی ناشی از مصرف متادون بسیار ناچیز است و پایش الکتروکاردیوگرام در این بیماران اندیکاسیونی ندارد در حالیکه عده‌ای معتقدند مخصوصاً در دوزهای بالاتر از ۱۰۰ میلی‌گرم در روز خطر طولانی شدن QT افزایش می‌یابد و با توجه به دسترس بودن و ارزان بودن الکتروکاردیوگرام بهتر است ارزیابی قلبی برای کلیه بیمارانی که قصد مصرف متادون دارند قبل از درمان و بعد از هر تغییر دوز متادون انجام گیرد. عوامل متعددی خطر افزایش فاصله‌ی QT را در مصرف کنندگان متادون افزایش می‌دهند، که از بین آن‌ها علاوه بر دوز بالای متادون می‌توان به مصرف همزمان داروهایی که خود باعث افزایش QT می‌شوند و یا تاخیری در متابولیسیم متادون ایجاد، می‌کنند اشاره کرد. همچنین وجود عوامل ژنتیک - سابقه فامیلی مثبت از سندروم‌های QT طولانی - وجود آریتمی‌های زمینه‌ای - بیماری‌های قلبی و اختلالات الکترولیتی نظیر هیپوکالمی و هیپومنیزیمی از عوامل مستعد

کننده برای این عارضه قلبی در مصرف کنندگان متادون می‌باشد (۵).

مطالعات جدید مبین وجود رابطه‌ای بین افزایش فاصله QT و کاهش سطح هورمون‌های جنسی می‌باشد با توجه به اثرات متعدد متادون بر سیستم اندوکرین از جمله احتمال ایجاد هیپوگنادیسم، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی الکتروکاردیوگرام و تغییرات اندوکرین در مصرف کنندگان متادون و مقایسه‌ی آن با افراد گروه کنترل و همچنین بررسی رابطه‌ی بین تغییرات الکتروکاردیوگرام با تغییرات اندوکرین، طراحی گردید (۶-۷).

## روش کار

این مطالعه مورد - شاهدی مقطعی در سال ۱۳۹۴ بر روی بیماران معتاد مراجعه کننده به بیمارستان ابن‌سینای مشهد انجام شد. ۴۰ بیمار معتاد مصرف کننده‌ی متادون جهت ترک اعتیاد با سابقه‌ی مصرف حداقل ۶ ماهه متادون و سن بین ۶۰-۲۰ سال و ۴۰ فرد سالم وبدون سابقه مصرف داروی متادون، همسن و همجنس با گروه بیمار انتخاب شدند. خانم‌های باردار و شیرده از مطالعه حذف شدند. همچنین افرادی که سابقه مصرف تاموکسیفن - لئوروزول - داروهای آندروژنیک - لووتیروکسین، لیوتیرونین، متی مازول - داروهایی که بر سطح پرولاکتین اثر می‌گذارند - داروهایی که بر مختصات ECG تأثیر دارند (مثل داروهای ضد افسردگی، آنتی سایکوتیک، لیتیم، بنزودیازپین ها، ضد تشنج، لیدوکائین، آمیودارون، وراپامیل، دیگوکسین، بتابلاکرها، آدنوزین و داروهای خاص شیمی درمانی مانند نیلوتینیب و آدریامایسین را داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیمارانی با تشخیص قلبی آکرومگالی، سندروم نفروتیک، بیماری قلبی شناخته شده، بیماران مبتلا به سندروم‌های مادرزادی Long QTc و بیماران با ضربان ساز مصنوعی قلبی نیز وارد این مطالعه نشدند. نمونه‌ی خون جهت بررسی سطح هورمون‌های LH و FSH و تستوسترون در آقایان و استرادیول در خانم‌ها و TSH و T3 و free T4 با استفاده از آنالیزر ویداس (Biomerueux) و روش بررسی enzyme-linked fluorescence assay (ELFA) اخذ شد.

نمایه توده بدنی (BMI) با یکدیگر اختلاف معنی دار داشتند و سایر خصوصیات دموگرافیکشان مشابه بود.

### جدول شماره ۱. خصوصیات دموگرافیک افراد شرکت کننده

در مطالعه

P	گروه کنترل سالم	گروه مصرف کننده متادون	متغیر
۰/۳۰	۴۵/۸±۱۰/۹	۴۹/۱±۹/۸	سن (سال)
۱	۲۰/۲۰	۲۰/۲۰	جنس (مرد/زن)
۰/۰۱	۲۴/۵±۳/۸	۲۷/۴±۵/۵	نمایه توده بدنی (متر مربع/کیلوگرم)
۰/۲۷	۱۲۰/۶±۱۲/۴	۱۷۷/۷±۱۷/۷	فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)
۰/۷۳	۷۸/۲±۶/۵	۷۷/۰±۱۲/۱	فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)

مقایسه تست‌های اندوکرین در هر دو گروه مورد مطالعه در جدول شماره ۲ لحاظ شده است. همانطور که از اطلاعات جدول مشخص است غیر از FSH در سایر پارامترها اختلاف معنی داری در بین افراد مصرف کننده متادون و گروه کنترل سالم در هر دو جنس دیده نمی‌شود.

### جدول شماره ۲. مقایسه ی متغیرهای آزمایشگاهی در هر دو گروه به تفکیک جنس

p	گروه کنترل سالم		گروه مصرف کننده متادون		متغیر
	مرد	زن	مرد	زن	
۰/۲۲	۰/۰۶	۱/۳±۰/۲	۱/۴±۰/۴	۱/۳±۰/۲۴	Free T4
۰/۱۱	۰/۵۲	۱۰۴/۷±۹/۷	۹۴/۵±۱۵/۶	۱۰۳/۳±۲۴/۴	T3
۰/۳۳	۰/۴۲	۲/۲۵±۱/۸	۱/۵۳±۰/۸۵	۲/۶۱±۱/۹	TSH
۰/۵۶	۰/۸۸	۴/۵۹±۲/۰۷	۳/۰۷±۰/۹۷	۳/۵۲±۳/۲۵	LH
۰/۰۱	۰/۰۵	۴/۳۱±۲/۸	۱/۵۶±۱/۴۹	۶/۲۰±۲/۲۵	FSH
۰/۴۹		۱۴۸/۱۹±۱۰۰/۳		۱۱۹/۴۶±۸۱/۸	استرادیول

همانطور که از این جدول مشخص است فاصله QT اصلاح شده در کل افراد مصرف کننده متادون به طور معنی داری بیشتر

یک الکتروکاردیوگرام جهت بررسی تغییرات احتمالی در QT interval و P-R interval و QRS duration گرفته شد. همزمان سطح هورمون‌ها و الکتروکاردیوگرام در ۴۰ فرد سالم به عنوان گروه کنترل نیز بررسی شد. تغییرات الکتروکاردیوگرام و هورمون‌ها در هر گروه جداگانه بررسی و با همدیگر مقایسه گردید. رابطه بین تغییرات الکتروکاردیوگرام با سطح هورمون‌ها در این بیماران با استفاده از آنالیز آماری سنجش گردید. از نرم افزار SPSS (نسخه ۲۱) جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. جهت بررسی متغیرهای کمی بین گروه‌های تقسیم شده از آزمون ANOVA در صورت توزیع نرمال و در صورت توزیع غیر نرمال با کروسکال والیس استفاده شد. جهت بررسی متغیرهای کیفی در گروه‌ها از آزمون chi-square استفاده شد. رابطه بین متغیرها در صورت توزیع نرمال با روش پیرسون و در توزیع غیر نرمال با اسپیرمن بررسی گردید. در تمام محاسبات  $p < ۰/۰۵$  به عنوان سطح معنی دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مقایسه ی موارد دموگرافیک گروه مصرف کننده متادون و گروه کنترل سالم در جدول شماره ۱ نشان داده شده است. همانطور که از این جدول مشخص است هر دو گروه تنها در

بررسی تغییرات الکتروکاردیوگرام در افراد تحت مطالعه در جدول شماره ۳ دیده می‌شود.

از افراد گروه کنترل سالم بوده است. همچنین فاصله ی PR در گروه کنترل سالم است. افراد مصرف کننده متادون به صورت معنی داری کمتر از افراد

جدول ۳. بررسی تغییرات الکتروکاردیوگرام در افراد تحت مطالعه به تفکیک گروه و جنس

متغیر (میلی ثانیه)	کل افراد تحت مطالعه					
	مردان		زنان		متغیر	
	مصرف کننده متادون	کنترل	مصرف کننده متادون	کنترل	مصرف کننده متادون	کنترل
QT اصلاح شده	۴۵۵/۷±۶۳/۲*	۲/۴۲۶±۲۲/۲*	۴۳۰/۰±۵۴/۲۹	۴۰۹/۵±۱۵/۶	۴۸۱/۵±۶۲/۱۷	۴۴۳±۱۳/۴
فاصله PR	۱۳۹/۰±۳۶/۲۲*	۱۵۸/۲۵±۲۴/۴۸*	۱۲۹/۰±۳۸/۶۴*	۱۶۷/۵±۱۹/۷*	۱۴۹/۰±۳۱/۴۲*	۱۴۹±۲۵/۷۳*
QRS	۸۲/۰±۱۸/۰۱	۸۰/۰±۰/۰	۸۱/۶±۱۷/۰۱	۸۰/۰۲±۱۸/۰۴	۸۲/۰۷±۱۷/۰۸	۸۱/۹۰±۱۸/۰۰

با توجه به تغییرات معنی دار در میزان QT و PR همبستگی این متغیرها با سایر پارامترها بررسی شد که نتایج در جدول شماره ۴ آمده است. بر اساس این یافته‌ها افزایش فاصله QT در افراد رابطه‌ی معکوس معنی داری با سطح تستوسترون داشته است و هرچه میزان تستوسترون پایین تر بوده است این فاصله طولانی تر بوده است.

#### جدول شماره ۴. بررسی رابطه بین یافته‌های الکتروکاردیوگرام و سایر متغیرها

متغیر	TSH	Free T4	T3	Testosterone	Estradiol	LH	FSH	دوز متادون	مصرف متادون	طول مدت
QT اصلاح شده	r=۰/۲	R=-۰/۱۸	R=-۰/۱	R=-۰/۵۸	R=۰/۲۸	R=۰/۱۲	R=۰/۱۷	R=-۰/۰۴	R=-۰/۱۷	
	p=۰/۱۹	P=۰/۲۶	P=۰/۵۳	P=۰/۰۰۷*	P=۰/۲۲	P=۰/۴۴	P=۰/۲۷	P=۰/۸۰	P=۰/۲۷	
فاصله PR	R=-۰/۰۸	R=-۰/۲۵	R=۰/۳۸	R=-۰/۲۸	R=-۰/۳۸	R=-۰/۰۹	R=-۰/۳۹	R=۰/۴۶	R=۰/۰۳	
	P=۰/۷۱	P=۰/۲۸	P=۰/۰۹	P=۰/۲۲	P=۰/۰۹	P=۰/۰۹	P=۰/۰۸	P=۰/۰۳	P=۰/۸۷	

#### بحث

مقایسه با گروه کنترل گزارش نمودند (۸). در سال ۲۰۰۳ کورنیک و همکاران طی پژوهشی به بررسی اثرات متادون بر QTc در ۴۷ نفر از بیماران سرطانی که متادون را به صورت وریدی و برای کنترل دردهای خود استفاده می‌کردند، پرداختند. بر همین اساس QTc قبل و پس از تجویز متادون مورد بررسی قرار گرفت. نویسندگان گزارشی از افزایش در میزان QTc در بین بیمارانی که متادون دریافت می‌کردند ارائه نمودند. همچنین در این مطالعه رابطه‌ی بین افزایش QTc و افزایش دوز متادون دیده شد (۹). مارتل و همکاران طی تحقیقی به بررسی اثرات مصرف متادون بر زمان QTc در ۱۳۲

این مطالعه با هدف بررسی تغییرات الکتروکاردیوگرام در افراد مصرف کننده متادون و رابطه‌ی این تغییرات با سطح هورمون‌ها در ۴۰ بیمار مصرف کننده متادون و مقایسه‌ی آن با ۴۰ فرد گروه کنترل سالم انجام شد.

از یافته‌های اساسی این مطالعه وجود QT طولانی‌تر در بیماران مصرف کننده متادون در مقایسه با افراد گروه کنترل سالم بود. نتایج مطالعات متعددی در زمینه تغییرات الکتروکاردیوگرام در بیماران مصرف کننده متادون موید نتیجه‌ی مطالعه حاضر می‌باشد. کراتزو همکاران طی یک بررسی بر روی ۱۷ بیمار تحت درمان با متادون فاصله‌ی QTc را به صورت وابسته به دوز در

مدت زمان QTc کشف نشد. همچنین هیچ رابطه‌ی معناداری بین مدت زمان مصرف متادون و سن بیماران و وزن ایشان با مدت زمان QTc کشف نشد (۱۳). در سال ۲۰۰۵ پیرسون و ووزلی در یک مقاله‌ی مروری به بررسی عوارض جانبی گزارش شده از مصرف متادون در خصوص ۵۵۰۳ گزارش بین سالهای ۱۹۶۹ تا ۲۰۰۲ پرداختند. از این میان ۵۹ مورد مربوط به افزایش زمان QTc شده بودند که در ۲۸ مورد منجر به بستری شدن بیمار در بیمارستان و در ۵ مورد منجر به مرگ شده بود (۱۴).

نتایج مطالعه‌ی حاضر در مورد افزایش فاصله‌ی QT مشابه با مطالعات ذکر شده در بالا می‌باشد ولی در مطالعه‌ی حاضر مشابه مطالعه‌ی دکتر اصفهانی رابطه‌ی بین این افزایش دوز و طول مدت مصرف متادون دیده نشد گرچه بیشتر مطالعات حاضر موید رابطه‌ی بین افزایش دوز متادون و تغییرات الکتروکاردیوگرام می‌باشد.

در مطالعه حاضر تغییر هورمونی معنی‌داری نسبت به گروه سالم دیده نشد. گرچه سطح هورمون‌های تستوسترون در آقایان مصرف کننده متادون کمتر از گروه سالم مورد بررسی بود و میزان استرادیول نیز در خانم‌های مصرف کننده متادون کمتر از گروه کنترل سالم بود ولی این تغییرات از نظر آماری معنی‌دار نبودند. این نتیجه با بسیاری از مطالعات دیگر در این زمینه همخوانی ندارد. در سال ۲۰۰۷ زولندروف و همکاران مطالعه‌ی مروری جامعی را جهت بررسی ناتوانی جنسی در بیمارانی که متادون و یا بوپرونورفین را جهت ترک اعتیاد خود مصرف می‌کنند، انجام داده‌اند. بر این اساس نتیجه‌گیری شده است که متادون باعث بروز تغییراتی در سطح سرمی هورمون‌هایی که در عملکرد طبیعی جنسی نقش دارند، می‌گردد (۱۵). شاید تغییرات نوع دارو و ترکیبات آن و یا تغییر در شرکت‌های سازنده در این تفاوت نقش داشته باشد.

شواهد نشان می‌دهند اپیوئیدها چه با منشأ داخلی و چه با منشأ خارجی با اتصال به گیرنده‌های اپیوئیدی در هیپوتالاموس، هیپوفیز و بیضه باعث اعمال تغییرات در عملکرد این محور می‌گردند. نشان داده شده که اپیوئیدها با کاهش ترشح GnRH و

بیمار که برای ترک اعتیاد به هروئین تحت درمان با متادون خوراکی قرار گرفته بودند، پرداختند. افزایش معنی‌داری در فاصله‌ی QTc این بیماران گزارش شد. همچنین نتیجه‌ها حاکی از آن بود که بیمارانی که متادون را با دوز ۱۱۰ میلی گرم و بیشتر در روز مصرف می‌کنند، افزایش بیشتری در سطح QTc خود را نشان می‌دهند (۱۰). اهرات و همکاران در سال ۲۰۰۶ طی یک تحقیق به بررسی ۱۶۷ بیمار مصرف کننده‌ی متادون که از این دارو برای ترک اعتیاد خود به هروئین بهره می‌جستند، پرداختند. ۲۷ نفر از این بیماران (۱۴٫۴٪) زمان QTc بیشتر از ۵۰۰ ms داشتند. در این مطالعه نیز نشان داده شد که دوزهای بالاتر متادون در روز باعث بروز افزایش بیشتر در زمان QTc می‌شود. همچنین در این تحقیق کمترین دوز روزانه‌ی متادون که باعث افزایش زمان QTc به بیش از ۵۰۰ ms می‌شد، معادل با ۳۰ میلی گرم گزارش شده است (۱۱). در سال ۲۰۰۹ ردی و همکاران در یک پژوهش اثرات مصرف متادون بر فاصله‌ی QTc را در ۱۰۰ بیمار سرطانی که در طول آزمایش برای کنترل دردهای آن‌ها از متادون استفاده می‌شد، مورد بررسی قرار داده‌اند. متوسط QTc در ابتدای درمان در این گروه نیز ۴۲۹ ms (بازه‌ی ۴۱۱ تا ۴۴۴) گزارش شد. پس از گذشت ۲ هفته از شروع تجویز متادون، ۳۱٪ از بیماران QTc طولانی شده داشتند که در خصوص ۲٪ نیز میزان QTc به بیش از ۵۰۰ ms رسیده بود. بیمارانی که در ابتدای آزمایش QTc نسبتاً طولانی‌تر داشتند نسبت به افرادی که QTc نرمال داشتند، شانس بیشتری جهت بروز QTc طولانی شده ۲ هفته پس از شروع تجویز متادون را نشان دادند (۱۲). در سال ۲۰۱۱ دکتر اصفهانی و همکاران در یک تحقیق ارزشمند به بررسی رابطه مصرف متادون در جانبازان ۸ سال جنگ تحمیلی و تغییرات QTc پرداختند. در این تحقیق ۱۰۰ مرد مورد بررسی قرار گرفتند. QTc گزارش شده بین ۳۵۷ تا ۵۰۸ میلی ثانیه (mean=431, SD=31.53) (SD=31.53) (SD=31.53) بود. در خصوص ۲۵٪ از این بیماران (۲۵ نفر) زمان QTc مساوی و یا بیشتر از ۴۵۰ میلی ثانیه گزارش شده است. ۲٪ از بیماران (۲ نفر) QTc بیشتر از ۵۰۰ ms داشتند. هیچ رابطه‌ی ثابتی بین دوز متادون و

مطالعه‌ی مورد شاهدهی دیگری نیز در ۲۷ مردی که ارکیدکتومی شده بودند و با هم سن خود بررسی شدند نیز نشان داد که مردان با سابقه‌ی ارکیدکتومی به صورت معنی‌داری افزایش فاصله JTc را نشان دادند (۲۲).

فونتانی و همکاران نیز در یک مطالعه نشان دادند که هیپوگنادیسم در مردان با افزایش QT همراه است و ۱۲ ماه بعد از درمان این بیماران با تستوسترون این فاصله بهبود می‌یابد (۲۳). نتایج مطالعات فوق با نتیجه‌ی ما همخوانی دارد و به نظر می‌رسد یکی از عوامل دخیل در ایجاد تغییر در فاصله‌ی QT در بیماران مصرف‌کننده متادون همراهی کاهش سطح تستوسترون باشد.

این مطالعه در حد شناخت اولین مطالعه با هدف بررسی رابطه بین QT طولانی در مصرف‌کنندگان متادون و هورمون‌های جنسی می‌باشد ولی شامل محدودیت‌هایی نیز می‌باشد. عدم همکاری این دسته از بیماران برای زمان دقیق مراجعه به خصوص در خانم‌ها جهت اطمینان در صحت آزمایشات هورمونی از جمله محدودیت‌های این پژوهش به شمار می‌آید. همچنین در این مطالعه بررسی سطح پرولاکتین انجام نشد که بهتر است در مطالعات آتی حتما بررسی گردد.

### نتیجه گیری

QT طولانی به عنوان یکی از عوارض مصرف متادون می‌باشد و به نظر می‌رسد کاهش سطح تستوسترون در این عارضه دخیل باشد لذا توصیه می‌گردد در افراد مصرف‌کننده متادون بررسی سطح هورمون‌ها انجام و در صورت کاهش هورمون‌های جنسی درمان گردند.

یافته جدید دیگر ناشی از این مطالعه کاهش معنی‌داری در فاصله PR در مصرف‌کنندگان متادون نسبت به گروه کنترل سالم بود. این یافته به عنوان اولین بار است که در مطالعات گزارش می‌شود. صحت این یافته به بررسی در حجم نمونه بالاتر در جامعه ایرانی دارد.

### تقدیر و تشکر

از پرسنل محترم بیمارستان‌های قائم و ابن سینا و همکاران مرکز تحقیقات غدد و قلب و عروق سپاسگزاری می‌شود.

اعمال تغییرات در پالس‌های طبیعی ترشح این هورمون از هیپوتالاموس باعث کاهش ترشح LH و FSH از هیپوفیز و در نتیجه کاهش ترشح هورمون‌های جنسی از گنادهای می‌گردند. همچنین اثرات مستقیم اپیوئیدها بر بیضه و در ادامه‌ی آن کاهش تولید مستقیم تستوسترون نیز گزارش شده است. از سویی در سطح آزمایشگاهی به کاهش تولید هورمون‌های جنسی در تخمدان بدلیل اثرات مستقیم اپیوئیدها بر گیرنده‌های تخمدانی نیز اشاره شده است. اپیوئیدها باعث افزایش ترشح پرولاکتین از هیپوفیز می‌گردند که این خود باعث کاهش ترشح تستوسترون و استرادیول می‌گردد (۱۷-۱۶).

اثرات متعددی نیز در اثر مصرف متادون در تست‌های تیروئید قابل ذکر است. اکثریت این مطالعات نشان داده اند که در بیماران مصرف‌کننده متادون اصلی‌ترین تغییر در بر تست‌های تیروئید، افزایش غلظت سرمی TBG می‌باشد که خود باعث افزایش غلظت سرمی T4 Total و T3 تام سرمی می‌شود (۲۰-۱۸).

در مطالعه‌ی فعلی علیرغم اینکه تغییر معنی‌داری در هورمون‌ها دیده نشده ولی با توجه به تغییرات قلبی سعی بر این شد که عوامل موثر در تغییرات الکتروکاردیوگرام معین گردد. بر خلاف مطالعات دیگر رابطه‌ی بین وجود درگیری قلبی با جنس - طول مدت مصرف متادون - دوز مصرفی متادون و هیچیک از پارامترهای آزمایشگاهی غیر از سطح تستوسترون دیده نشد. یکی از مهم‌ترین یافته‌های پژوهش فعلی وجود رابطه‌ی معکوس معنی‌دار بین سطح تستوسترون و افزایش میزان فاصله‌ی QT بود.

سلداک و همکاران در یک مطالعه مروری به تاثیر هورمون‌های جنسی بر فاصله‌ی QT پرداخته است و نتایج این مطالعه مبین این مسئله است که هورمون‌های تستوسترون و پروژسترون باعث کوتاه شدن فاصله QT می‌شود. گرالدی و همکاران در یک مطالعه به مقایسه فاصله‌ی QT در ۲۶ مرد هیپوگناد با ۲۶ مرد سالم هم جنس پرداخته است. نتایج مطالعه‌ی وی نشان داد که میزان بالاتری از افزایش QT در مردان هیپوگناد (۱۵٪) نسبت به گروه کنترل سالم (۰٪) وجود دارد (۲۱).

**References**

1. Huh B, Park CH. Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients. *Korean J Anesthesiol* 2010; 58:338-43.
2. Abramson DW, Quinn DK, Stern TA. Methadone-associated QTc prolongation: a case report and review of the literature. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008; 10:470-6.
3. Gholami N, Boesch L, Falcato L, Stohler R, Bruggmann P. QTc prolongation in methadone maintenance--the role of HCV infection. *Swiss Med Wkly* 2013; 143:w13852.
4. Stringer J, Welsh C, Tommasello A. Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes. *Am J Health Syst Pharm* 2009; 66:825-33.
5. Mujtaba S, Romero J, Taub CC. Methadone, QTc prolongation and torsades de pointes: Current concepts, management and a hidden twist in the tale? *J Cardiovasc Dis Res* 2013; 4:229-35.
6. Sedlak T, Shufelt C, Iribarren C, Merz CN. Sex hormones and the QT interval: a review. *J Womens Health (Larchmt)* 2012; 21:933-41.
7. Cheng J. Evidences of the gender-related differences in cardiac repolarization and the underlying mechanisms in different animal species and human. *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20:1-8.
8. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med* 2002; 137:501-4.
9. Kornick CA, Kilborn MJ, Santiago-Palma J, Schulman G, Thaler HT, Keefe DL, et al. QTc interval prolongation associated with intravenous methadone. *Pain* 2003; 105:499-506.
10. Martel M. Drug diplomacy in the twentieth century: an international history. [Review of: McAllister, W.B. *Drug diplomacy in the twentieth century: an international history*. New York: Routledge, 2000]. *Histoire Soc* 2002; 35:543-5.
11. Ehret GB, Voide C, Gex-Fabry M, Chabert J, Shah D, Broers B, et al. Drug-induced long QT syndrome in injection drug users receiving methadone: high frequency in hospitalized patients and risk factors. *Arch Intern Med* 2006; 166:1280-7.
12. 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; 13:33-8.
13. Esfahani MA, Vosughi AA, Fatehi MH, Shahsanaee A, Teimuri A. Evaluation of QTc interval in Iranian casualties (Janbazan) of Iran-Iraq war receiving maintenance methadone treatment. *J Res Med Sci* 2012; 17:264-8.
14. Pearson EC, Wosley RL. QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14:747-53.
15. Brown RT, Zuendorf M. Opioid substitution with methadone and buprenorphine: sexual dysfunction as a side effect of therapy. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2007; 9:35-44.
16. Katz N, Mazer NA. The impact of opioids on the endocrine system. *Clin J Pain* 2009; 25:170-5.
17. Daniell HW. Hypogonadism in men consuming sustained-action oral opioids. *J Pain* 2002; 3:377-84.
18. Gozashti MH, Mohammadzadeh E, Divsalar K, Shokoohi M. The effect of opium addiction on thyroid function tests. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13:5.
19. George J, Joshi SR. Drugs and thyroid. *J Assoc Physicians India* 2007; 55:215-23.
20. English TN, Ruxton D, Eastman CJ. Abnormalities in thyroid function associated with chronic therapy with methadone. *Clin Chem* 1988; 34:2202-4.

21. Pecori Giraldi F, Toja PM, Filippini B, Michailidis J, Scacchi M, Stramba Badiale M, et al. Increased prevalence of prolonged QT interval in males with primary or secondary hypogonadism: a pilot study. *Int J Androl* 2010; 33:e132-8.
22. Pecori Giraldi F, Manzoni G, Michailidis J, Scacchi M, Stramba-Badiale M, Cavagnini F. High prevalence of prolonged QT interval in obese hypogonadal males. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19:2015-8.
23. La Fountaine MF, Wecht JM, Cirmigliaro CM, Kirshblum SC, Spungen AM, Bauman WA. Testosterone replacement therapy improves QTaVI in hypogonadal men with spinal cord injury. *Neuroendocrinology* 2013; 97:341-6.



*Original Article***QTc prolongation in methadone users and its relation with hormonal changes**

Received:30/04/2017 - Accepted: 01/07/2017

Bonakdaran Shokoufeh<sup>1</sup>  
 Mina Akbari Rad<sup>2\*</sup>  
 Hassan zadeh Mahdi<sup>3</sup>  
 Mahdi akhoondpoor manteghi<sup>4</sup>  
 Abdollah Firoozi<sup>5</sup>

1- Associate professor of endocrinology-  
 endocrine research center, Ghaem  
 hospital, mashhad, iran.

2- Assistant Professor of Internal  
 Medicine - Endocrinology Research  
 Center, Mashhad University of Medical  
 Sciences, mashhad,iran

3- Professor of cardiology,  
 cardiovascular reaserch center, Ghaem  
 hospital, mashhad, iran.

4- Psychiatrist, mashhad university of  
 medical science, mashhad- iran.

5- Pharmacist, Mashhad University of  
 Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\*Endocrinology- Endocrine  
 Research Center, Ghaem hospital,  
 Mashhad, Iran.

Tel: 9153146417

Email: AkbariRadM@mums.ac.ir

**Abstract**

**Background:** Methadone is used for controlling the chronic pain and treatment of opioid addiction. Prolonged QTc is a known cardiac complication of this drug. It seems that many factors affect the QT interval in methadone users. Several reports have suggested the role of sex hormones in QT prolongation. The objective of this study was to evaluate the effects of methadone in QTc prolongation in methadone users in comparison with healthy control groups and its relation with hormonal changes .

**Subjects&Methods:** We selected 40 addicted patients who had used methadone as their opioid withdrawal for at least 6 months against 40 random healthy volunteers. For all subjects, assessment of hormonal parameters and ECG were done and two groups were compared.

**Results:** No significant changes were shown in hormonal parameters except to FSH. QTc interval was significantly higher in methadone users than healthy control group(455.75±63.2 vs 426.25±22.2). PR interval was significantly shorter in methadone users ( 139.00±36.22 vs 158.25±24.48 ). QTc had significant inverse relation with testosterone level (r=-0.58, P=0.007) .

**Conclusion:** Prolonged QTc is an important complication of methadone that seems to be related to low testosterone level.

**Key words:** methadone- addiction- QT interval- electrocardiogram- testosterone

**Acknowledgement:** *There is no conflict of interest.*