

متادون و ریتم قلب؛

آیا باید ای کی جی (EKG) را به پروتکل درمانی نگهدارنده اضافه نمود؟

Methadone induced Arrhythmia; Fact or Myth Should We Add Regular EKG Monitoring to MMT Protocol?



دکتر لیلا جهرمی

مرکز ملی مطالعات اعتیاد، دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر حامد اختیاری

عضو هیات علمی و مدیر برنامه‌ی علوم اعصاب کاربردی، پژوهشکده‌ی علوم شناختی

h_ekhtiari@razi.tums.ac.ir

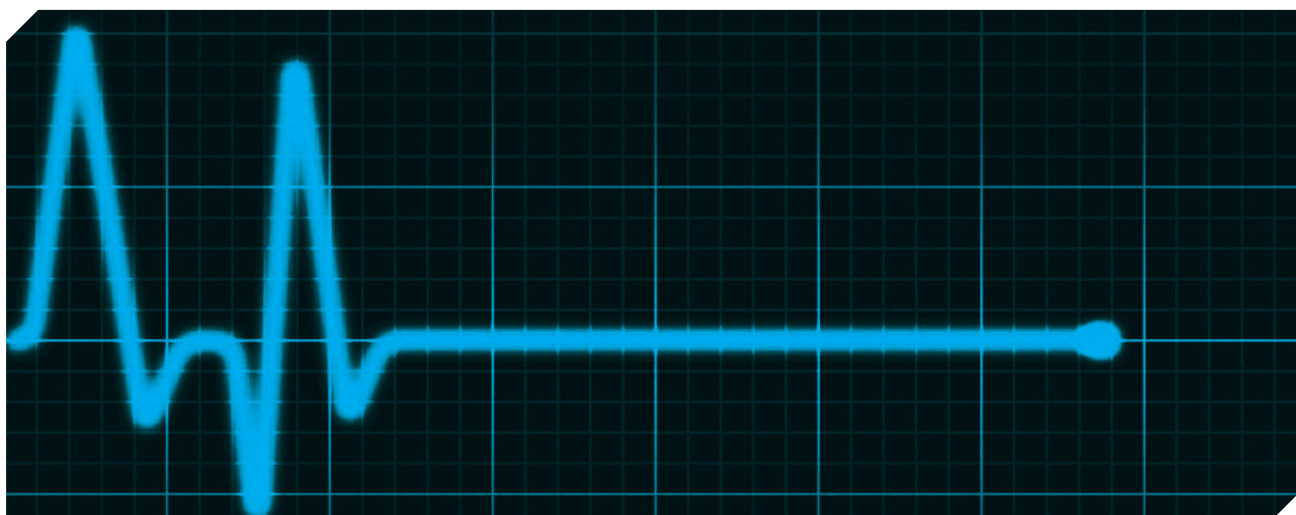
چکیده متادون یک اپیوئید صنعتی است که به عنوان درمان استاندارد اعتیاد به مواد مخدر استفاده می‌شود. CYP3A4 آنزیم اصلی جهت متابولیسم کردن متادون می‌باشد. سندرم QT طولانی و آریتمی توردادوپوان (یا تورداسا دپوینتر) (یک تاکی کاردی بطنی پلی مورفیک) ثانویه به متادون عموماً نادر است، اما در سال‌های اخیر در بسیاری از مطالعات گزارش شده، توجه بسیاری از دانشمندان و نویسندگان معتبر را به عنوان یک عارضه‌ی بالقوه‌ی کشنده‌ی ناشی از متادون به خود جلب کرده است. تداخل با کانال‌های پتاسیمی وابسته به ولتاژ، باعث طولانی شدن پتانسیل عمل و طولانی شدن فاصله‌ی QT می‌شود. QTC بیشتر از ۴۵۰-۴۳۰ میلی ثانیه در زنان و ۴۳۰-۴۵۰ میلی ثانیه در مردان طولانی در نظر گرفته می‌شود. در بعضی مطالعات، QTC کم‌تر از ۴۵۰ ثانیه‌ی طبیعی در نظر گرفته می‌شود و QTC بیشتر از ۴۵۰ میلی ثانیه‌ی طولانی در نظر گرفته می‌شود. QTC طولانی که منجر به آریتمی توردادوپوان (tdp) می‌شود، از ۴۷۰ الی ۶۱۵ میلی ثانیه در مطالعات مختلف گزارش شده است.

عوامل زمینه‌ساز در وقوع QTC طولانی و سندروم توردادوپوان (TdP) در مصرف کنندگان متادون عبارتند از: دوز بالای متادون، بیماری قلبی، مصرف هم‌زمان مهارکننده‌های سیتوکروم CYP3A4، مصرف هم‌زمان دیگر داروهای طولانی کننده‌ی QTC، هیپوکالمی و هیپومگنیزمی، جنس زن، بیماری کبدی، عفونت HIV، سنین بالا و سوء مصرف هم‌زمان

الکل، مت‌آمفتامین و کوکائین با متادون

اطلاعات موجود نشان می‌دهد که سندروم QTC طولانی و آریتمی توردادوپوان (tdp) می‌تواند در محدوده‌ی وسیعی از دوز مصرفی، شامل دوزهایی که به عنوان دوز درمانی در اعتیاد به مواد مخدر استفاده می‌شوند، رخ دهند. برای جلوگیری و تشخیص زود هنگام این فرد مصرف کننده باید از عوامل خطر و نیز علائم این عارضه آگاه باشد. این علائم عبارتند از: توجه به شرایط خاص زمینه‌ساز مثل اسهال یا استفراغ (عدم تعادل الکترولیتی)، وجود بیماری کبدی یا سابقه‌ی فردی یا فامیلی بیماری قلبی و داشتن سابقه‌ی مصرف دارویی. گرفتن EKG پایه نیز کمک کننده است. بسیاری از مطالعات، گرفتن EKG پایه و EKG‌های پیگیری را در طول درمان طولانی مدت با متادون توصیه می‌کنند، به ویژه زمانی که سایر عوامل خطر نیز وجود داشته باشند. اما در مورد زمان بندی دقیق جهت انجام این EKGها اختلاف نظر وجود دارد و برای انجام آن برنامه‌ی دقیقی در دسترس نیست.

پیشنهاد می‌شود بیمارانی که متادون با دوز بالا مصرف می‌کنند و آریتمی TdP در آن‌ها رخ می‌دهد، بستری شوند، متادون آن‌ها قطع شود یا دوز آن کاهش پیدا کند. نالوکسان می‌تواند به عنوان آنتی دوت متادون تجویز شود. از آنجا که ارتباطی بین مصرف بوپرنورفین و طولانی شدن QTC یافت نشده است، تبدیل متادون به بوپرنورفین می‌تواند کمک کننده باشد. عدم تعادل الکترولیتی باید اصلاح شود. فیبریلاسیون خارجی، تزریق منیزیم و استفاده‌ی موقت از ضربان‌ساز خارجی یا داخل وریدی می‌تواند به آریتمی TdP خاتمه دهد. TdP اغلب خود محدود است، ولی ممکن است آن به تاکی کاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی و مرگ ناگهانی قلبی منجر شود.



مقدمه

QTc طولانی

QTc یا QT تصحیح شده (Corrected) (QT/radical RR) مدت زمان بین شروع کمپلکس QRS تا پایان موج T است که به نسبت ضربان قلب تصحیح می‌شود. (با افزایش ضربان قلب، فاصله QT کاهش می‌یابد). فاصله QTc نشان‌دهنده‌ی فاصله بین دپلاریزاسیون بطنی (موج Q) و پایان رپولاریزاسیون (موج T) می‌باشد (ابرامسون و همکاران، ۲۰۰۸). فاصله‌ی QT معمولاً تصحیح می‌شود تا اثر مختل‌کننده‌ی ضربان قلب حذف شود و در ضربان قلب‌های متفاوت؛ میزان QT نسبتاً ثابتی به دست آید. برای مثال اگر QT فردی در ضربان ۲۴۰ بار در دقیقه ۲۵۰ میلی‌ثانیه باشد، چون در این ضربان، فاصله‌ی R تا R بعدی یک‌چهارم ثانیه است و جذر یک‌چهارم، مساوی یک‌دوم است، پس مقدار QTc در این فرد ۲۵۰ تقسیم بر یک‌دوم یعنی ۵۰۰ میلی‌ثانیه خواهد بود. بر این اساس، چون فاصله‌ی R تا R در ضربان قلب ۶۰ معادل یک ثانیه است، پس در ضربان قلب ۶۰ مساوی QTc خواهد بود.

QTc in Milliseconds	Women	Men
طبیعی	450 ms=>	430 ms=>
تا حدودی زیاد	451- 470 ms	431 - 450 ms
زیاد	470 ms <	450 ms <

جدول ۱. مقادیر طبیعی و غیرطبیعی طول QT به هزارم ثانیه

در زنان، فاصله‌ی QTc زمانی طولانی در نظر گرفته می‌شود که بین ۴۵۰ الی ۴۷۰ میلی‌ثانیه باشد و در مردان این عدد ۴۳۰ الی ۴۵۰ در نظر گرفته می‌شود (وانگ و همکاران، ۲۰۰۷). در بعضی مطالعات، QTc کم‌تر از ۴۵۰ میلی‌ثانیه طبیعی و QTc بیشتر از ۴۵۰ میلی‌ثانیه‌ی طولانی در نظر گرفته می‌شود (ابرامسون و همکاران، ۲۰۰۸) (جدول ۱).

QTc طولانی نمایه‌ای است که برای پیش‌بینی خطر آریتمی تورسودپوینت در مصرف‌کنندگان متادون استفاده می‌شود. گرچه وجود موادی که باعث طولانی شدن QTc شده ولی منجر به TdP نمی‌شوند، بیانگر این حقیقت است که QTc طولانی تنها عامل مؤثر در ایجاد TdP نمی‌باشد (آنتزلویش، ۲۰۰۷).

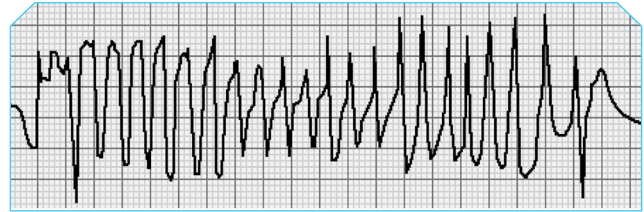
مکانیسم طولانی شدن QTc

اختلال در کانال‌های وابسته به ولتاژ پتاسیم، منجر به طولانی شدن پتانسیل عمل شده که در EKG به صورت QT طولانی تظاهر می‌یابد. دیده شده است که متادون باعث اختلال در این کانال‌ها می‌شود (استرینگر، ولش و توماسلو، ۲۰۰۹؛ آلتمن، اگمن، امان، ۲۰۰۸؛ والبرت ۲۰۰۴؛ استیچرلینگ و همکاران، ۲۰۰۵). در طی رپولاریزاسیون میوکارد، به طور طبیعی، یون‌های پتاسیم از طریق کانال‌های پتاسیمی خارج می‌شوند. ۲ نوع کانال پتاسیمی وجود دارد: IKr (جزء سریع) و IKs (جزء آهسته). پروتئین جزء IKr کانال پتاسیمی در انسان توسط ژن مخصوصی (go - related gene) ethera - go) کد می‌شود. متادون باعث بلوکه شدن این

متادون یک اپیوئید صناعی است که در درمان استاندارد اعتیاد به مواد مخدر استفاده می‌شود. متادون یک آگونیست رسپتورهای اپیوئیدی میو است که عملکرد فارماکولوژیکی آن شبیه مورفین می‌باشد. فراهمی زیستی متادون بعد از مصرف خوراکی آن بین ۳۶ تا ۱۰۰٪ است و حداکثر غلظت خونی آن ۱ تا ۷/۵ ساعت بعد از مصرف رخ می‌دهد. نیمه‌ی عمر آن بین ۸ الی ۵۹ ساعت متفاوت است. متادون در کبد و از طریق دمتیل‌اسیون توسط چند ایزوآنزیم سیتوکروم P450 شامل CYP2C19، CYP2B6، CYP3A4 و متابولیت غیرفعال ساخته می‌شود که از طریق ادرار دفع می‌شود (وانگ و همکاران، ۲۰۰۷).

ارتباط متادون با سندرم طولانی شدن QT تصحیح شده (QTc) و آریتمی تورسودپوینت (TdP) در جمعیت معتادان به هروئین در بسیاری از مطالعات گزارش شده است (فانو و همکاران، ۲۰۰۷).

آریتمی تورسودپوینت یک تاکی‌کاردی پلی‌مورفیک بطنی و بالقوه‌ی کشنده است (شکل ۱). این آریتمی معمولاً بعد از مصرف داروهایی به وجود می‌آید که باعث طولانی شدن فاصله‌ی QTc می‌شوند و با تپش قلب، سرگیجه (dizziness)، سرگیجه‌ی حقیقی (veitigo) و سنکوپ همراه است (کرانتز، آلتمن، اگمن، امان، ۲۰۰۸). داروهای بسیاری هستند که باعث طولانی شدن QTc می‌شوند. آنتی‌سایکوتیک‌ها، ضد افسردگی‌ها، ماکرولیدها، ضد قارچ‌ها و متادون می‌توانند باعث طولانی شدن فاصله‌ی QTc شوند (دپونت و همکاران، ۲۰۰۲).



شکل ۱. EKG فرد دچار آریتمی تورسودپوینت

طولانی شدن QTc در تمام بیماران مصرف‌کننده‌ی متادون رخ نمی‌دهد. در حقیقت، خطر فردی بروز این عارضه در مصرف‌کنندگان متادون غیر قابل پیش‌بینی است (استرینگر، ولش و توماسلو، ۲۰۰۹؛ آلتمن، اگمن و امان، ۲۰۰۸). این امر تا حدودی به این دلیل است که بسیاری از بیماران دچار QTc طولانی یا آریتمی تورسودپوینت، هرگز برای ارزیابی کلینیکی به مرکز درمانی نمی‌رسند، خواه به علت بی‌علامت بودن و خواه به دلیل مرگ ناگهانی قلبی. مرگ‌هایی که قبلاً تصور می‌شد به علت مصرف زیاد از حد مواد مخدر یا ایست تنفسی است، ممکن است به علت ایست قلبی بعد از تاکی‌کاردی بطنی و فیبریلاسیون بطنی بعدی باشد (ابرامسون و همکاران، ۲۰۰۸). البته تاکنون مطالعه‌ی جامع آینده‌نگر و کنترل‌شده‌ای برای اثبات اینکه متادون فاکتور جداگانه و منفرد ایجاد کننده‌ی سندرم QTc طولانی و آریتمی تورسودپوینت در معتادان به مواد مخدر است، انجام نشده است. QTc طولانی و آریتمی تورسودپوینت معمولاً در بیماران ایجاد می‌شود که عامل خطر دیگری برای آن‌ها وجود دارد یا دوز بالایی از متادون را مصرف می‌کنند (جورج، کارن و موسن، ۲۰۰۸). کرانتز در سال ۲۰۰۸ در مطالعه‌ی آینده‌نگر (کوهورت) نشان داد که اغلب افرادی که متادون مصرف می‌کنند (۷۶٪) دچار QTc طولانی می‌شوند، در حالی که در ۲۴٪ افراد مصرف‌کننده، تغییری در QTc ایجاد نشده یا کاهش می‌یابد.

← سیتوکروم P450 و متابولیسم متادون

سیستم آنزیمی سیتوکروم P450 - 3A4 (CYP3A4) آنزیم اصلی جهت متابولیسم متادون است. مصرف مهارکننده‌های P450 شامل ضد قارچ‌ها (برای مثال کلاریترومایسین، ایتراکونازول و کتوکونازول)، ماکرولیدها، آنتی رتروویروس‌ها (مثل ایندیناویر، نلفیناویر و ریتوناویر) با کاهش کلیرانس سرمی، باعث افزایش سطح سرمی متادون و افزایش خطر مسمومیت با آن می‌شوند. از طرف دیگر، استفاده از داروهای القاکننده P450 شامل فنی‌توئین، فنوباربیتال و کاربامازپین، باعث القای CYP3A4 و در نتیجه افزایش متابولیسم و کلیرانس متادون شده و منجر به کاهش غلظت خونی متادون می‌شوند. اگر مصرف این داروها به طور ناگهانی قطع شود، ممکن است سطح خونی متادون به سطوح سمی برسد و منجر به QTc طولانی و سندرم TdP گردد (کورکری و همکاران، ۲۰۰۴؛ آبرامسون و همکاران، ۲۰۰۸؛ وانگ، ۲۰۰۷).

← دوز خطرناک متادون برای بروز آریتمی قلبی

در بسیاری از مطالعات، طولانی شدن QTc مرتبط با مصرف متادون، یک عارضه‌ی وابسته به دوز معرفی شده است. اغلب محققین معتقدند QTc طولانی و آریتمی TdP، اساساً در دوزهای بالاتر از دوزهای معمول که در درمان نگهدارنده‌ی متادون (MMT) استفاده می‌شود، رخ می‌دهد (آتاناسوس و همکاران، ۲۰۰۸، کرانتز و همکاران، ۲۰۰۳؛ کرانتز، گارسینا و مهلر، ۲۰۰۵؛ پی‌منتل و مایو، ۲۰۰۸؛ اهرت، دسمولس و برورس، ۲۰۰۷؛ وانگ و همکاران، ۲۰۰۷؛ واکر، کلین و کاسزا، ۲۰۰۱؛ اسکندر و همکاران، ۲۰۰۷؛ کروک، وال وهانستین، ۲۰۰۴). کرانتز و همکارانش (۲۰۰۳) معتقدند که عاملی که فاصله‌ی QTc را در بیماران تحت درمان نگهدارنده‌ی متادون (MMT) تعیین می‌کند، دوز مصرفی متادون است. سایر عوامل مثل سن، جنس، هیپوکالمی، بیماری ساختمانی قلب و مصرف داروهای طولانی‌کننده‌ی فاصله‌ی QT، نمی‌توانند عامل پیش‌بینی‌کننده برای فاصله‌ی QT باشند. آتاناسوس و همکاران در سال ۲۰۰۸، ارتباط وجود موج U و QTc طولانی را با مصرف متادون بررسی کردند. آن‌ها که متادون را با دوز بالاتری (۲۹ +/- ۸۹ میلی‌گرم در روز) مصرف می‌کردند، QTc بالاتر (۲۹ +/- ۴۵۰ میلی‌ثانیه) و موج U در EKG داشتند.

به هر حال، در بعضی مطالعات در درصد قابل توجهی از بیماران که به آریتمی TdP مبتلا شدند (حدود ۳۰٪)، دوز مصرفی متادون در محدوده‌ی توصیه شده برای درمان نگهدارنده‌ی متادون (MMT) بوده است (پیرسون و ووسلی، ۲۰۰۵). این اطلاعات نشان داد که QTc طولانی و آریتمی TdP می‌توانند در طیف وسیعی از دوز مصرفی شامل دوز درمانی در MMT رخ دهند.

افزایش اخیر یا ناگهانی در دوز روزانه‌ی متادون می‌تواند پیش‌زمینه‌ی بروز آریتمی TdP باشد (پیمنتال و مایو، ۲۰۰۸). نیمه‌عمر پاکسازی پلاسمایی متادون (plasma elimination half-life) طولانی است و این، خطر اثر تراکمی (accumulation) را بالا می‌برد. اثر تراکمی به ویژه زمانی مشکل‌زا می‌شود که دوز دریافتی سریعاً افزایش یابد (بی‌نام، ۲۰۰۵).

ژن می‌شود. در نتیجه ورود پتاسیم که باعث شروع رپولاریزاسیون می‌شود محدود شده و رپولاریزاسیون با تأخیر شروع می‌شود و فاصله طولانی می‌گردد (وانگ و همکاران، ۲۰۰۷).

← عوامل خطر سندرم QTc طولانی

همان‌طور که ذکر شد، هم‌زمانی چند عامل خطر با هم باعث ایجاد سندرم QTc طولانی و آریتمی TdP در مصرف‌کنندگان متادون می‌شود. در تحقیقی که توسط پیرسون و ووسلی در ۲۰۰۵ انجام شد، بیمارانی که به آریتمی TdP مرتبط با مصرف متادون مبتلا شده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. در ۷۵٪ موارد، عوامل خطر دیگری علاوه بر مصرف متادون وجود داشت.

عوامل خطری که در مطالعات مختلف (استرینگر، ولش، توماسلو ۲۰۰۹؛ بدون نام، ۲۰۰۵؛ ولبرت، ۲۰۰۴؛ آلتمن، اگمن، آمان، ۲۰۰۸؛ اهرت، دسمولس و برورس، ۲۰۰۷؛ پیرسون و ووسلی، ۲۰۰۵؛ آبرامسون، ۲۰۰۸؛ موس، ۱۹۹۹؛ وانگ و همکاران، ۲۰۰۷؛ لتساس و همکاران، ۲۰۰۹؛ گوپ‌ها و همکاران ۲۰۰۷) ذکر شده‌اند شامل این موارد می‌باشند:

۱. **دوز بالای متادون:** افرادی که بیش از حد متادون مصرف می‌کنند (overdose)، یا کسانی که روی دوز بالای نگهدارنده هستند و یا کسانی که در شروع درمان با متادون هستند، ریسک بالاتری دارند.
۲. **بیماری زمینه‌ای قلب:** شامل بیماری احتقانی قلب، فشار خون بالا، انفارکتوس میوکارد، بیماری دریچه‌ای، بیماری‌های ساختمانی قلب، بیماری مادرزادی QT طولانی، برادی کاردی زمینه‌ای، تاکی آریتمی ناگهانی دهلیزی (PAT) و کاردیومیوپاتی
۳. **تداخلات دارویی:** مانند مصرف هم‌زمان مهارکننده‌های CYP3A4 و یا مصرف هم‌زمان دیگر داروهای طولانی‌کننده‌ی QTc
۴. **هیپوکالمی یا هیپومگنیزیمی:** داروها یا شرایطی که باعث کاهش غلظت پتاسیم و یا منیزیم سرم می‌شوند، مانند مصرف دیورتیک‌ها، ملین‌ها و هورمون‌های مینرالوکورتیکوئید و یا اسهال و استفراغ
۵. **جنس مونث:** درسی و کلمنت (۲۰۰۱) معتقدند که مصرف تمام داروهایی که می‌توانند باعث طولانی شدن QTc و ایجاد TdP شوند، با احتمال بیشتری در زنان باعث ایجاد آریتمی TdP می‌شوند. نقص ژنتیکی کانال‌های پتاسیم که در شرایط عادی ممکن است بی‌علامت باشد، می‌تواند آریتمی ثانویه به مصرف داروها را در زنان بیش از مردان تسریع کند.
۶. **بیماری کبدی:** هپاتیت ویروسی و غیر ویروسی و نارسایی کبدی می‌توانند به عنوان یک عامل خطر همراه شایع، خطر آریتمی را در مصرف‌کنندگان متادون افزایش دهند.
۷. **نقص‌های ژنتیکی:** پلی‌مورفیسم‌های خاص DNA می‌توانند زمینه‌ساز استعداد ژنتیکی برای بروز این عارضه باشند.
۸. **عوامل دیگر:** عفونت HIV، سنین بالا، سوءمصرف هم‌زمان الکل و کوکائین و مت‌آمفتامین نیز به عنوان عوامل خطر برای ایجاد TdP در افراد تحت درمان نگهدارنده با متادون (MMT) ذکر شده‌اند (آبرامسون، ۲۰۰۸).

← عفونت HIV و سندرم QTc طولانی

در عفونت HIV، طولانی شدن QTc ممکن است به خاطر عوارض قلبی ویروس مثل میکاردیت یا کاردیومیوپاتی ویروسی یا به طور غیر مستقیم در اثر نوروپاتی اتونومیک بوده و یا گاه به علت اثرات داروهای مصرفی باشد. به جز متادون، داروهای دیگری که به طور مستقیم در درمان عفونت HIV یا عوارض آن مصرف می‌شوند مثل آنتی‌ویروس‌ها، آنتی‌بیوتیک‌ها و ضد قارچ‌ها نیز ممکن است باعث ایجاد QTc طولانی و آریتمی TdP در این بیماران شوند. دوز بالای متادون در بیماران مبتلا به HIV نیز می‌تواند زمینه‌ساز این آریتمی باشد (ژیل و همکاران، ۲۰۰۳؛ روتیر، کاتز و بروکز، ۲۰۰۷؛ هرواتین و همکاران، ۲۰۰۴).

EKG پایه و EKG پیگیری؛ برای ارزیابی سندرم QTc طولانی در بیماران مبتلا به HIV که داروهای زمینه‌ساز این عارضه را مصرف می‌کنند، توصیه شده است. به ویژه در بیمارانی که اختلالات کبدی مثل هپاتیت C یا سوءمصرف الکل دارند (چینلو و همکاران، ۲۰۰۷؛ پتروسیلو، لیسنا و چینلو، ۲۰۰۶).

← بوپرنورفین و سندرم QTc طولانی

بوپرنورفین یک آگونیست نسبی رسپتورهای میو و آنتاگونیست رسپتور کاپا می‌باشد که در درمان اعتیاد به مواد مخدر استفاده می‌شود. از آنجا که هیچ ارتباطی بین مصرف بوپرنورفین و QTc طولانی یافت نشده است، این ماده می‌تواند جایگزین خوبی برای متادون در بیمارانی باشد که دچار سندرم QTc طولانی شده‌اند (فانو و همکاران، ۲۰۰۷، بی‌نام، ۲۰۰۵؛ کرانتز، گارسیا و مهلر، ۲۰۰۵). بعد از جایگزینی بوپرنورفین به جای متادون، در این بیماران QT طبیعی می‌شود و آریتمی بطنی از بین می‌رود. محققین معتقدند بوپرنورفین می‌تواند انتخاب اول در درمان بیمارانی باشد که عوامل خطر جهت بروز TdP را دارند (اسس و همکاران، ۲۰۰۸؛ ودام و همکاران، ۲۰۰۷).

← اقدامات کلینیکی در بیماران مبتلا به آریتمی ناشی از مصرف متادون

گرچه تا زمان تألیف مقاله در مهرماه ۱۳۹۱، هنوز هیچ پروتکل یا راهنمایی رسمی جهت پیشگیری یا تشخیص به موقع سندرم QTc طولانی و آریتمی TdP در مصرف‌کنندگان متادون در ایران منتشر نشده است، اما بعضی از محققان و مراکز بین‌المللی، توصیه‌های مهمی در این زمینه پیشنهاد کرده‌اند (استرینگر، ولش و توماسلو، ۲۰۰۹؛ کرانتز و همکاران، ۲۰۰۸؛ کروک، وال و هانستین، ۲۰۰۴؛ آبرامسون و همکاران، ۲۰۰۸؛ لامونت و هانت، ۲۰۰۶؛ استولد و تابر، ۲۰۰۵؛ استیچرلینگ و همکاران، ۲۰۰۵).

۱- پزشکان در صورت تجویز متادون برای بیمار، باید او را از خطر آریتمی و علائم آن آگاه سازند.

۲- پزشکان باید قبل از شروع درمان با متادون، سابقه‌ی شخصی یا فامیلی بیمار و هرگونه بیماری قلبی مانند آریتمی، سنکوپ یا نارسایی قلبی را از مریض جویا شوند.

۳- پزشکان باید به هر شرایط خاصی که زمینه‌ساز طولانی شدن QTc یا TdP است مانند اسهال، استفراغ یا بیماری کبدی، توجه ویژه‌ای داشته باشند.

۴- سابقه‌ی دارویی بیمار باید به دقت بررسی شود، با توجه ویژه به داروهای مهارکننده‌ی CYP3A4، سایر داروهای طولانی‌کننده‌ی QTc و داروهایی که باعث هیپوکالمی یا کاهش سرعت پاکسازی متادون می‌شوند.

۵- EKG پایه باید برای تمام بیماران انجام شود تا فاصله‌ی QT اولیه مشخص گردد.

بسیاری از مطالعات EKG‌های پیگیری را در طول درمان درازمدت با متادون توصیه می‌کنند؛ به ویژه زمانی که عوامل خطر دیگری نیز وجود داشته باشند (آلمن، آگمن و آمان، ۲۰۰۸؛ لامونت و هانت، ۲۰۰۶؛ استیچرلینگ و همکاران، ۲۰۰۵؛ استولد و تابر، ۲۰۰۵). گرچه EKG پیگیری در بسیاری از مطالعات توصیه شده، ولی زمان دقیق انجام این EKG‌ها مورد اختلاف نظر است و یک برنامه‌ی زمان‌بندی واحد در دسترس نیست (جدول ۲). دلیل این اختلاف نظرها، نبودن یک مطالعه‌ی کنترل‌شده‌ی بزرگ (با حجم نمونه‌ی بالا) می‌باشد (کروسیانی، ۲۰۰۸).

جورج، موریرا، فاپوهاندا (۲۰۰۸) معتقدند که EKG روتین برای بیمارانی که روی دوز پایین (>۴۰ میلی‌گرم در روز) تا متوسط (۸۰-۱۰۰ میلی‌گرم در روز) متادون قرار دارند و بیمارانی که عامل خطر دیگری ندارند، لازم نیست.

مدارک کافی جهت ارتباط بین سطح سرمی متادون و طولانی شدن QTc وجود ندارد، به همین دلیل سطوح خونی متادون نباید به عنوان عامل پیش‌گویی‌کننده‌ی سندرم QTc طولانی در نظر گرفته شود (آبرامسون و همکاران، ۲۰۰۸؛ فونسکا و همکاران، ۲۰۰۹).

در بیمارانی که دچار آریتمی TdP می‌شوند، ارزیابی‌های اورژانس لازم است تا از عوارض بعدی مثل فیبریلاسیون بطنی و مرگ ناگهانی قلبی جلوگیری به عمل آید (آلمن، آگمن و آمان، ۲۰۰۸؛ اسس و همکاران، ۲۰۰۸؛ وانگ و همکاران، ۲۰۰۷). مهم‌ترین جزء درمان مؤثر در سندرم QTc طولانی مادرزادی یا اکتسابی و آریتمی TdP، تشخیص زودهنگام و رفع عامل آسیب‌رسان و تصحیح هر نوع شرایط زمینه‌ساز می‌باشد (تان و همکاران، ۱۹۹۵).

Author	Follow up ECGs
No authors listed, 2005	در طی دو هفته اول شروع درمان
Krantz et al., 2002	در طی سی روز اول و بعد سالی یک‌بار
Pearson & Woosley, 2005	در دوزهای بالای 130 میلی‌گرم
CSAT, 2010	قبل از شروع درمان، انتهای ماه اول و بعد از آن سالی یک‌بار همچنین هرگاه دوز متادون بالای 100 میلی‌گرم برد.

جدول ۲. توصیه‌های متفاوت برای زمان‌بندی گرفتن نوار قلب از بیماران.

می‌تواند خطر طولانی شدن QTc را کم کند که البته این نوع متادون در ایران موجود نیست. (گیراردین و گاسپوز، ۲۰۰۷).

← پیش آگهی و مرگ و میر

آریتمی TdP معمولاً محدود است، اما گاه می‌تواند به تاکی کاردی بطنی، فیبریلاسیون بطنی و مرگ ناگهانی قلبی تبدیل شود (آلمن، اگمن و آمان، ۲۰۰۸؛ استیچرلینگ و همکاران، ۲۰۰۵). میزان مرگ و میری که به طولانی شدن QTc ناشی از مصرف متادون نسبت داده شود، پایین است. به کار بستن تمام توصیه‌ها جهت جلوگیری از طولانی شدن QTc، تشخیص زودهنگام TdP و درمان بیماران با دفیبریلاتور قلبی یا ضربان‌ساز (Pacemaker)، می‌تواند به زنده ماندن بیماران کمک کند (کرانتز، و همکاران، ۲۰۰۲، آنچرسن و همکاران، ۲۰۰۹).

← بحث و نتیجه‌گیری

گرچه ارتباط مصرف متادون با سندرم QTc طولانی و آریتمی TdP در بسیاری از مطالعات گزارش شده، اما دوز دقیق و شرایطی که منجر به این عارضه‌ی بالقوه‌ی کشنده می‌شود، کاملاً مشخص نشده است. بعضی گروه‌های بیماران که متادون مصرف می‌کنند مثل بیماران مسن، بیماران مبتلا به عفونت HIV و یا کسانی که بیماری قلبی دارند، ممکن است یک برنامه‌ی جداگانه جهت انجام EKG‌های پیگیری، نیاز داشته باشند. در بسیاری از مطالعات، انجام EKG و مانیتورینگ قلبی در بیماران که متادون مصرف می‌کنند، به ویژه زمانی که عوامل خطر دیگری نیز وجود دارد، توصیه شده است. مشکل اینجاست که توافق بر روی زمان دقیق انجام EKG و زمان بندی جهت انجام EKG‌های بعدی وجود ندارد. این اختلاف نظرها می‌تواند با انجام یک مطالعه‌ی کنترل‌شده‌ی بزرگ که تمام شرایط تاثیرگذار و گروه‌های مختلف بیماران را به طور جداگانه بررسی می‌کند، رفع شود. با توجه به اطلاعات داده شده، ۱۰ یادآوری مهم برای پزشکان در مورد MMT، آریتمی‌های ممکن و مانیتورینگ EKG در جدول ۵ خلاصه شده است.

در تمام بیماران مبتلا به سندرم QTc طولانی یا آریتمی TdP:

۱. مصرف متادون قطع می‌شود و یا کاهش یابد.
 ۲. نالوکسان می‌تواند به عنوان آنتی‌دوت متادون تجویز شود، به ویژه در بیمارانی که سندرم مسمومیت با اپیوئید (میوز، کاهش فشار خون، ضربان قلب و تعداد تنفس و وضعیت ذهنی مختل) دارند.
 ۳. جایگزینی بوپرنورفین به جای متادون می‌تواند کمک‌کننده باشد.
 ۴. عدم تعادل الکترولیتی شامل هیپوکالمی، هیپومگنیمیم و هیپوکلسمی، باید تصحیح شود.
 ۵. در بیماران با همودینامیک ناپایدار، فیبریلاسیون خارجی انتخاب اول است.
 ۶. در بیماران با همودینامیک پایدارتر، تزریق منیزیم داخلی وریدی می‌تواند موجب اتمام آریتمی TdP شود. استفاده از ضربان‌ساز خارجی یا داخل وریدی با تعداد ضربان بالا ممکن است از طریق کم کردن فاصله‌ی QT موجب اتمام TdP پی در پی شود.
- بیمارانی که روی دوز بالای متادون بوده‌اند، باید در یک مرکز مانیتورینگ بستری شوند، زیرا متادون، نیمه‌عمر بالایی دارد و می‌تواند باعث مسمومیت تاخیری یا مجدد گردد، حتی اگر مسمومیت اولیه توسط نالوکسان برطرف شده باشد (وانگ، و همکاران، ۲۰۰۷).

بعضی محققان معتقدند مصرف متادون‌های خاص (راست‌گرد)



← جمع‌بندی مقاله

ده نکته‌ی جمع‌بندی در توجه به نوار قلب در حین درمان نگهدارنده با متادون:

۱. بعد از مطالعه‌ی مقاله، لطفاً از امروز به احتمال بروز آریتمی در بیماران خود فکر کنید!
۲. جهت درمان اعتیاد، هر فرد را به صورت جداگانه و با تمرکز بر شرایط خاص و فاکتورهای خطر وی بررسی کنید.
۳. به ارزیابی دقیق کلینیکی، پیگیری‌های متعدد و ثبت دقیق اطلاعات در پرونده‌ی بیماران خود توجه داشته باشید.
۴. به احتمال سوءمصرف هم‌زمان سایر مواد توجه کنید. مصرف هم‌زمان متادون با الکل، شیشه، بنزودیازپین‌ها و کوکائین، خطر آریتمی را بیشتر می‌کند.
۵. در مورد مصرف داروهای همراه دقیق باشید. بیشتر افراد دچار آریتمی، همراه با متادون، داروی دیگری نیز مصرف می‌کرده‌اند.
۶. در مورد احتمال بروز مسمومیت با متادون هوشیار باشید، به ویژه در مرحله‌ی القا (Induction) و در موارد مصرف در خانه.
۷. بیماران پرخطر برای آریتمی را مشخص کنید؛ مصرف دوز بالا، مصرف داروهای دیگر، مصرف مواد دیگر، جنس مونث، سن، سابقه و ...
۸. به کارکنان و همکاران خود در مورد علائم و خطرات آریتمی در حین درمان نگهدارنده آموزش دهید و بر عملکرد آن‌ها نظارت داشته باشید.
۹. به بیمار خود و خانواده‌ی او در مورد علائم خطر و روش‌های پیشگیری از آریتمی آموزش دهید و اطلاعات آن‌ها را مجدداً ارزیابی کنید.
۱۰. اگر وزارت بهداشت، موضعی در مورد زمان انجام EKG ندارد، یک برنامه‌ی شخصی جهت انجام EKG در بیماران کلینیک خود تهیه کنید: کی؟ کجا؟ چه تفسیری؟ و چه اقداماتی؟

cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes, *Pharmacotherapy*; 25 (4):611-4

Krantz MJ, Kutinsky IB, Robertson AD, Mehler PS.(2003). Jun, Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes, *Pharmacotherapy*; 23 (6):802-5

Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS.(2002). Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone, *Ann Intern Med*. 137 (6):501-4

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC.(2008). QTc Interval Screening in Methadone Treatment: the CSAT Consensus Guideline, *Ann Intern Med*. [Epub ahead of print]

Krantz MJ.(2008). Heterogeneous impact of methadone on the QTc interval: what are the practical implications?, *J Addict Dis*.;27 (4):5-9

Krook AL, Waal H, Hansteen V. (2004). Routine ECG in methadone-assisted rehabilitation is wrong prioritization, *Tidsskr Nor Laegeforen*.; 124 (22):2940-1

Lamont P, Hunt SC. (2006). A twist on torsade: a prolonged QT interval on methadone, *J Gen Intern Med*.; 21 (11):C9-C12

Letsas KP, Efreimidis M, Kounas SP, Pappas LK, Gavrielatos G, Alexanian IP, Dimopoulos NP, Filippatos GS, Sideris A, Kardaras F.(2009). Clinical characteristics of patients with drug-induced QT interval prolongation and torsade de pointes: identification of risk factors, *Clin Res Cardiol*.98 (4):208-12. Epub 2008 Nov 24

Moss AJ.(1999). The QT interval and torsade de pointes, *Drug Saf*.; 21 Suppl 1:5-10

No authors listed .(2005). Torsades de pointes with methadone, *Prescrire Int*.14 (76):61-2.

Pearson EC, Woosley RL .(2005). QT prolongation and torsades de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system, *Pharmacoepidemiol Drug Saf*.; 14 (11):747-53

Petrosillo N, Lisena FP, Chinello P.(2006). QTc prolongation in human immunodeficiency virus-infected persons, *Arch Intern Med*.; 166 (20):2288-9

Pimentel L, Mayo D. (2008). Chronic methadone therapy complicated by torsades de pointes: a case report, *J Emerg Med*.; 34 (3):287-90. Epub 2007 Nov 26

Routhier DD, Katz KD, Brooks DE. (2007). QTc prolongation and torsades de pointes associated with methadone therapy, *J Emerg Med*.; 32 (3):275-8.

Sticherling C, Schaer BA, Ammann P, Maeder M, Osswald S. (2005). May 14, Methadone-induced Torsade de pointes tachycardias, *Swiss Med Wkly*.; 135 (19-20):282-5

Stringer J, Welsh C, Tommasello A. (2009). Methadone-associated Q-T interval prolongation and torsades de pointes, *Am J Health Syst Pharm*.; 66 (9):825-33

Stvold C., Topper M. (2005). Methadone-induced heart arrhythmia, *Tidsskr Nor Laegeforen*. Aug 11; 125 (15):2021-2

Tan HL, Hou CJ, Lauer MR, Sung RJ.(1995). Electrophysiologic mechanisms of the long QT interval syndromes and torsade de pointes, *Ann Intern Med*.122 (9):701-14

Walker PW, Klein D, Kasza L.(2001). High dose methadone and ventricular arrhythmias: a report of three cases, *Eur Addict Res*.7 (1):37-9

Wallner C, Stöllberger C, Hlavín A, Finsterer J, Hager I, Hermann P. (2008). Electrocardiographic abnormalities in opiate addicts, *Addiction*.; 103 (12):1987-93

Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MC. (2007). QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial, *Arch Intern Med*.; 167 (22):2469-75

Wolbrette DL. (2004). Drugs that cause Torsades de pointes and increase the risk of sudden cardiac death, *Curr Cardiol Rep*.; 6 (5):379-84

Wong SC, Roberts JR. (2007). Case files of the Drexel University Medical Toxicology Fellowship: methadone-induced QTc prolongation, *J Med Toxicol*.; 3 (4):190-4

Abramson DW, Quinn DK, Stern TA .(2008). Methadone-Associated QTc Prolongation: A Case Report and Review of the Literature, *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*.; 10 (6):470-6

Altmann D, Eggmann U, Ammann P, 2008, Drug induced QT prolongation, *Wien Klin Wochenschr*.;120 (5-6):128-35

Ancheresen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H .(2009). Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study, *Addiction*; 104 (6):993-9

Antzelevitch C .(2007). Ionic, molecular, and cellular bases of QT-interval prolongation and torsade de pointes, *Europace*.9 Suppl 4:iv4-15

Athanasos P, Farquharson AL, Compton P, Psaltis P, Hay J.(2008). Electrocardiogram characteristics of methadone and buprenorphine maintained subjects, *J Addict Dis*.; 27 (3):31-5

Chinello P, Lisena FP, Angeletti C, Boumis E, Papetti F, Petrosillo N.(2007). Role of antiretroviral treatment in prolonging QTc interval in HIV-positive patients, *J Infect*.; 54 (6):597-602. Epub 2006 Dec 14

Corkery JM, Schifano F, Ghodse AH, Oyefeso A.(2004). Dec; The effects of methadone and its role in fatalities, *Hum Psychopharmacol*. 19 (8):565-76

Cruciani RA.(2008). Methadone: to ECG or not to ECG...That is still the question, *J Pain Symptom Manage*.; 36 (5):545-52

De Ponti F, Poluzzi E, Cavalli A, Recanatini M, Montanaro N. (2002). Safety of non-antiarrhythmic drugs that prolong the QT interval or induce torsade de pointes: an overview, *Drug Saf*.; 25 (4):263-86.

Drici MD, Clément N. (2001). Is gender a risk factor for adverse drug reactions? The example of drug-induced long QT syndrome, *Drug Saf*.; 24 (8):575-85.

Ehret GB, Desmeules JA, Broers B .(2007). May, Methadone-associated long QT syndrome: improving pharmacotherapy for dependence on illegal opioids and lessons learned for pharmacology, *Expert Opin Drug Saf*.;6 (3):289-303

Esses JL, Rosman J, Do LT, Schweitzer P, Hanon S. (2008). Successful transition to buprenorphine in a patient with methadone-induced torsades de pointes, *J Interv Card Electrophysiol*.; 23 (2):117-9.

Fanoë, S., Hvidt C., Ege P., Gorm Boje J.(2007). Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart J*. 93 (9):1051-1055

Fonseca F, Marti-Almor J, Pastor A, Cladellas M, Farré M, de la Torre R, Torrens M. (2009). Prevalence of long QTc interval in methadone maintenance patients, *Drug Alcohol Depend*.; 99 (1-3):327-32.

George S, Moreira K, Fapohunda M.(2008). Methadone and the heart: what the clinician needs to know, *Curr Drug Abuse Rev*.1 (3):297-302

Gil M, Sala M, Anguera I, Chapinal O, Cervantes M, Guma JR, Segura F.(2003). QT prolongation and Torsades de Pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treated with methadone, *Am J Cardiol*.; 92 (8):995-7

Girardin F, Gaspoz JM, 2007 11, Psychiatric patients and QT interval monitoring, *Rev Med Suisse*.; 3 (106):945-8

Gupta A, Lawrence AT, Krishnan K, Kavinsky CJ, Trohman RG. (2007). Current concepts in the mechanisms and management of drug-induced QT prolongation and torsade de pointes, *Am Heart J*.153 (6):891-9.

Hrovatin E, Zardo F, Brieda M, Dametto E, Piazza R, Antonini-Canterin F, Cassin M, Meneguzzo N, Viel E, Lestuzzi C, Di Gennaro G, Nicolosi GL. (2004). Long QT and torsade de pointes in a patient with acquired human immunodeficiency virus infection in multitherapy with drugs affecting cytochrome P450, *Ital Heart J Suppl*.;5 (9):735-40

Iskandar SB, Abi-Saleh BS, Mechleb BK, Fahrig SA. (2007). Methadone and torsade de pointes: case report and review of the literature, *Tenn Med*.; 100 (2):35-7, 42

Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. (2005). Effects of buprenorphine on