

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE



Vesna Mijatović

**PROCENA KARDIOLOŠKE BEZBEDNOSTI PRI
PRIMENI METADONA U SUPSTITUCIONOJ TERAPIJI
ZAVISNIKA OD OPIJATA**

Doktorska disertacija

Mentori:

Prof. dr Isidora Samojlik

Prof. dr Stojan Petković

Novi Sad, 2014.

UNIVERZITET U NOVOM SADU

MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

| | |
|---------------------------------|---|
| Redni broj: RBR | |
| Identifikacioni broj: IBR | |
| Tip dokumentacije: TD | Monografska dokumentacija |
| Tip zapisa: TZ | Tekstualni štampani materijal |
| Vrsta rada: VR | Doktorska disertacija |
| Ime i prezime autora: AU | Vesna Mijatović |
| Mentor: MN | Prof. dr Isidora Samojlik Prof. dr Stojan Petković |
| Naslov rada: NR | Procena kardiološke bezbednosti pri primeni metadona u supstitucionoj terapiji zavisnika od opijata |
| Jezik publikacije: JP | Srpski (latinica) |
| Jezik izvoda: JI | Srpski/engleski |
| Zemlja publikovanja: ZP | Republika Srbija |
| Uže geografsko područje: UGP | Vojvodina |
| Godina: GO | 2014. |
| Izdavač: IZ | Autorski reprint |
| Mesto i adresa: MA | 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3 |

| | |
|--|---|
| Fizički opis rada: FO | 9 poglavlja, 99 stranica (ne računajući literaturu i priloge), 3 slike, 36 tabela, 9 grafikona, 213 referenci, 5 priloga |
| Naučna oblast: NO | Medicina |
| Naučna disciplina: ND | Farmakologija |
| Predmetna odrednica, ključne reči: PO | Metadon+terapijska primena; Supstitucionna terapija zavisnosti+neželjena dejstva; Benzodijazepini; Dijazepam; Interakcije lekova; Elektrokardiografija; Sindrom dugog QT intervala; Troponin; Mortalitet |
| UDK | 615.212.7.065 615.212.7.015.12 |
| Čuva se: ČU | U biblioteci Medicinskog fakulteta, Univerziteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3 |
| Važna napomena: VN | |
| Izvod IZ | <p>Metadon je sintetski agonist opijatnih receptora koji se primenjuje u sklopu supstitucione terapije opijatnih zavisnika metadonom (STM) i u terapiji hroničnog bola. Dugoročna primena STM je praćena blagim, uglavnom prolaznim, neželjenim delovanjima. Međutim, metadon pripada grupi lekova koji mogu da prouzrokuju prolongaciju korigovanog QT intervala (QTc) u elektrokardiogramu (EKG-u) i povećaju rizik za nastanak potencijalno fatalnih aritmija tipa <i>torsades de pointes</i>. Opijatni zavisnici metadon najčešće koriste u kombinaciji sa benzodiazepinima, i ova kombinacija lekova predstavlja faktor rizika za nastanak smrtnog ishoda. Iako je najveći broj lekara upoznat sa rizikom za razvoj respiratorne depresije prilikom primene opijata u kombinaciji sa benzodiazepinima, velika studija otkriva da su ventrikularne aritmije i srčani zastoj najčešće prijavljivana neželjena delovanja metadona, primenjenog u kombinaciji sa benzodiazepinima.</p> <p>Ciljevi ovoga radu su da se analizom smrtnih slučajeva povezanih sa upotrebom metadona (MRDs) tokom desetogodišnjeg perioda na teritoriji Vojvodine i sprovođenjem kliničkog ispitivanja kod opijatnih zavisnika na STM proceni kardiološka bezbednost primene metadona, posebno u kombinaciji sa benzodiazepinima.</p> <p>Sprovedena je retrospektivna studija za određivanje karakteristika MRDs na teritoriji Vojvodine, kao i kliničko ispitivanje u kome su učestvovali opijatni zavisnici koji počinju sa STM. Snimanje EKG-a (za izračunavanje QTc intervala) i uzorkovanje krvi (za određivanje koncentracije metadona i diazepamata i vrednosti troponina) je sprovedeno kod svih učesnika istraživanja u 5 vremenskih tačaka (pre početka primene STM, 8. i 15. dana i nakon 1. i 6. meseca primene STM). Koncentracije metadona i diazepamata u serumu su određivane metodom tečne hromatografije sa masenom spektrometrijom (LC-MS).</p> |

U Vojvodini je zapažena rastuća tendencija MRDs, ali ni jedan od umrlih nije bio na STM, i najverovatnije su samoinicijativno koristili metadon i benzodiazepine. Patohistološki nalaz na srcu može govoriti u prilog kardiotsičnosti metadona i njegove kombinacije sa benzodiazepinima, pogotovo kod slučajeva sa pronađenim akutnim miokardijalnim oštećenjem. Što se tiče hroničnih promena na srcu, ne postoji mogućnosti da se potvrdi niti opovrgne uloga psihostimulanasa. Detektovane koncentracije metadona i diazepama kod MRDs su bile u opsegu terapijskih ($<1 \mu\text{g/ml}$).

Poredeći socio-demografske karakteristike opijatnih zavisnika koji su počeli sa STM u ovom istraživanju sa podacima iz sličnih studija sprovedenih širom sveta, zapažena je sličnost u pogledu velikog broja karakteristika. Srednje doze metadona 8., 15. dana i nakon 1. i 6. meseca primene STM su bile $40,23 \pm 17,11 \text{ mg}$, $47,11 \pm 16,79 \text{ mg}$, $50,00 \pm 17,55 \text{ mg}$ i $78,63 \pm 18,14 \text{ mg}$, dok su srednje doze diazepama u istim vremenskim tačkama bile $35,92 \pm 10,47 \text{ mg}$, $33,89 \pm 9,23 \text{ mg}$, $28,33 \pm 11,55 \text{ mg}$ i $28,12 \pm 11,67 \text{ mg}$. Srednje koncentracije metadona su u posmatranim tačkama ispitivanja iznosile $153,44 \pm 111,51 \text{ ng/ml}$, $157,43 \pm 112,39 \text{ ng/ml}$, $176,77 \pm 118,56 \text{ ng/ml}$ i $342,86 \pm 181,54 \text{ ng/ml}$, dok su srednje koncentracije diazepama bile $923,00 \pm 537,89 \text{ ng/ml}$, $923,76 \pm 739,96 \text{ ng/ml}$, $560,74 \pm 436,72 \text{ ng/ml}$ i $1045,32 \pm 932,72 \text{ ng/ml}$. Dužina QTc intervala pre primene STM je bila $411,87 \pm 27,22 \text{ ms}$, tj. $414,64 \pm 29,38 \text{ ms}$ 8. dana STM, $416,97 \pm 26,39$ 15. dana, i $425,20 \pm 17,71 \text{ ms}$ nakon 1. meseca tj. $423,50 \pm 14,72 \text{ ms}$ nakon 6. meseca primene STM. Pokazan je statistički značajan porast dužine QTc intervala nakon 1. i nakon 6. meseca primene STM u odnosu na vrednost pre primene STM, kako u grupi svih ispitanika, tako i u podgrupi muškog pola. Pokazano je postojanje statistički značajne korelacije između koncentracije metadona i dužine QTc intervala nakon 15. dana, 1. i 6. meseca primene STM, kako kod svih ispitanika, tako i u podgrupi muškog pola. Ova korelacija ostaje statistički značajna i ukoliko se uključe i drugi faktori – koncentracija diazepama i dužina perioda upotrebe heroina, kod svih ispitanika i u podgrupi muškog pola nakon 15 dana i mesec dana primene STM, kao i u podgrupi muškog pola nakon 6. meseca STM. Iako nijedan pacijent nije prijavio neko neželjeno delovanje metadona na nivou kardiovaskularnog sistema, najveći broj pacijenata oba pola se nakon prvog meseca primene STM žalio na pojačano znojenje i opstipaciju.

Koncentracije metadona i diazepama u uzorcima krvi kod MRDs se nalaze u rasponu koncentracija ovih lekova u krvi ispitanika koji su učestvovali u prospektivnoj studiji. Trećina umrlih je imala samo znake akutnog oštećenja srca, dok do porasta troponina i vrednosti QTc intervala preko 500 ms nije došlo ni kod jednog ispitanika iz prospektivne studije.

Potrebno je sprovesti dalja istraživanja sa ciljem razjašnjenja moguće uloge benzodiazepina u povećanju kardiotsičnosti metadona kod opijatnih zavisnika na STM.

| | |
|--|---|
| Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP | 22.05.2012. |
| Datum odbrane: DO | |
| Članovi komisije: KO | <p>predsednik: Prof. dr Momir Mikov, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu</p> <p>član: Prof. dr Ana Sabo, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu</p> <p>član: Prof. dr Aleksandra Dickov, vanredni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu</p> <p>član: Doc. dr Ilija Srdanović, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu</p> <p>član: Prof. dr Slobodan Savić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu</p> |

**UNIVERSITY OF NOVI SAD
FACULTY OF MEDICINE**

KEY WORD DOCUMENTATION

| | |
|--------------------------------|---|
| Accession number: ANO | |
| Identification number: INO | |
| Document type: DT | Monograph documentation |
| Type of record: TR | Textual printed material |
| Contents code: CC | PhD thesis |
| Author: AU | Vesna Mijatović |
| Mentor: MN | Associate Professor Isidora Samojlik, MD, PhD Associate Professor Stojan Petković, MD, PhD |
| Title: TI | Cardiac safety assessment in methadone use in opiate addicts during methadone maintenance treatment |
| Language of text: LT | Serbian |
| Language of abstract: LA | Serbian/English |
| Country of publication: CP | Republic of Serbia |
| Locality of publication: LP | Vojvodina |
| Publication year: PY | 2014 |
| Publisher: PU | Author reprint |
| Publication place: PP | 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3 |

| | |
|-----------------------------|---|
| Physical description: PD | 9 chapters, 99 pages, 3 pictures, 36 tables, 9 figures, 213 references, 5 appendices |
| Scientific field SF | Medicine |
| Scientific discipline SD | Pharmacology |
| Subject, Key words SKW | Methadone + therapeutic use; Opiate Substitution Treatment + adverse effects; Benzodiazepines; Diazepam; Drug interactions; Electrocardiography; Long QT Syndrome; Troponin; Mortality |
| UC | 615.212.7.065 615.212.7.015.12 |
| Holding data: HD | Library of Faculty of Medicine, University of Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3 |
| Note: N | |
| Abstract AB | <p>Methadone is a synthetic agonist of opioid receptors which is used in methadone maintenance treatment (MMT) of opiate addicts as well as in the treatment of chronic pain. A long-term use of MMT is followed by mild, mostly transient, adverse effects. However, methadone belongs to a group of medicines which can provoke a prolongation of QTc (corrected QT) interval in electrocardiogram (ECG) and thus increase the risk from the development of potentially fatal arrhythmias – torsades de pointes. Moreover, methadone is widely associated with benzodiazepines use in heroin addicts, and this combination is considered as a risk factor for lethal outcome. Despite the fact that most of health care professionals are aware of possible respiratory depressant effect of methadone and benzodiazepines co-administration, recently published data reveal that ventricular arrhythmia and cardiac arrest are currently the most frequent adverse event attributed to methadone and benzodiazepine co-medication.</p> <p>The aim of this study is to assess cardiac safety of methadone use, especially in combination with benzodiazepines, by analyzing characteristics of methadone-related deaths (MRDs) during 10-year period as well as by conducting a clinical trial among opiate addicts in MMT.</p> |

A retrospective study to determine the characteristics of MRDs in Vojvodina, as well as a clinical trial in which participated opiate addicts at the start of MMT were performed. ECG (to calculate QTc interval) and blood sampling (to determine methadone and diazepam concentrations and troponin values) were performed in all study participants at five time points (before the introduction of MMT, on 8th, on 15th day, after 1 and 6 months of MMT). Methadone and diazepam concentrations in serum were determined by using liquid chromatography-mass spectrometry (LC-MS).

An increasing tendency of MRDs was observed in the region of Vojvodina, but none of the victims were under healthcare professionals' control, and, most commonly, they used methadone and benzodiazepines, on their own initiative. Pathohistological findings in the heart in MRDs might support cardiac adverse effects of methadone and its combination with benzodiazepines, especially in cases with acute myocardial damage. As for the chronic heart changes, we can neither confirm nor exclude the role of psychostimulants. Detected concentrations of methadone and diazepam were in therapeutic range (<1 µg/ml).

Comparing socio-demographic characteristics of opiate addicts who started with MMT in this study with data from similar studies conducted worldwide, the similarity in terms of large number of features was observed. The mean methadone dose on the 8th, 15th days, and after 1 and 6 months of MMT was 40.23±17.11 mg, 47.11±16.79 mg, 50.00±17.55 mg and 78.63±18.14 mg, respectively, while the mean diazepam dose at the same time points was 35.92±10.47 mg, 33.89±9.23 mg, 28.33±11.55 mg and 28.12±11.67 mg, respectively. The mean methadone concentration at observed time points was 153.44±111.51 ng/ml, 157.43±112.39 ng/ml, 176.77±118.56 ng/ml and 342.86±181.54 ng/ml, respectively, while the mean diazepam concentration was 923.00±537.89 ng/ml, 923.76±739.96 ng/ml, 560.74±436.72 ng/ml and 1045.32±932.72 ng/ml, respectively. The length of QTc interval before the introduction of MMT was 411.87±27.22 ms, 414.64±29.38 ms on the 8th day of MMT, 416.97±26.39 on the 15th day of MMT, after 1 month of MMT 425.20±17.71 ms and after 6 months of MMT 423.50±14.72 ms. There was a statistically significant increase in the length of QTc interval after 1 and 6 months of MMT in comparison to the value before the application of MMT, within the whole group of patients and in the subgroup of men. A statistically significant correlation between the concentration of methadone and QTc interval length after 15 days, 1 and 6 months of MMT, both in the whole group and in the subgroup of men was observed. The correlation remained statistically significant if the other factors, such as concentration of diazepam and the length of heroin use, were included, in all patients and in the subgroup of men after 15 days and one month of MMT as well as in the subgroup of men after 6 months of MMT. Although none of the patients reported any cardiac adverse effect of methadone, the majority of them complained of sweating and constipation after the first month of MMT.

Concentrations of methadone and diazepam in blood samples in MRDs were within the range of concentrations of these drugs in blood of patients who participated in the prospective study. In one third of MRDs only signs of acute myocardial damage were detected, while an increase in troponin values and the length of QTc interval over 500 ms did not occur in any patient in the prospective study.

Further studies could clarify the possible role of benzodiazepines in the increasing cardiotoxicity of methadone in opiate addicts in MMT.

| | |
|--|--|
| Accepted on Scientific Board on: AS | May 22, 2012 |
| Defended: DE | |
| Thesis Defend Board: DB | <p>president: Full Professor Momir Mikov, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Novi Sad</p> <p>member: Full Professor Ana Sabo, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Novi Sad</p> <p>member: Associate Professor Aleksandra Dickov, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Novi Sad</p> <p>member: Assistant Professor Ilija Srdanović, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Novi Sad</p> <p>member: Full Professor Slobodan Savić, MD, PhD, Faculty of Medicine, University of Belgrade</p> |

SADRŽAJ

| | |
|--|-----------|
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. Metadon | 1 |
| 1.1.1. Farmakodinamske osobine metadona | 1 |
| 1.1.2. Farmakokinetičke osobine metadona | 2 |
| 1.1.3. Interakcije metadona | 4 |
| 1.2. Primena metadona u supstitucionoj terapiji | 8 |
| 1.3. Bezbednost primene metadona u supstitucionoj terapiji | 10 |
| 1.3.1. Kardiološka bezbednost pri primeni metadona u supstitucionoj terapiji | 11 |
| 1.3.1.1. Preporuke za EKG monitoring opijatnih zavisnika koji primaju STM | 17 |
| 1.3.2. Nemetadonska supstitucionna terapija opijatnih zavisnika..... | 19 |
| 2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 21 |
| 3. RADNE HIPOTEZE | 22 |
| 4. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA | 23 |
| 4.1. Retrospektivna studija..... | 23 |
| 4.2. Prospektivna studija (kliničko ispitivanje)..... | 24 |
| 4.2.1. Vreme i mesto sprovođenja istraživanja | 24 |
| 4.2.2. Odabir ispitanika | 24 |
| 4.2.3. Plan kliničkog ispitivanja..... | 25 |
| 4.2.4. Procena kardiovaskularnog rizika | 28 |
| 4.3. Određivanje koncentracije lekova u krvi | 28 |
| 4.3.1. Uzorkovanje krvi..... | 28 |
| 4.3.2. Standardi i rastvarači..... | 28 |
| 4.3.3. Aparatura..... | 29 |
| 4.3.4. Priprema uzorka | 31 |

| | | |
|-------------|---|-----------|
| 4.3.5. | <u>Validacija metode</u> | <u>31</u> |
| 4.4. | Biohemijska ispitivanja | 34 |
| 4.5. | Statistička obrada podataka | 34 |
| 5. | REZULTATI..... | 36 |
| 5.1. | Retrospektivna studija..... | 36 |
| 5.1.1. | <u>Zastupljenost MRDs u Vojvodini</u> | <u>36</u> |
| 5.1.2. | <u>Sociodemografske karakteristike MRDs.....</u> | <u>37</u> |
| 5.1.3. | <u>Patohistološke karakteristike MRDs.....</u> | <u>37</u> |
| 5.1.4. | <u>Toksikološki nalaz MRDs.....</u> | <u>39</u> |
| 5.2. | Prospektivna studija | 42 |
| 5.2.1. | <u>Karakteristike učesnika istraživanja.....</u> | <u>42</u> |
| 5.2.2. | <u>Longitudinalna analiza.....</u> | <u>53</u> |
| 5.2.2.1. | <i>Longitudinalna analiza doza i koncentracija metadona.....</i> | <i>53</i> |
| 5.2.2.2. | <i>Longitudinalna analiza doza i koncentracija diazepamama</i> | <i>55</i> |
| 5.2.2.3. | <i>Longitudinalna analiza kardioloških parametara.....</i> | <i>57</i> |
| 5.2.3. | <u>Analiza preseka.....</u> | <u>60</u> |
| 5.2.3.1. | <i>Tačka A</i> | <i>60</i> |
| 5.2.3.2. | <i>Tačka B</i> | <i>61</i> |
| 5.2.3.3. | <i>Tačka C.....</i> | <i>66</i> |
| 5.2.3.4. | <i>Tačka D.....</i> | <i>70</i> |
| 5.2.3.5. | <i>Tačka E</i> | <i>76</i> |
| 5.2.4. | <u>Uporedni prikaz rezultata retrospektivne i prospektivne studije.....</u> | <u>79</u> |
| 6. | DISKUSIJA | 82 |
| 6.1. | Retrospektivna studija..... | 82 |
| 6.2. | Prospektivna studija | 85 |

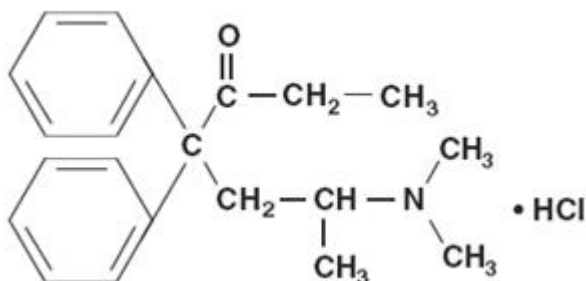
| | | |
|-------------|--|------------|
| 6.2.1. | <u>Karakteristike učesnika istraživanja.....</u> | 85 |
| 6.2.2. | <u>Longitudinalna analiza.....</u> | 87 |
| 6.2.3. | <u>Analiza preseka.....</u> | 90 |
| 6.2.3.1. | <i>Odnos koncentracije metadona i QTc intervala</i> | 90 |
| 6.2.3.2. | <i>Moguće interakcije metadona.....</i> | 93 |
| 6.2.3.3. | <i>Faktori koji utiču na dužinu QTc intervala.....</i> | 94 |
| 6.2.3.4. | <i>Neželjena dejstva STM.....</i> | 96 |
| 7. | ZAKLJUČCI..... | 98 |
| 8. | LITERATURA..... | 100 |
| 9. | PRILOZI..... | 119 |
| 9.1. | Prilog 1 – Tekst informacije za učesnike istraživanja sa tekstom pristanka informisanog ispitanika za učešće u istraživanju | 119 |
| 9.2. | Prilog 2 - Modifikovan Pompidou upitnik..... | 122 |
| 9.3. | Prilog 3 - Upitnik o neželjenim delovanjima tokom STM..... | 129 |
| 9.4. | Prilog 4 – Određivanje skora kardiovaskularnog rizika..... | 131 |
| 9.5. | Prilog 5. – Hromatogrami | 134 |
| 9.5.1. | <u>Maseni hromatogram humanog seruma "spajkovan" triheksifenidilom.....</u> | 134 |
| 9.5.2. | <u>Maseni hromatogram humanog seruma "spajkovan" metadonom.....</u> | 135 |
| 9.5.3. | <u>Maseni hromatogram humanog seruma "spajkovan" diazepamom</u> | 136 |

1. UVOD

1.1. Metadon

Metadon je prema hemijskoj strukturi 6-(dimetilamino)-4,4-difenil-3-heptanon (Ferrari i sar., 2004). Bela je kristalna praškasta supstanca, bez mirisa i gorkog ukusa. Lako je rastvorljiv u vodi, kao i u izopropranolu i hloroformu, a nerastvorljiv u etru i glicerolu (Kapur i sar., 2011).

Najčešće se koristi u obliku soli – hidrohlorida (McCance-Katz i sar., 2010). Metadon hidrohlorid ima sledeće karakteristike: tačku topljenja na 235 °C, pKa 8,25 u vodi na 20 °C, pH rastvora između 4,5 i 6,5, deobni koeficijent 117 pri pH 7,4 u smeši oktanol/voda i molekulsku masu 345,91 (Stotts i sar., 2009). Njegova molekularna formula je C₂₁H₂₇NO – HCl, dok je strukturna formula prikazana na **slici 1**.



Slika 1. Strukturna formula metadon-hidrohlorida.

Metadon-hidrohlorid se najčešće primenjuje u obliku rastvora za oralnu primenu i to kao racemska smeša (R)- i (S)- enantiomera (Inturrisi, 2005).

1.1.1. Farmakodinamske osobine metadona

Metadon je sintetski dugodelujući opioid i predstavlja punog agonistu μ i σ opioidnih receptora (Dole i Nyswander, 1965). Tačan mehanizam dejstva još uvek nije razjašnjen, ali je verovatno zasnovan na inhibiciji adenil-ciklaze u neuronima, stimulaciji opioidnih receptora

(oponašanje enkefalina, beta endorfina i drugih egzogenih liganada) i olakšavanju permeabilnosti kalijuma. Pretpostavlja se da ova dejstva dovode do promena u brzini oslobađanja neurotransmitera (acetilholin, norepinerfin, supstanca P i dopamin) (Inturrisi, 2005).

Metadon se selektivno vezuje za specifične opioidne receptore u mozgu (limbičkom sistemu, talamusu, strijatumu, hipotalamusu, srednjem mozgu i kičmenoj moždini) i menja provodljivost i osetljivost na bol stimulacijom endogenog sistema za inhibiciju bola. Njegovo centralno delovanje dovodi do sedacije, respiratorne depresije, inhibicije centra za kašalj, mioze, povraćanja i antidiureze. Povećanje tonusa glatkih mišića, koje dovodi do smanjenja motiliteta gastrointestinalnog trakta, posledica je perifernog dejstva metadona (Anderson i Kearney, 2000).

U sklopu supstitucione terapije opijatnih zavisnika metadonom (STM) ovaj lek se primenjuje od 1965. godine, zahvaljujući tome što suprimira želju za heroinom u trajanju od 16 do 36 h i time obezbeđuje stabilno ponašanje opijatnih zavisnika (Dole i Nyswander, 1965). Takođe, široku primenu je našao i u terapiji bola kancerske etiologije i drugih hroničnih bolova, uključujući i bolna neuropatska stanja, jer predstavlja i kompetitivnog antagonistu N-metil-D-aspartat (NMDA) receptora (Fainsinger i sar., 1993; Mizoguchi i sar., 2009; Ripamonti i sar., 1997).

1.1.2. Farmakokinetske osobine metadona

Nakon oralne primene, biološka raspoloživost metadona se kreće u rasponu od 41 do 95% (Nilsson i sar., 1982a; Meresaar i sar., 1981). Maksimalnu koncentraciju u plazmi dostiže nakon 1–6 sati (Wolff i sar., 1991; Nilsson i sar., 1982a; Meresaar i sar., 1981). U plazmi se u velikom procentu (60–90%) vezuje za proteine plazme, uglavnom za α_1 kiseli glikoprotein (Garrido i sar., 2000; Eap i sar., 1990) i u manjem procentu za gama globuline (13,4–17,4%) (Olsen, 1973). Volumen distribucije metadona iznosi 4,2–9,2 l/kg kod opijatnih zavisnika i 1,7–5,3 l/kg kod pacijenata sa hroničnim bolom (Peng i sar., 2005; Kling i sar., 2000; Anggaard i sar., 1974; Dole i Kreek, 1973; Kreek, 1973; Inturrisi i Verebely, 1972).

Primarni put biotransformacije metadona podrazumeva N-demetilaciju i formiranje 2 glavna, neaktivna, metabolita: 2-etiliden-1,5-dimetil-3,3-difenilpirolidina (EDDP) i 2-etil-5-metil-3,3-difenilpiralina (EMDP) i 2 aktivna metabolita: metadol i normetadol, koji nastaju u malim i klinički nesignifikantnim količinama (Pond i sar., 1985).

Za metabolizam metadona je u najvećoj meri odgovoran citohrom (CYP) 3A4, ali su uključeni i CYP1A2, CYP2D6, CYP2D8, CYP2C9/2C8, CYP2C19 i CYP2B6 (Gerber i sar., 2004; Wang i DeVane, 2003; Foster i sar., 1999; Moody i sar., 1997; Iribarne i sar., 1996; Yue i sar., 1995). Aktivni enantiomer, (R)-metadon, uglavnom se metaboliše preko CYP2D6, CYP2D8 i CYP2C19, dok se (S)-metadon pretežno metaboliše preko CYP2B6 (Totah i sar., 2007; Brøsen i Skjelbo, 1991). CYP3A4 pokazuje podjednak afinitet za metabolisanje oba enantiomera (Totah i sar., 2007). U metabolizmu EDDP glavnu ulogu imaju CYP2B6, CYP2C19 i CYP3A4 (Totah i sar., 2007).

Postoje značajne interindividualne varijacije u koncentracijama metadona u krvi nakon primene istih doza (npr. da bi se postigla koncentracija leka u plazmi od 250 ng/ml, moguće je da raspon doza metadona bude 55–921 mg/dan, bez istovremene primene drugih lekova) (Kapur i sar., 2011). Za ove varijacije je barem delimično odgovoran polimorfizam CYP enzima koji učestvuju u metabolizmu metadona (Kapur i sar., 2011). Spori i brzi metabolizatori su opisani za CYP2D6 i smatra se da je status brzih metabolizatora među opijatnim zavisnicima na STM odgovoran za visok nivo nezadovoljstva ovih pacijenata STM (Perez de Los i sar., 2007; Eap i sar., 2001; Poulsen i Loft, 1994). Takođe, velika interindividualna varijabilnost u aktivnosti CYP3A4 enzima, koja nije genetski uslovljena, može da dovede do veoma različitih odgovora opijatnih zavisnika na STM (Streetman i sar., 2000; de Wildt i sar., 1999). Polimorfizam CYP2B6 prvenstveno utiče na promenu nivoa (S)-metadona u plazmi, dok polimorfizam CYP2C9 i CYP2C19 ne utiče na nivo metadona u plazmi (Crettol i sar., 2005; Eap i sar., 2001).

Urin je osnovni put izlučivanja metadona primenjenog u dozama koje prevazilaze 55 mg/dan, dok se metadon primenjen u nižim dozama prvenstveno izlučuje putem stolice (Kapur i sar., 2011). Metadon se prvenstveno izlučuje glomerularnom filtracijom u bubrezima, mada u procesu eliminacije učestvuje i tubularna reapsorpcija, koja se smanjuje sa porastom pH vrednosti urina (Nilsson i sar., 1982b).

Koncentracija metadona u krvi prati biekspencijalnu krivu. Poluvreme eliminacije prve faze (alfa faza, distribucija) se znatno razlikuje od osobe do osobe, krećući se u rasponu od 1,9 do 4,2 h (Meresaar i sar., 1981). Poluvreme eliminacije druge faze (beta faza, eliminacija) varira u većoj meri i iznosi od 8,5 do 47 h (Wolf i sar., 1993; Loimer i sar., 1991; Inturrisi i sar., 1987; Nilsson i sar., 1983; Anggard i sar., 1974; Inturrisi i Verebely, 1972). Trajanje prve faze

odgovara trajanju analgezije, dok je nivo metadona u plazmi tokom druge faze subanalgetski, ali dovoljan da spreči nastanak apstinencijalnih simptoma (Kreek, 1973).

1.1.3. Interakcije metadona

Metadon može stupiti u brojne interakcije sa drugim istovremeno primenjenim lekovima, kako na farmakokinetikom tako i na farmakodinamskom nivou (Kapur i sar., 2011; McCance-Katz i sar., 2010; Ferrari i sar., 2004).

Promene u metabolizmu i eliminaciji metadona su prvenstveno prouzrokovane inhibicijom/indukcijom CYP450, što može dovesti do porasta/smanjenja količine metadona u krvi i tkivima. Da bi se odigrala metabolička indukcija usled ponovljene primene određenog leka zajedno sa metadonom, dolazi ili do sinteze novog enzima ili do porasta njegove aktivnosti. Konačni ishod je povećan metabolizam metadona i smanjenje njegove koncentracije potrebne da bi se ispoljila farmakološka aktivnost. Za ovaj proces je potrebno 1–2 nedelje. Kao krajnji rezultat može doći do ispoljavanja apstinencijalnih simptoma kod pacijenata na STM. S druge strane, enzimski inhibicija se odigrava brzo pošto je leku potrebno malo vremena da blokira enzim kojim se metaboliše metadon. Inhibicija aktivnosti enzima smanjuje njegov metabolizam, i tako mu povećava farmakološku aktivnost i rizik za razvoj neželjenih delovanja i toksičnosti. Farmakokinetičke interakcije se, takođe, mogu odigrati kada se sa metadonom primeni određeni lek koji je metabolički supstrat citohroma koji ga metaboliše. U ovom slučaju lek koji ima veći afinitet prema citohromu sprečiće metabolizam drugog leka i povećati njegovu koncentraciju (Lin i Lu, 1998; Korzekwa i sar., 1998; Shou i sar., 1994). U **tabeli 1** su prikazane najčešće farmakokinetičke interakcije metadona sa drugim istovremeno primenjenim lekovima, kao i njihov pretpostavljeni mehanizam.

Tabela 1. Lekovi koji stupaju u farmakokinetičke interakcije sa metadonom i pretpostavljen mehanizam interakcije (Kapur i sar., 2011; McCance-Katz i sar., 2010; Ferrari i sar., 2004).

| Lek | Opis interakcije |
|--|---|
| abakavir | povećava klirens metadona, smanjuje njegovo poluvreme eliminacije |
| amitriptilin | povećava nivo plazmatskog α_1 glikoproteina, metabolički supstrat CYP3A4 |
| amprenavir | smanjuje poluvreme eliminacije metadona indukujući CYP450 enzime |
| antagonisti kalcijumskih kanala (amlodipin, diltiazem, nifedipin, nimodipin, verapamil) | metabolički supstrati CYP3A4 |
| antiaritmičari (enkainid, flekainid, propafenon) | metabolički supstrati CYP2D6 |
| antiaritmičari (lidokain, hinidin, amjodaron) | metabolički supstrati CYP3A4 |
| antigljivični azoli (flukonazol, ketokonazol, itrakonazol) | inhibitori CYP3A4 i CYP2C9 |
| barbiturati | snažni induktori CYP3A4 |
| benzodiazepini (alprazolam, klonazepam, midazolam, triazolam) | metabolički supstrati CYP3A4 |
| beta blokatori (alprenolol, atenolol, metoprolol, propranolol, timolol) | metabolički supstrati CYP2D6 |
| ciprofloksacin | inhibitor CYP1A2 i CYP3A4 |
| deksametazon | induktor i metabolički supstrat CYP3A4 |
| delaviridin | smanjuje klirens metadona i povećava poluvreme eliminacije |
| diltiazepam | inhibitor CYP3A4 |
| efavirenc | snažan induktor CYP3A4 |
| estrogen | povećava klirens metadona |

| Lek | Opis interakcije |
|---|--|
| felbamat | induktor CYP3A4 |
| fenitoin | induktor CYP3A4 |
| flunitrazepam | povećava koncentraciju metadona u plazmi |
| fluoksetin | inhibitor CYP3A4 i CYP2D6 i metabolički supstrat CYP2D6 |
| fluvoksamin | inhibitor CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2 i metabolički supstrat CYP2D6 |
| haloperidol | metabolički supstrat CYP3A4 i CYP2D6 |
| imipramin | metabolički supstrat CYP3A4 |
| karbamazepin | induktor CYP3A4 enzim |
| klozapin | metabolički supstrat CYP3A4 i CYP2D6 |
| lopinavir | induktor CYP3A4 i CYP2D6 |
| makrolidni antibiotici (eritromicin, klaritromicin) | inhibitori CYP3A4, metabolički supstrati CYP3A4 |
| mianserin | metabolički supstrat CYP2D6 |
| mibefradil | inhibitor CYP3A4 i vezuje se za α_1 glikoprotein |
| nafazodon | inhibitor CYP3A4 i metabolički supstrat CYP3A4 i CYP2D6 |
| nelfinavir | induktor CYP3A4 |
| nevirapin | induktor CYP3A4 |
| omeprazol | promenom pH u želucu menja resorpciju metadona i povećava njegovu koncentraciju u plazmi |
| paroksetin | inhibitor CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4, metabolički supstrat CYP2D6 |
| rifampicin | induktor CYP3A4 |
| risperidon | induktor CYP3A4, metabolički supstrat CYP3A4 i CYP2D6 |
| ritonavir | induktor CYP3A4 |

| Lek | Opis interakcije |
|---------------|---|
| sertralin | inhibitor CYP2D6 i CYP1A2, metabolički supstrat CYP3A4 i CYP2D6 |
| spironolakton | povećava klirens metadona |
| tioridazon | metabolički supstrat CYP2D6 |
| topiramat | induktor i metabolički supstrat CYP3A4 |
| trazodon | metabolički supstrat CYP2D6 |
| venlafaksin | inhibitor CYP3A4, metabolički supstrat CYP3A4 i CYP2D6 |
| vorikonazol | inhibitor CYP2C19 |

Poslednjih godina se sve više pažnje poklanja ulozi α_1 kiselog glikoproteina i P-glikoproteina u promeni aktivnih koncentracija metadona u krvi. Usled porasta nivoa α_1 kiselog glikoproteina u krvi (npr. prilikom infekcije, inflamacije i malignih bolesti), nivo slobodnog metadona u plazmi opada što se može manifestovati apstinencijalnim sindromom, jer samo slobodni metadon (tj. metadon nevezan za proteine plazme) može da prođe hematoencefalnu barijeru i ispolji svoje farmakološko delovanje (Garrido i sar., 2000; Pos i sar., 1989). Takođe, i drugi lekovi mogu da se takmiče sa metadonom za vezivanje za α_1 kiseli glikoprotein, što može povećati koncentracije slobodnog metadona u plazmi i prouzrokovati znake predoziranja (Garrido i sar., 2000; Pos i sar., 1989).

Metadon je, takođe, supstrat P-glikoproteina, koji reguliše količinu leka koja prolazi u mozak. Kharasch i sar. su pokazali koristeći hinidin (inhibitor transporta preko P-glikoproteina na nivou creva i hematoencefalne barijere) porast plazmatske koncentracije metadona nakon resorpcije iz creva, kao i izraženu miozu, koja govori u prilog porastu koncentracije metadona u centralnom nervnom sistemu (CNS) (Kharasch i sar., 2004).

Najveći broj autora koji su se bavili interakcijama metadona sa drugim lekovima navodi primer benzodiazepina kao lekova koji stupaju u farmakodinamsku interakciju sa metadonom, doprinoseći tako nastanku respiratorne depresije, koja može rezultirati smrtnim ishodom (McCance-Katz i sar., 2010; Lintzeris i sar., 2007; Lintzeris i sar., 2006). Poisnel i sar. tvrde da benzodiazepini primenjivani zajedno sa metadonom kod opijatnih zavisnika indukuju ushodnu

regulaciju μ receptora povećavajući tako šanse agonistima μ receptora (tj. metadona) da se vežu za receptor. Prema njima ovo predstavlja mehanizam razvoja letalne respiratorne depresije pri istovremenoj primeni metadona sa benzodiazepinima (Bunten i sar., 2011; Poisnel i sar., 2009).

Pošto metadon pripada grupi lekova koji prolongiraju QTc (korigovan QT u elektrokardiogramu) interval, ukoliko se primeni sa drugim lekovima koji mogu provocirati QTc prolongaciju (**Tabela 2**) doći će do sinergističke reakcije na nivou kardiomiocita, što može rezultovati razvojem potencijalno fatalnih aritmija tipa *torasades de pointes* (TdP) (Deruvo i sar., 2009; Zareba i Lin, 2003).

1.2. Primena metadona u supstitucionoj terapiji

Zavisnost od opijata je hronični poremećaj recidivantnog karaktera i njeno lečenje je dugotrajan proces. Na raspolaganju je čitav spektar mogućnosti lečenja zavisnosti od opijata, od psihosocijalnih intervencija i detoksikacija u kućnim uslovima, do kompleksnih medicinskih terapija u hospitalnim uslovima, uključujući supstitucionu terapiju. Različiti načini lečenja ne isključuju jedni druge, već se mogu primenjivati istovremeno (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2009).

Supstitucionu terapiju je vid zdravstvene nege prilikom zavisnosti od opijata u kojoj se koristi slična ili identična supstanca (agonist) sa svojstvima i dejstvima sličnim drogi koja se obično koristi. Agonisti zamenjuju drogu koja se koristi sa ciljem da obezbede kontrolisaniji oblik adicije. Njihovo korišćenje ublažava mnoge apstinencijalne simptome koje osobe zavisne od opijata često doživljavaju i smanjuje zdravstvene i društvene rizike (Verster i Buning, 2000).

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) preporučuje STM kao osnovni model lečenja opijatnih zavisnika, dok se metadon uzima kao „zlatni standard“ za procenu uspešnosti nekog programa. Povoljne farmakokinetičke osobine, kao i prihvatljiva cena metadona, omogućile su njegovu široku primenu za STM i u Republici Srbiji.

SZO predlaže 4 oblika metadonskog lečenja (Daragan-Saveljić i sar., 2010):

1. kratkotrajna detoksikacija (smanjivanje doze metadona od mesec dana ili manje),
2. dugotrajna detoksikacija (smanjivanje doze metadona tokom perioda dužeg od mesec dana),

3. kratkotrajno održavanje (stabilno propisivanje metadona tokom perioda od 6 meseci ili manje),
4. dugotrajno održavanje (stabilno propisivanje metadona tokom perioda dužeg od 6 meseci).

Prema preporukama Vodiča za sprovođenje STM u Republici Srbiji, neophodno je da zavisnik ispuni jedan ili više navedenih uslova da bi bio uključen u program STM (Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, 2009):

1. HIV infekcija u progresiji i/ili AIDS,
2. dugogodišnja zavisnost od opijata sa brojnim neuspelim pokušajima lečenja, pri čemu je obavezno bar jedno lečenje u hospitalnim uslovima i uzrast iznad 20 godina,
3. postojanje dodatne dijagnoze pored opijatne zavisnosti (npr. psihoza, bipolarni afektivni poremećaj, depresija),
4. prisustvo teške telesne bolesti pored opijatne zavisnosti,
5. trudnoća kod zavisnica od opijata.

Na početku primene STM, kao **terapije održavanja**, počinje se sa niskim dozama metadona i one se postepeno povećavaju. Početna doza treba da iznosi 10–30 mg. Povećanje doze se sprovodi postepeno. Radi sigurnosti ili komfora pacijenta, manje promene (npr. povećanje za 5 mg svakih 5–7 dana) treba koristiti kada pacijent unosi relativno niske doze (ispod 60 mg/dan). Kada je pacijent na višim dozama, promene mogu biti češće i izdašnije (npr. povećanje za 10 mg svaka 3 dana). Kod većine pacijenata najbolji rezultati se postižu primenom 60–120 mg/dan. Ako se pacijent žali da ga „doza ne pokriva“, treba razmotriti potrebu za njeno povećanje (Verster i Buning, 2000).

Režim detoksikacije se može započeti tek ako se postigne apstinencija od heroina. Redukcija metadona je svrsishodna tek kada se omogući viši kvalitet života i pacijent se psihički stabilizuje. Posle stabilizacije, doza metadona se može smanjivati za oko 5 mg svakih 14 dana. Doza 60–120 mg se smanjuje za 10 mg mesečno, a doze 30–40 mg za 5 mg mesečno (Daragan-Saveljić i sar., 2010).

1.3. Bezbednost primene metadona u supstitucionoj terapiji

Prednosti STM je u tome što smanjuje želju za uzimanjem heroina, kao i rizik od prenosa HIV i hepatitis B i C infekcije (Milroy i Forrest, 2000). Kvalitet života pacijenta se popravlja, njegovo ponašanje je stabilnije, a samim tim je smanjena i incidenca kriminalnih aktivnosti (Milroy i Forrest, 2000).

Bezbednost primene metadona u supstitucionoj terapiji se prati još od 1964. godine (Joseph i sar., 2000). Dugoročna primena STM je sigurna sa medicinske tačke gledišta, praćena blagim, uglavnom prolaznim, neželjenim delovanjima, prvenstveno tokom perioda uvođenja STM. Generalno gledajući, celokupni zdravstveni status pacijenta se popravlja tokom izvesnog vremena tokom kojeg je podvrgnut STM (Arora i Williams, 2013).

Prema tekstu izvoda iz kliničkih ispitivanja u česta neželjena dejstva primene metadona spadaju zadržavanje tečnosti, euforija, halucinacije, sedacija, zamagljen vid, mioza, suvoća očiju, vrtoglavica, mučnina, povraćanje, opstipacija, prolazni osip, znojenje, umor, pospanost, porast telesne mase. Prema podacima iz literature, opijatni zavisnici koji primaju STM se u najvećoj meri žale na pojačano znojenje i opstipaciju (Schoofs i sar., 2014; Yuan i sar., 2000).

Iako u metabolizmu metadona učestvuje jetra, smatra se da metadon nije hepatotoksičan, jer opijatni zavisnici koji su pre početka primene STM imali normalnu jetrenu funkciju ona ostaje nepromenjena i tokom terapije (Kreek i Reisinger, 1997). Međutim, infekcije izazvane hepatitisom B i C su učestale među opijatnim zavisnicima koji primaju STM sa prevalencom do 80% (Ng i sar., 2013; Zhang i sar., 2013). Zbog toga, poremećaji funkcije jetre opijatnih zavisnika podvrgnutih STM su prvenstveno uzrokovani hepatitisom, od koga je pacijent bolovao i pre primene metadona, ili zloupotrebom alkohola (Du i sar., 2012).

Takođe, nisu zabeleženi toksični efekti metadona na rad bubrega, iako mnogi pacijenti koji počinju sa primenom STM mogu da imaju hroničnu bolest bubrega, koja je uobičajena pojava među opijatnim zavisnicima (Bakir i Dunea, 1996).

Ukoliko se metadon adekvatno primenjuje, kod opijatnih zavisnika dolazi do normalizacije fizioloških funkcija koje su bile poremećene kao posledica uzimanja heroina (Kreek i Reisinger, 1997; Retting i sar., 1995). Smatra se da zavisnost od heroina može dovesti do nepravilnosti u menstrualnom ciklusu kod opijatnih zavisnika ženskog pola i do gubitka libida i smanjenja potencije kod muškaraca (Hallinan i sar., 2008; Schmittner i sar., 2005). Pojedini

autori navode da se kod 80% opijatnih zavisnika koji su imali prethodno navedene probleme, oni normalizuju nakon 1–3 godine primene STM (Zhang i sar., 2013; Hallinan i sar., 2008; Schmittner i sar., 2005).

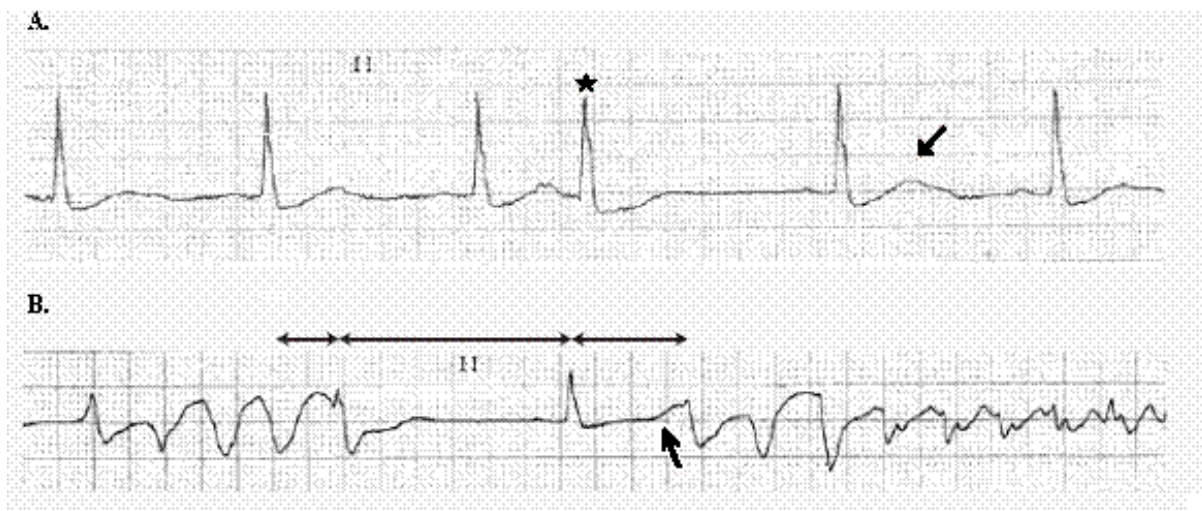
Nažalost, metadon je našao svoje mesto i na nelegalnom tržištu širom sveta, tako da dolazi do njegove zloupotrebe među opijatnim zavisnicima (Bernard i sar., 2013; Duffy i Baldwin, 2012; Mitchell i sar., 2009; Joseph i sar., 2000). U nekoliko studija je pokazana rastuća tendencija u broju smrtnih slučajeva povezanih sa upotrebom metadona (Methadone Related Deaths – MRDs) (Mijatović i sar., 2014; Madden i Shapiro, 2011; Laberke i Bartsch, 2010; Shields i sar., 2007; Pirnay i sar., 2004; Wolf i sar., 2004; Mikoalenko i sar., 2002; Heinemann i sar., 2000). Raste broj smrtnih slučajeva u kojima je metadon ili uzrok smrti ili slučajni toksikološki nalaz, zahvaljujući velikoj dostupnosti leka, kako iz legalnih tako i iz nelegalnih izvora (Huang i Master, 2013; Albion i sar., 2010; Mikoalenko i sar., 2002). Nedavno publikovani radovi veliku pažnju poklanjaju forenzičkoj autopsiji preminulih opijatnih zavisnika u čijim uzorcima krvi je detektovan metadon, sa ciljem isticanja njegove uloge u MRDs (Mijatović i sar., 2014; Darke i sar., 2011). Kao glavni faktor rizika za nastanak MRDs autori ističu kombinovanje metadona sa drugim istovremeno primenjenim lekovima (Madden i Shapiro, 2011; Pirnay i sar., 2004). Grupa lekova koja je najčešće detektovana zajedno sa metadonom u postmortalnim uzorcima krvi prilikom MRDs su benzodiazepini (Mijatović i sar., 2014; Pilgrim i sar., 2013; Darke i sar., 2011; Wolf i sar., 2004; Caplehorn i Drummer, 2002; Mikoalenko i sar., 2002; Milroy i Forrest, 2000).

1.3.1. Kardiološka bezbednost pri primeni metadona u supstitucionoj terapiji

Metadon pripada grupi lekova koji mogu da prouzrokuju prolongaciju QT intervala u elektrokardiogramu (EKG) (Vieweg i sar., 2013; Fonseca i sar., 2009; Peles i sar., 2007; Wallner i sar., 2008; Wedam i sar., 2007). QT interval u EKG-u je interval od početka Q zupca do završetka T talasa i ekvivalent je akcionog potencijala komora, tj. njihove depolarizacije i repolarizacije (Savić i Bukarica-Gojković, 2008) (**Slika 2**). Pošto je QT interval zavisna od frekvence rada srca (QT interval je kraći ukoliko je srčana frekvenca veća), potrebno je njegovo korigovanje radi bolje interpretacije (Martin i sar., 2011). Kao preciznija mera srčanog ciklusa komora uzima se korigovana vrednost QT intervala (QTc) koja se izračunava po Bazzetovoj

formuli, tako što se vrednost QT intervala podeli kvadratnim korenom rastojanja između dva R zupca (van Noord i sar., 2011). Lekovima indukovana prolongacija QTc intervala je prouzrokovana uglavnom blokadom brze komponente kasnoispravljačke kalijumove struje (I_{kr}), glavne repolarizacione struje u srcu (Pacini i sar., 2009; Sanguinetti i Tristan-Firouzi, 2006).

QTc prolongacija je najčešće asimptomatska. Smatra se da je QTc interval prolongiran ukoliko je duži od 450 ms kod ženskog pola odnosno 430 ms kod muškog pola (Merri i sar., 1989). Postojanje QTc prolongacije preko 500 ms povećava rizik za nastanak aritmija tipa TdP (Trinkley i sar., 2013; Gowda i sar., 2004). TdP u EKG zapisu su praćene specifičnim nalazom: posle sinusnog ritma nastaje ekstrasistola praćena kompenzatornom pauzom, potom stiže sinusni impuls sa produženim QT intervalom, a zatim nastaje niz ektopičnih ventrikularnih impulsa sa promenljivom amplitudom QRS kompleksa, što stvara utisak njihovog uvijanja oko izoelektrične linije (Grace i Camm, 1998) (**Slika 2**). One su često samolimitirajuće i mogu prouzrokovati kratku sinkopalnu epizodu (Young i Bolt, 2013; Esses i sar., 2008; Nair i sar., 2008; Pimentil i Mayo, 2008; Atkinson i sar. 2007). Ako su TdP upornije, može doći do razvoja srčanog zastoja i iznenadne srčane smrti (Vincet, 2000).



Slika 2. A) EKG zapis produženog QT intervala (zvezdicom je obeležen prevremeni atrijalni impuls nakon koga je prisutna kompenzatorna pauza i sledeći sinusni impuls sa produženim i deformisanim QT intervalom – strelica); B) EKG zapis ventrikularne aritmije tipa *torsades de pointes*: nakon 4 impulsa polimorfne ventrikularne tahikardije sledi kompenzatorna pauza nakon čega se registruje sinusni impuls sa produženim i deformisanim QT intervalom (strelica), a dalje se u zapisu registruje nova epizoda polimorfne ventrikularne tahikardije (*torsades de pointes*) (Savić i Bukarica-Gojković, 2008; Roden, 2006; Roden, 2004).

Prema podacima iz literature (Savić i Bukarica-Gojković, 2008; Roden, 2006; Gowda i sar., 2004), faktori rizika za razvoj TdP kod pacijenata koji primaju STM su:

1. urođeno dug QT interval,
2. visoke doze metadona,
3. promene u strukturi i funkciji srca,
4. jetrena i/ili bubrežna insuficijencija,
5. elektrolitni disbalans, kao i primena lekova koji ga mogu prouzrokovati,
6. istovremena primena drugih lekova koji produžuju QTc interval ili lekova koji su metabolički supstrati ili inhibitori citohroma koji učestvuju u metabolizmu metadona,
7. upotreba određenih psihoaktivnih supstanci (PAS),
8. ženski pol,

9. iznenadna smrt ili smrt neobjašnjenog uzroka kod člana bliže porodice u dobi ispod 50 godina.

1. *Urođeno dug QT interval kao faktor rizika za razvoj TdP kod pacijenata koji primaju STM*

Tri glavna gena koji imaju ulogu u nastanku urođeno dugog QTc intervala, tako što kodiraju podjedinice jonskih kanala u srcu, jesu LQTS1, LQTS2 i LQTS3 (de Ferrari i Schwartz, 2009; Markiewicz-Loskot i sar., 2009). Ukupna prevalenca heterozigotnih nosilaca mutacija na ovim genima je procenjena između 1/100–1/300 (Berge i sar., 2008). Nosioci fenotipski neprimetnih ili supkliničkih LQTS mutacija su najčešće klinički bez simptoma, koji mogu da se razviju u prisustvu drugih rizičnih faktora (npr. lekova koji prolongiraju QTc interval) (Anchersen i sar., 2010; Goldenberg i Moss, 2008).

2. *Visoke doze metadona (>100 mg) kao faktor rizika za razvoj TdP kod pacijenata koji primaju STM*

Prema istraživanjima Anchersen i sar. postoji pozitivna dozno zavisna veza između dužine QTc intervala i doze metadona, i pacijenti kod kojih je QTc interval bio veći od 500 ms su uzimali metadon u dozama ≥ 120 mg (Anchersen i sar., 2009). Takođe, Ehret i sar. su pokazali postojanje korelacije između dnevne doze metadona i dužine QTc intervala, gde visoke dnevne doze metadona slabo, ali signifikantno ($r=0,20$, $p<0,1$) koreliraju sa dužinom QTc intervala (Ehret i sar., 2006). Cruciani i sar. dokazuju postojanje pozitivne korelacije ($r=0,40$, $p=0,04$) između doze metadona i dužine QTc intervala, ali samo ukoliko se u obzir uzme i trajanje STM (Cruciani i sar., 2005). Fonseca i sar. navode da je pozitivna korelacija između visoke doze metadona i dužine QTc intervala verovatnija kod starijih opijatnih zavisnika (Fonseca i sar., 2009). Takođe, veliki broj prikaza slučajeva ukazuje na veću verovatnoću pojave produženog QTc intervala i TdP pri primeni visokih doza metadona u supstitucionoj terapiji (Esses i sar., 2008; Gallagher i sar., 2008; Nair i sar., 2008; Pimentil i Mayo, 2008).

3. *Promene u strukturi i funkciji srca kao faktor rizika za razvoj TdP kod pacijenata na STM*

Opijatni zavisnici koji primaju STM mogu imati i promene na nivou srca, koje u svakom slučaju povećavaju rizik za nastanak TdP prilikom primene metadona. Kod njih može doći do

razvoja kardiomiopatije (često kao posledica zloupotrebe alkohola ili kokaina), infektivnog endokarditisa (usled intravenske primene heroina), bolesti koronarnih arterija (verovatno udruženi sa upotrebom duvana ili marihuane) (McCance-Katz i sar., 2010). Khan ukazuje na značaj bradiaritmije u razvoju TdP kod opijatnih zavisnika koji primaju STM (Khan, 2002).

4. Oboljenje jetre i bubrega kao faktor rizika za razvoj QTc prolongacije i TdP

Pošto su glavni organi u eliminaciji metadona jetra i bubrezi, ukoliko su insuficijentni, može doći do porasta koncentracije metadona u krvi i time povećanja potencijala metadona za razvoj kardiovaskularnih neželjenih delovanja (Gowda i sar., 2004).

5. Elektrolitni disbalans kao faktor rizika za razvoj TdP kod pacijenata koji primaju STM

Cruciani i sar. prijavljuju postojanje negativne korelacije između nivoa kalcijuma i dužine QTc intervala ($r=-0,22$, $p=0,02$) (Cruciani i sar., 2005). Ehret i sar. identifikuju 3 dodatna faktora (pored doze metadona) koji koreliraju sa dužinom QTc intervala: korišćenje inhibitora CYP3A4, smanjen nivo protrombina i hipokalijemija (Ehret i sar., 2006). Thanavaro i Thanavaro prikazuju slučaj pacijenta koji prima STM a koji je razvio TdP najverovatnije kao posledicu hipokalijemije i hipomagnezijemije (Thanavaro i Thanavaro, 2011).

Što se tiče lekova koji bi mogli dovesti do poremećaja elektrolitnog balansa, pažnja treba da se posveti uzimanju diuretika, laksativa kao i mineralokortikoidnih hormona, jer oni mogu prouzrokovati hipokalijemiju i hipomagnezijemiju. Oba stanja utiču na poremećaj srčanog ritma (Schmittner i Krantz, 2006).

6. Istovremena primena drugih lekova koji produžuju QTc interval ili lekova koji su metabolički supstrati ili inhibitori citohroma koji učestvuju u metabolizmu metadona kao faktor rizika za razvoj QTc prolongacije i TdP

Istovremena primena lekova koji produžavaju QTc interval zajedno sa metadonom indukujuće nastanak TdP (Deruvo i sar., 2009). Najčešće primenjivani QTc prolongirajući lekovi su prikazani u **tabeli 2**.

Tabela 2. Lekovi koji produžavaju QTc interval (Deruvo i sar., 2009; Savić i Bukarica-Gojković, 2008; Gowda i sar., 2004; Zareba i Lin, 2003).

| Kategorija | Ime leka |
|---------------------------|---|
| antiaritmici | dizopiramid, prokainamid, kinidin, beperidil, meksiltein, propafenon, flekainid, amjodaron, bretilijum, sotalol, ibutilid, dofetilid, ajmalin |
| antimikrobni lekovi | eritromicin, klaritromicin, azitromicin, ampicilin, levofloksacin, moksifloksacin, sparfloksacin, gatifloksacin, grepafloksacin, trimetoprim-sulfametoksazol, foskarnet, hlorokin |
| antihistaminici | astemizol, difenhidramin, terfenadin |
| antidepresivi | fluoksetin, dezipramin, imipramin, paroksetin, sertralin, venlafaksin, citalopram |
| antipsihotici | hlorpromazin, flufenazin, felbamat, haloperidol, droperidol, kvetiapin, risperidon, tioridazon, ziprasidon, klozapin, promazin |
| antikonvulzivi | felbamat, fosfenitoin |
| anestetici | sevofluran |
| antihipertenzivi | nikardipin |
| citostatici | tamoksifen |
| diuretici | indapamid, furosemid |
| endokrini lekovi | oktreatid, vazopresin |
| gastrointestinalni lekovi | cisaprid, metoklopramid, domperidon |

Istovremena primena metadona sa inhibitorima ili metaboličkim supstratima CYP3A4 ili CYP2D6, može rezultirati povećanjem njegove koncentracije u krvi, i samim tim većim rizikom za razvoj kardiovaskularnih neželjenih delovanja (Kapur i sar., 2011; Nair i sar., 2008; Ferrari i sar., 2004) (**Tabela 1**).

7. Druge PAS kao faktor rizika za razvoj QTc prolongacije i TdP

Zavisnici od PAS uključujući i one koji primaju STM mogu imati povećan rizik za razvoj aritmija zbog primene kardiotskičnih supstanci, kao što su kokain, amfetamin, alkohol (Abramson i sar., 2008; Hserl i sar., 2001). Kokain dovodi do blokade natrijumovih i kalijumovih kanala, depresije funkcije srca, uzrokujući ne samo TdP već i infarkt miokarda (Abramson i sar., 2008; Lange i Hillis, 2001). QTc može biti prolongiran i kod 20% pacijenata koji zloupotrebljavaju alkohol (Mathot i sar., 2000; Takehana i Izumi, 2000).

8. Ženski pol kao faktor rizika za razvoj TdP kod pacijenata na STM

Žene imaju 2-3 puta veći rizik da razviju lekovima indukovane TdP u odnosu na muškarce (Bednar i sar., 2002; Makkar i sar., 1993). QTc interval je duži kod žena u poređenju sa muškarcima, a zavisi i od menstrualnog ciklusa (duži je tokom menstruacije i ovulacije) (Gowda i sar., 2004).

Iako je najveći broj lekara upoznat sa rizikom za razvoj respiratorne depresije prilikom primene opijata, velika studija sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama otkriva da su ventrikularne aritmije i srčani zastoj najčešće prijavljivana neželjena delovanja metadona (Lee i sar., 2014; Kao i sar., 2013). Metadon je u tim slučajevima primenjivan u kombinaciji sa drugim lekovima, i to najčešće antivirusicima ili benzodiazepinima (lorazepam i oksazepam) (Kao i sar., 2013).

1.3.1.1. Preporuke za EKG monitoring opijatnih zavisnika koji primaju STM

Preporuke za EKG monitoring kod pacijenata koji primaju STM se značajno razlikuju širom sveta. Autori se u najvećoj meri pozivaju na preporuke evropskih eksperata, smernice Agencije za lekove Velike Britanije kao i preporuke američkih eksperata.

Preporuke evropskih eksperata iz 2009. godine (Pacini i sar., 2009) za uvođenje intenzivnijeg EKG monitoring opijatnog zavisnika koji prima STM su:

1. Postojanje urođeno dugog QTc intervala, rekurentnih sinkopa nepoznate etiologije, iznenadne smrti u dobu mlađem od 50 godina kod opijatnog zavisnika ili člana bliže porodice.

2. Snimanje EKG-a pre uvođenja STM je indikovano samo ukoliko kod opijatnog zavisnika postoje i drugi rizični faktori za razvoj QTc prolongacije. Ako se donese odluka da se pacijent sa dodatnim rizičnim faktorima ipak leči metadonom, samo je kod takvih slučajeva indikovano povremeno snimanje EKG-a.
3. Izbegavati kombinovanje metadona sa drugim lekovima koji produžavaju QTc interval i/ili menjaju metabolizam metadona, osim ako nije strogo indikovano u slučajevima sa multiplim dijagnozama.
4. Razmotriti potencijalne rizike smanjenja doze metadona ili njegovog ukidanja kod pacijenata sa rizičnim faktorima za razvoj QTc prolongacije.
5. Razmotriti uvođenje alternativnog tretmana (npr. buprenorfinom) kod pacijenata koji razvijaju kritično produženje QTc intervala.

Prema Agenciji za lekove u Velikoj Britaniji preporuka je da se opijatnim zavisnicima snimi EKG ukoliko primaju dozu metadona ≥ 100 mg i/ili imaju druge faktore rizika koji mogu dovesti do prolongacije QTc interval, kao što su bolesti srca ili jetre, elektrolitni disbalans, istovremena primena CYP3A4 inhibitora ili lekova koji mogu prouzrokovati QTc prolongaciju (Mayet i sar., 2011).

Grupa američkih eksperata organizacije SAMHSA (US Substance Abuse and Mental Health Services Administration's Center for Substance Abuse) 2009. godine daje 5 preporuka za EKG monitoring pacijenata koji primaju STM i postupanje prilikom propisivanja STM (Krantz i sar., 2009):

1. Lekari treba da informišu pacijenta kome propisuju metadon o njegovom potencijalnom proaritmogenom riziku.
2. Lekari treba da pitaju pacijenta o postojanju strukturne bolesti srca, aritmije ili sinkope, sprovođenjem detaljne anamneze.
3. Pre uvođenja STM potrebno je snimiti EKG kod svih pacijenata, naredni snimak je potrebno napraviti nakon mesec dana primene STM, a zatim to činiti jednom godišnje. Dodatni EKG snimak je potreban ukoliko doza metadona prelazi 100 mg ili u slučaju nastanka sinkope nerazjašnjenog uzroka.
4. Ukoliko je QTc interval duži od 450 ms, ali kraći od 500 ms, treba razmotriti koristi i rizike primene metadona sa pacijentom i sprovesti EKG monitoring češće. Ukoliko QTc

interval prevazilazi 500 ms treba razmotriti prestanak primene metadona ili smanjenje njegove doze, eliminisati sve doprinoseće faktore ili uvesti alternativnu terapiju (npr. buprenorfinom).

5. Lekari treba da poznaju interakcije metadona sa drugim istovremeno primenjenim lekovima koji produžavaju QTc interval ili usporavaju eliminaciju metadona.

Ove smernice su revidirane 2011. godine (Katz i sar., 2103; Martin i sar., 2011) od strane iste grupe stručnjaka gde su istaknute sledeće izmene:

1. Pored detaljne lične zdravstvene anamneze, potrebno je sprovesti i detaljnu porodičnu anamnezu o postojanju bolesti srca (uključujući urođeno dug QT interval, iznenadnu srčanu smrt, infarkt miokarda, srčanu insuficijenciju).
2. Obavezno se informisati da li pacijent koristi druge QTc prolongirajuće lekove i/ili kokain. Prikupiti podatke o svim lekovima koje pacijent uzima zajedno sa metadonom.
3. Devet članova ovog panela eksperata je smatralo da je neophodno snimanje EKG-a tokom prvih 30 dana STM, dok je njih 4 bilo mišljenja da to nije potrebno. Iz tog razloga nisu predložene jasne smernice o potrebi za kardiološkim monitoringom opijatnih zavisnika nakon mesec dana STM. Međutim, svi članovi su se složili da je EKG pre primene STM i unutar mesec dana primene neophodno snimiti kod pacijenata koji imaju značajan rizik za razvoj QTc prolongacije, epizode sinkope, napade nesvestice, palpitacije, pozitivnu ličnu zdravstvenu anamnezu, ili porodičnu anamnezu u smislu rane iznenadne smrti. Dodatni EKG je potrebno uraditi jednom godišnje ili kada doza metadona pređe 120 mg. Takođe, pacijenti koji razviju sinkopu nerazjašnjenog uzroka treba da snime EKG.
4. Rutinski ehokardiografski pregled, kao i genetska testiranja u smislu postojanja urođeno dugog QTc intervala, nisu indikovana.

1.3.2. Nemetadonska supstitucionna terapija opijatnih zavisnika

U supstitucionoj terapiji opijatnih zavisnika se najšire primenjuje metadon, ali su pacijentima na raspolaganju i drugi lekovi, takođe efikasni u lečenju zavisnosti od opijata. Iako samo manji broj pacijenata loše reaguje na metadon, drugi supstitucionni lekovi treba da im budu na raspolaganju.

Buprenorfin, polusintetski opioidni derivat tebaina, predstavlja parcijalnog agonistu opioidnih receptora (Nielsen i sar., 2007). Pri plazmatskoj koncentraciji od 0,7 ng/ml prevenira apstinencijalni sindrom, dok su koncentracije za terapiju održavanja 3–12 ng/ml. Primenjen u obliku sublingvalnih tableta, brže kupira apstinencijalni sindrom u poređenju sa metadonom i efikasnije od njega razrešava disforiju i neraspoloženje. U najvećem broju slučajeva se ostvaruje bolja komplijansa, sklonost ka recidivima je niža i ostvaruje se bolji kvalitet života (Fareed i sar., 2010).

U nekim zemljama je buprenorfin dostupniji od metadona. Tako se npr. u Francuskoj najveći procenat obolelih leči buprenorfinom. Prema skorašnjim procenama, broj pacijenata koji prima buprenorfin u Francuskoj je oko 80.000, dok je samo 5000 opijatnih zavisnika koji primaju STM (Polomeni i Schwan, 2014). U Austriji, 35% opijatnih zavisnika prima buprenorfin, u poređenju sa 5% u Portugaliji i 15% u Nemačkoj (Casati i sar., 2012). Buprenorfin je uveden ambulantno u Australiji u 2000. godini, a u SAD u oktobru 2002 (Lee i sar., 2014; Plunkett i sar., 2013).

Neki stručnjaci daju prednost buprenorfinu kod mlađih korisnika droge, a metadonu kod starijih korisnika na dugoročnoj bazi. Buprenorfin je izgleda bolji izbor za primenu kod trudnica, jer uzrokuje manje neonatalnih problema od metadona. S druge strane, davanje metadona se lakše kontroliše, i u mnogim zemljama on je mnogo jeftiniji od buprenorfina (Daragan-Saveljić i sar., 2010).

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Ciljevi ovoga radu su da se analizom MRDs i sprovođenjem kliničkog ispitivanja opijatnih zavisnika koji primaju STM proceni kardiološka bezbednost primene metadona, posebno u kombinaciji sa benzodiazepinima, upoređivanjem:

- patohistološkog nalaza na srcu kod MRDs sa postmortalnim koncentracijama metadona i diazepama,
- dužine QTc intervala kod opijatnih zavisnika koji primaju STM sa koncentracijama metadona i diazepama u krvi,
- vrednosti troponina u krvi opijatnih zavisnika koji primaju STM sa koncentracijama metadona i diazepama u krvi,
- koncentracije metadona i diazepama u krvi kod MRDs sa koncentracijama ovih lekova u krvi opijatnih zavisnika koji primaju STM,
- patohistološkog nalaza na srcu kod MRDs sa kardiološkim nalazom (dužina QTc intervala i vrednosti troponina) opijatnih zavisnika koji primaju STM,

kao i da se izvrši analiza sociodemografskih karakteristika opijatnih zavisnika uključenih u studiju.

3. RADNE HIPOTEZE

S obzirom na to da se metadon u kliničkoj praksi tokom supstitucione terapije primenjuje sa drugim lekovima, a među njima i sa benzodiazepinima, pretpostavljamo da takva kombinacija:

- ne utiče na patohistološki nalaz u srcu kod MRDs,
- ne dovodi do promene dužine QTc intervala kod opijatnih zavisnika koji primaju STM tokom prvih 6 meseci terapije,
- ne povećava vrednost troponina u krvi opijatnih zavisnika koji primaju STM tokom prvih 6 meseci STM.

Pošto su metadon i benzodiazepini, pored primene u STM, široko dostupni i na nelegalnom tržištu, pretpostavljamo da:

- koncentracije metadona i diazepama u uzorcima krvi kod MRDs ne koreliraju sa koncentracijama ovih lekova u krvi opijatnih zavisnika koji primaju STM,
- patohistološki nalaz na srcu kod MRDs ne korelira sa nalazom dužine QTc intervala i vrednosti troponina kod opijatnih zavisnika koji primaju STM.

4. MATERIJAL I METODOLOGIJA RADA

4.1. Retrospektivna studija

Deo istraživanja, koji predstavlja retrospektivnu studiju, sproveden je u Centru za sudsku medicinu, toksikologiju i molekularnu genetiku Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Prikupljeni su podaci iz službenih protokola o broju i karakteristikama MRDs registrovanih tokom desetogodišnjeg perioda (2002–2011).

MRDs su definisani kao oni smrtni slučajevi kod kojih je u uzorcima krvi detektovan metadon bez prisustva drugih (ne)legalnih opijata kao i drugih lekova u toksičnim koncentracijama, dok su svi ostali uzroci smrti isključeni.

Pored pola i starosti preminulih, prikupljeni su i podaci o tome da li su imali ranija iskustva sa STM, kao i to da li su u momentu smrti primali STM ili je metadon nabavljan nelegalno. Za svakog preminulog je uzet i podatak o dužini trajanja perioda zloupotrebe psihoaktivnih supstanci. Na osnovu dužine tog perioda, MRDs su podeljeni u 3 grupe (period zloupotrebe <2 god., 2–5 god., >5 god.). Iz policijskih izveštaja su dobijeni i podaci o mestu smrti (ruralna/urbana sredina, privatni posed/javna mesta).

Iz dostupne dokumentacije su preuzeti i patohistološki nalazi srca, pluća i jetre. Vrste i koncentracije lekova i droga u postmortalnim uzorcima krvi, urina i žuči, koje su određivane u Centru za sudsku medicinu, toksikologiju i molekularnu genetiku primenom gasne hromatografije sa masenom spektrometrijom preuzete su iz toksikoloških izveštaja. Za svakog umrlog je postojao i podatak o alkoholemiji u trenutku smrti.

Prema toksikološkim nalazima, MRDs su razvrstani u 4 kategorije:

- MRDs kod kojih je detektovan samo metadon (M)
- MRDs kod kojih su detektovani metadon i benzodiazepini (M+B)
- MRDs kod kojih su detektovani metadon i drugi nebenzodiazepinski lekovi (M+drugi)
- MRDs kod kojih su detektovani metadon, benzodiazepini i drugi nebenzodiazepinski lekovi (M+B+drugi).

4.2. Prospektivna studija (kliničko ispitivanje)

4.2.1. Vreme i mesto sprovođenja istraživanja

Deo istraživanja koji predstavlja prospektivnu studiju sproveden je u periodu od 1. januara 2012. godine do 31. decembra 2013. godine. U istraživanje su bili uključeni zavisnici od opijata (prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti, 10. revizija, MKB-10) koji su počeli sa primenom STM, u ambulantnim ili hospitalnim uslovima. Ispitanici su regrutovani na sastanku Tima za narkomaniju Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine. Ispitivanje su odobrile Etička komisija Kliničkog centra Vojvodine i Etička komisija Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu.

Pre početka istraživanja svaki ispitanik je detaljno usmeno i pismeno informisan o karakteristikama istraživanja, i kao potvrdu učešća potpisao je informisani pristanak (**Prilog 1** – Tekst informacije za učesnike istraživanja sa tekstom pristanka informisanog ispitanika za učešće u istraživanju).

4.2.2. Odabir ispitanika

Da bi bili uključeni u istraživanje, opijatni zavisnici su morali da ispune sve navedene *kriterijume za uključivanje*:

1. starost između 18 i 40 godina,
2. HIV negativni,
3. potpuna apstinencija od nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci pri ulasku u istraživanje (heroin, metadon, buprenorfin, amfetamin, metamfetamin, kanabis),
4. dobrovoljno potpisan informisani pristanak,
5. sposobnost razumevanja kliničkog ispitivanja i pridržavanje odgovornosti koje se od njih očekuju tokom sprovođenja istog.

Postavljeni *kriterijumi za neuključivanje* ispitanika u istraživanje su:

1. nesposobnost ispitanika da razume tok ispitivanja i odgovornosti koje se od njega očekuju ili nespremnost da u potpunosti prati sam tok ispitivanja,
2. nemogućnost pravilnog rasuđivanja i odlučivanja ili poremećaj svesti,
3. trudnoća ili dojenje,
4. teške bolesti kardiovaskularnog i respiratornog sistema, bubrežna ili jetrena insuficijencija,
5. druga psihijatrijska bolest,
6. zavisnost od većeg broja psihoaktivnih supstanci.

Ispitanici su bili *isključivani* iz ispitivanja ukoliko:

1. se nisu pridržavali protokola ispitivanja,
2. su u njihovom prvom uzorku krvi detektovane povišene vrednosti troponina (>1 ng/ml),
3. je tokom istraživanja detektovano prisustvo nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci u urinu (heroin, buprenorfin, amfetamin, metamfetamin, kanabis),
4. su ih ordinirajući lekari isključili iz programa MMT,
5. su imali komplikacije ili zdravstvene probleme zbog kojih su morali da prekinu kliničko ispitivanje,
6. su istovremeno sa metadonom primenjivali neki od registrovanih lekova koji mogu delovati kardiotoksično (i dovesti do pozitivnog nalaza troponina),
7. su bili prisutni drugi rizični faktori koji mogu dovesti do promena vrednosti troponina i dati lažno pozitivne rezultate.

4.2.3. Plan kliničkog ispitivanja

Opijatni zavisnici koji su potpisali informisani pristanak i ispunili sve kriterijume za uključivanje su ušli u istraživanje.

Aktivnosti planirane kliničkim ispitivanjem (**Tabela 3**) su se odvijale u sledećim vremenskim tačkama:

- pre početka primene STM – tačka A
- 8. dana primene STM – tačka B
- 15. dana primene STM – tačka C

- 29. dana primene STM (nakon prvog meseca STM) – tačka D
- 169. dana primene STM (nakon 6 meseci STM) – tačka E

Neposredno pre uzimanja prve doze metadona (tačka A), svaki ispitanik je u prisustvu istraživača popunio anonimni upitnik (**Prilog 2** – modifikovan Pompidou upitnik). Upitnik je sadržavao identifikacione podatke, osnovne podatke o ranijem lečenju, sociodemografske podatke, pitanja vezana za period zloupotrebe nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci, rizično ponašanje, trenutno lečenje, porodično stanje, ranije probleme sa zakonom, prethodni tok bolesti, druge zdravstvene probleme, razloge zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, druge lekove koje ispitanik uzima zajedno sa metadonom – prema savetu lekara ili samoinicijativno, navike (pušenje, konzumiranje alkohola i kafe) i istoriju kardiovaskularnih poremećaja kod članova bliže porodice.

Nakon popunjavanja upitnika, svakom pacijentu je snimljen elektrokardiogram (EKG) i uzeto 10 ml krvi intravenskom punkcijom. Izvršen je i uvid u medicinsku dokumentaciju i uzeti podaci (ukoliko su prisutni): da li pacijent boluje od virusnog hepatitisa B ili C, da li je inficiran HIV virusom, podaci o stanju jetre, bubrega, postojanju drugih hroničnih bolesti. Takođe, iz medicinske dokumentacije ispitanika, ili na osnovu anamnestičkih podataka, dobijeni su podaci o lekovima koje pacijent primenjuje, režimu primene i dozama. Pre primene metadona urin svakog opijatnog zavisnika je testiran na prisustvo nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci (heroin, metadon, buprenorfin, amfetamin, metamfetamin, kanabis).

Vađenje krvi (10 ml) i snimanje EKG-a je vršeno u svakoj od navedenih tački, 1h nakon unosa metadona. Takođe, iz medicinske dokumentacije ispitanika, ili na osnovu anamnestičkih podataka, dobijeni su podaci o lekovima koje pacijent tada primenjuje, režimu primene i dozama. U svakoj navedenoj tački urin opijatnih zavisnika je testiran na prisustvo nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci (heroin, buprenorfin, amfetamin, metamfetamin, kanabis).

Nakon isteka 1. meseca STM svaki ispitanik je u prisustvu istraživača popunio upitnik o eventualnim neželjenim dejstvima metadona koje je imao tokom STM (**Prilog 3** – Upitnik o neželjenim dejstvima tokom STM).

Iz dobijenih uzoraka krvi, primenom analitičkih metoda, određivane su koncentracije metadona i diazepama. Takođe, iz uzorkovane krvi je biohemijskim metodama kvantifikovan troponin I.

Iz EKG snimaka su očitavani QT i RR intervali (ms). QT interval predstavlja interval od početka Q zupca do završetka T talasa, dok RR interval predstavlja rastojanje između 2 R zupca. QTc interval je u svakoj tački ispitivanja izračunavan na osnovu Bazzetove formule: $QTc (ms) = QT (ms) / \sqrt{RR (ms)}$.

Tabela 3. Shematski prikaz sprovedenih aktivnosti tokom kliničkog ispitivanja.

| Aktivnost | Vremenske tačke | | | | |
|--|-----------------|---|---|---|---|
| | A | B | C | D | E |
| popunjavanje modifikovanog Pampidou upitnika | x | | | | |
| popunjavanje upitnika o neželjenim delovanjima STM | | | | x | |
| procena kardiovaskularnog rizika na osnovu vrednosti skora | | | | x | |
| prikupljanje podataka o lekovima korišćenim zajedno sa metadonom | x | x | x | x | x |
| testiranje prisustva nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci u urinu | x | x | x | x | x |
| snimanje EKG | x | x | x | x | x |
| uzorkovanje krvi | x | x | x | x | x |

STM – supstituciona terapija metadonom, EKG – elektrokardiogram

A – pre početka primene STM, B – 8. dana STM, C – 15. dana STM, D – nakon 1. meseca STM, E – nakon 6. meseca STM.

4.2.4. Procena kardiovaskularnog rizika

Na osnovu podataka dobijenih iz modifikovanog Pompidou upitnika kao i podataka o dozi metadona i lekovima korišćenim zajedno sa njim u tački D, ispunjena je posebna tabela sa sistemom bodovanja za izračunavanje skora kardiovaskularnog rizika (**Prilog 4** – Određivanje skora kardiovaskularnog rizika). Sistem bodovanja je osmišljen za ovu studiju prema podacima iz literature. Na osnovu vrednosti skora, svi opijatni zavisnici su podeljeni u sledeće grupe prema teorijskoj proceni stepena kardiovaskularnog rizika:

1. nizak kardiovaskularni rizik: vrednost skora ≤ 10
2. blag kardiovaskularni rizik: $10 < \text{vrednost skora} \leq 20$
3. umeren kardiovaskularni rizik: $20 < \text{vrednost skora} \leq 30$
4. umereno visok kardiovaskularni rizik: $30 < \text{vrednost skora} \leq 40$
5. visok kardiovaskularni rizik: vrednost skora > 40

4.3. Određivanje koncentracije lekova u krvi

4.3.1. Uzorkovanje krvi

Uzorci krvi (10 ml) za analitička ispitivanja su prikupljeni intravenskom punkcijom, kod svih opijatnih zavisnika koji su ušli u istraživanje, u 5 vremenskih tačaka – neposredno pre primene prve doze metadona i sat vremena nakon primene 8., 15., 29. (1 mesec STM) i 169. (6 meseci STM) doze metadona. Prikupljeni uzorci krvi su centrifugirani 10 minuta na 3500 obrtaja sa ciljem izdvajanja seruma. Dobijeni serum je odliven u krioepurvetu i skladišten u zamrzivač na temperaturi od $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do trenutka analize.

Koncentracije metadona i diazepama u serumu su određivane metodom tečne hromatografije sa masenom spektrometrijom (LC-MS).

4.3.2. Standardi i rastvarači

Svi rastvori pripremani su korišćenjem rastvarača (voda, metanol, acetonitril) LCMS stepena čistoće – JT Baker. Pored toga, korišćena je mravlja kiselina LCMS stepena čistoće – Fischer Scientific, te amonijum format LCMS stepena čistoće – Sigma Aldrich.

Kao standardne supstance su korišćeni metadon (Hemofarm, Vršac) i diazepam (Jugoremedija, Zrenjanin). *Stock* rastvori ovih supstanci spravljani su u metanolu, u koncentraciji

20 mg/ml. Dalja razblaženja su pravljena iz mobilne faze, a izračunavanje je vršeno pomoću sledećih formula:

$$\frac{\text{koncentracija novog rastvora } (\mu\text{g/ml}) \times \text{volumen novog rastvora (ml)}}{\text{koncentracija postojećeg rastvora } (\mu\text{g/ml})} = \text{volumen postojećeg rastvora (ml)}$$

$$\text{volumen novog rastvora (ml)} - \text{volumen postojećeg rastvora (ml)} = \text{volumen rastvarača (ml)}$$

Kao interni standard je korišćen triheksifenidil (Fluka, Nemačka), čiji je metanolni stock rastvor bio koncentracije 1 mg/ml.

4.3.3. Aparatura

Analiza uzoraka vršena je na Thermo Scientific HPLC-MS uređaju (Nemačka) čije su karakteristike/komponente:

- autosempler: Fingan Surveyor autosempler plus, za injektovanje i separaciju uzoraka,
- Thermo Scientific LCQ Fleet uređaj sa ESI (*Electrospray Ionisation*) izvorom i *ion trap* (jonska zamka) spektrometrom, za identifikaciju i kvantifikaciju uzoraka.

Upravljanje HPLC-MS sistemom, integracija u hromatogramima i komunikacija sa masenim spektrometrom vršena je pomoću *Xcalibur LC/MS software* (Thermofisher Scientific Corporation, v 2.0.7., 2007. godina).

Karakteristike sistema separacije i detekcije za metadon i diazepam su bile:

- kolona Hypersil ODS dužine 10 cm, unutrašnjeg prečnika 2,1 mm, veličine čestica u punjenju 5 μm (Agilent, USA),
- pretkolona Zorbax extend C18 dužine 12,5 mm, unutrašnjeg prečnika 2,1 mm, veličine čestica u punjenju 5 μm (Agilent, USA),
- mobilna faza: acetonitril sa 0,1% mravlje kiseline (A) i 10 mM amonijum formiat sa 0,1% mravlje kiseline (B),
- gradijentna elucija: početno 5% A 95% B, 5. minut 45% A 55% B, 18. minut 70% A 30% B, 20. minut 95% A 5% B, 25. minut 95% A 5% B, 25,1. minut 5% A 95% B, 30. minut 5% A 95% B; volumen injekta 10 μl ,
- konstantni protok 0,30 ml/minut, temperatura kolone 20 °C,

- MS detektor: *heated capillary temperature* (temperatura zagrejane kapilare) 350 °C, *capillary voltage* (napon kapilare) 4,00 V, *source current* (struja izvora) 4,00 µA, *sheat gas flow (nitrogen)* (protok glavnog gasa (azot)) 25, *auxiliary gas flow (nitrogen)* (protok pomoćnog gasa (azot)) 5, *spray voltage* (napon spreja) 5,00 kV, *multipole 00 offset* (multipolarni 00 nagib) 3,25 V, *lens 0 voltage* (napon 0 sočiva) 5,50 V, *multipole 0 offset* (multipolarni 0 nagib) 5,25 V, *lens 1 voltage* (napon 1 sočiva) 8,00 V, *gate lens voltage* (napon sočiva na ulazu) 56,00 V, *multiplier 1 offset* (nagib 1 multiplikatora) 11,50 V, *multipole RF amplitude* (multipolarna RF amplituda) 400 V, *front lens* (prednje sočivo) 5,75 V i 1 *micro-scan* (mikroskeniranje) sa maksimalnim vremenom injektovanja jona od 100 ms,
- retenciono vreme, m/z (odnos mase i naelektrisanja) prekursor jona i jona produkta, kao i limit detekcije (LOD) i limit kvantifikacije (LOQ) za metadon, diazepam i triheksifenidil su prikazani u **tabeli 4**.

Tabela 4. Retenciono vreme, m/z (odnos mase i naelektrisanja), limit detekcije (LOD) i limit kvantifikacije (LOQ) za metadon, diazepam i triheksifenidil.

| Supstanca | Retenciono vreme (min) | m/z prekursor jon | m/z produkt jon | LOD (ng/mL) | LOQ (ng/mL) |
|-----------------|------------------------|-------------------|-----------------|-------------|-------------|
| metadon | 20,49 | 310,5 | 265,1 | 1 | 10 |
| diazepam | 12,11 | 285,3 | 257,1 | 1 | 10 |
| triheksifenidil | 16,46 | 302,4 | 98,2 | 1 | 10 |

Za vrednost LOD odabrana je najniža koncentracija analita koju je korišćenom analitičkom metodom bilo moguće pouzdano razdvojiti od pozadinskog šuma. Za vrednost LOQ kalibracione krive odabrana je koncentracija za koju je: odgovor (signal) analita bio najmanje 5 puta veći od odgovora (signala) blank uzorka; pik analita (odgovor) se mogao identifikovati,

odvojen (poseban) i reproducibilan sa preciznošću od 20% i tačnošću od 80–120%. Maseni hromatogrami humanog seruma "spajkovani" triheksifenidilom, metadonom i diazepamom su prikazani u **prilogu 5**.

4.3.4. Priprema uzorka

Uzorci su pripremani metodom tečno-tečne ekstrakcije pomoću hloroforma.

Nakon odmrzavanja, 400 µl seruma je preneto u epruvetu od 10 ml. U svaku epruvetu je dodato po 20 µl internog standarda (koncentracije 0,25 µg/ml) i svaka epruveta je mešana na vorteksu 20 s. Nakon toga je u svaku epruvetu dodato po 1 ml hloroforma. Smeša je mešana na vorteksu 2 puta po 20 s. Nakon toga smeša je centrifugirana brzinom od 3500 obrtaja u trajanju od 10 minuta pri čemu je došlo do razdvajanja dva sloja. Odvojeni donji sloj iz sadržaja epruvete je prenet u novu obeleženu epruvetu. Bistri sadržaj uparavan je do suvog na temperaturi od 40 °C i pod strujom azota. Nakon evaporacije izvršena je rekonstitucija u 120 µl mešavine acetonitrila sa 0,1% mravlje kiseline : 10 mM amonijum formiata sa 0,1% mravlje kiseline = 5:95. Nakon rekonstitucije sadržaj je prenet u vijale.

4.3.5. Validacija metode

Linearnost

Kalibracioni standardi koncentracije 7,8125, 15,625, 31,25, 62,5, 125, 250, 500, 1000 i 2000 ng/mL za metadon i diazepam analizirani su u duplikatu u tri različite serije. Kalibracione krive izračunate su metodom najmanjih kvadrata. Tačke u kojima su devijacije preračunatih koncentracija u odnosu na nominalne vrednosti iznosile $\pm 15\%$ isključene su iz linearne regresije. Na donjem limitu kvantifikacije (LLQ) dozvoljene su devijacije od $\pm 20\%$ u odnosu na nominalne vrednosti. Tako dobijeni koeficijent korelacije (r^2) iznosio je 0,99875 za metadon i 0,99978 za diazepam.

Tačnost i preciznost

Da bi se ispitala tačnost i preciznost metode, određivane su koncentracije metadona u 5 odvojenih serija unutar nedelju dana, pomoću tri ponavljanja „spajkovanih“ kontrolnih uzoraka (quality control samples) sa 3 različite koncentracije (metadon i diazepam – niska 100 ng/ml,

srednja 400 ng/ml i visoka 800 ng/ml). Tačnost i preciznost su izračunavane pomoću sledećih formula:

$$\text{tačnost} = \frac{\text{srednja koncentracija kontrolnog uzorka} - \text{nominalna koncentracija}}{\text{nominalna koncentracija}} \times 100\%$$

$$\text{preciznost} = \frac{\text{standardna devijacija srednje vrednosti}}{\text{srednja vrednost}} \times 100\%$$

Rezultati određivanja tačnosti i preciznosti detekcione metode za metadon i diazepam su prikazani u tabeli 5.

Tabela 5. Vrednosti podataka za određivanje tačnosti i preciznosti metode.

| Supstanca | Nominalna koncentracija (ng/ml) | Izmerena koncentracija (ng/ml) | Tačnost (%) | Preciznost (%) |
|-----------|---------------------------------|--------------------------------|-------------|----------------|
| metadon | 100 | 104,2 | 4,2 | 8,25 |
| | 400 | 398,2 | -0,45 | 3,87 |
| | 800 | 786 | -1,75 | 2,67 |
| diazepam | 100 | 102,1 | 2,1 | 5,48 |
| | 400 | 403,4 | 0,85 | 2,83 |
| | 800 | 788 | -1,5 | 2,41 |

Recovery

Da bi se ispitao *recovery*, srednji odgovor obrađenih uzoraka seruma koji su „spajkovani“ sa radnim rastvorima analita (tzv. qc uzorci), upoređivan je sa odgovorom dobijenim u analizi radnih rastvora koji su predstavljali 100% *recovery*. *Recovery* je izračunavan po sledećoj

formuli: $R(\%) = \frac{A_{be}}{A_{ae}} \times 100\%$, gde je R – *recovery*, A_{be} - površina pika određene supstance kada

se ta supstanca doda u blank plazmu/serum pre ekstrakcije (plazma se „spajkuje“ pre ekstrakcije), A_{ae} – površina pika određene supstance kada se ta supstanca doda u blank plazmu/serum posle ekstrakcije (plazma se „spajkuje“ posle ekstrakcije).

Sve analize sprovedene su u triplicatu za 3 koncentracije za sve ispitivane supstance (metadon i diazepam – niska 100 ng/ml, srednja 400 ng/ml i visoka 800 ng/ml), a rezultati su prikazani u **tabeli 6**.

Tabela 6. Određivanje *recovery*.

| Supstanca | Koncentracija (ng/ml) | Recovery (%) |
|------------------|------------------------------|---------------------|
| metadon | 100 | 96 |
| | 400 | 92 |
| | 800 | 89 |
| diazepam | 100 | 98 |
| | 400 | 94 |
| | 800 | 91 |

Stabilnost

Kratkotrajna stabilnost (*short-term stability*) ispitivana je pomoću kontrolnih uzoraka – qc (metadon i diazepam – niska 100 ng/ml, srednja 400 ng/ml i visoka 800 ng/ml) koji su držani u ledenoj vodi (temperature 0 °C) 60 minuta. Dugotrajna stabilnost (*long-term stability*) u serumu ispitivana je u uzorcima seruma koji su držani na temperaturi od -20 °C u trajanju od 12 meseci. Zamrzni–odmrzni stabilnost (*freeze-thaw stability*) analita u serumu ispitivana je u kontrolnim uzorcima koji su sadržali 250 ng/ml metadona i diazepama, nakon odmrzavanja u ledenoj vodi i ponovnog zamrzavanja na -20 °C u tri ciklusa u periodu od 3 nedelje. Stabilnost *stock* rastvora ispitivana je nakon čuvanja na temperaturi od -20 °C u trajanju od 24 meseca.

Selektivnost i specifičnost

Interferencija endogenih supstanci sa analiziranim supstancama ispitana je analizom čistog uzorka seruma 6 različitih donora („spajkovan“ internim standardom i analitima u koncentracijama na nivou donjeg limita kvantifikacije – LLQ). Specifičnost je testirana metoprololom (500 ng/mL u čistom uzorku seruma) i kofeinom (500 ng/mL u čistom uzorku seruma).

4.4. Biohemijska ispitivanja

Iz uzoraka krvi koji su prikupljeni intravenskom punkcijom kod svih opijatnih zavisnika koji su ušli u istraživanje u 5 vremenskih tačaka – neposredno pre primene prve doze metadona i sat vremena nakon primene 8., 15., 29. (1 mesec STM) i 169. (6 meseci STM) doze metadona, rađena su i biohemijska ispitivanja.

U prikupljenim uzorcima seruma određivan je troponin I, primenom CLIA (*chemiluminescence enzyme immunoassay*) metode i izražen u ng/ml. Nalaz troponina I u uzorcima je smatran pozitivnim ukoliko prelazi 1 ng/ml.

4.5. Statistička obrada podataka

Dobijeni rezultati svakog od navedenih ispitivanja obrađeni su statističkim programom Microsoft Office Excel 2007.

Kao mera srednje vrednosti neke grupe parametarskih podataka određena je aritmetička sredina (\bar{x}), a mera varijacije među tim podacima izražena je standardnom devijacijom ($\pm SD$). Pojedini podaci su predstavljeni opsegom, ili izračunavanjem procentualne zastupljenosti.

Statistička značajnost razlika za parametarske podatke, sa nivoom značajnosti $\alpha=0,05$ (odn. verovatnoćom $p<0,05$) ispitivana je Student t-testom, a statistički značajna razlika neparametarskih podataka (sa nivoom značajnosti $\alpha=0,05$) ispitivana je primenom hi kvadrat testa (χ^2).

Podaci prospektivne studije su posmatrani u sklopu longitudinalne analize i analize preseka.

U okviru longitudinalne analize, primenom Student t-testa parova sa nivoom značajnosti $\alpha=0,05$, izvršeno je poređenje vrednosti pojedinih parametara (doza i koncentracija metadona, doza i koncentracija diazepama, dužina QTc intervala, frekvenca rada srca, vrednost troponina) između tačaka ispitivanja. Pearsonov koeficijent linearne korelacije (r , R^2) je primenjivan da bi se procenila linearna veza između koncentracije metadona i dužine QTc intervala u sklopu analize preseka. Uticaj koncentracije diazepama i dužine perioda zloupotrebe psihoaktivnih supstanci na vezu koncentracije metadona i dužine QTc intervala je ispitivan primenom multiple regresije.

Podaci su analizirani za celokupnu grupu ispitanika, kao i za podgrupe ispitanika muškog i ženskog pola.

Rezultati su predstavljeni tabelarno i grafički.

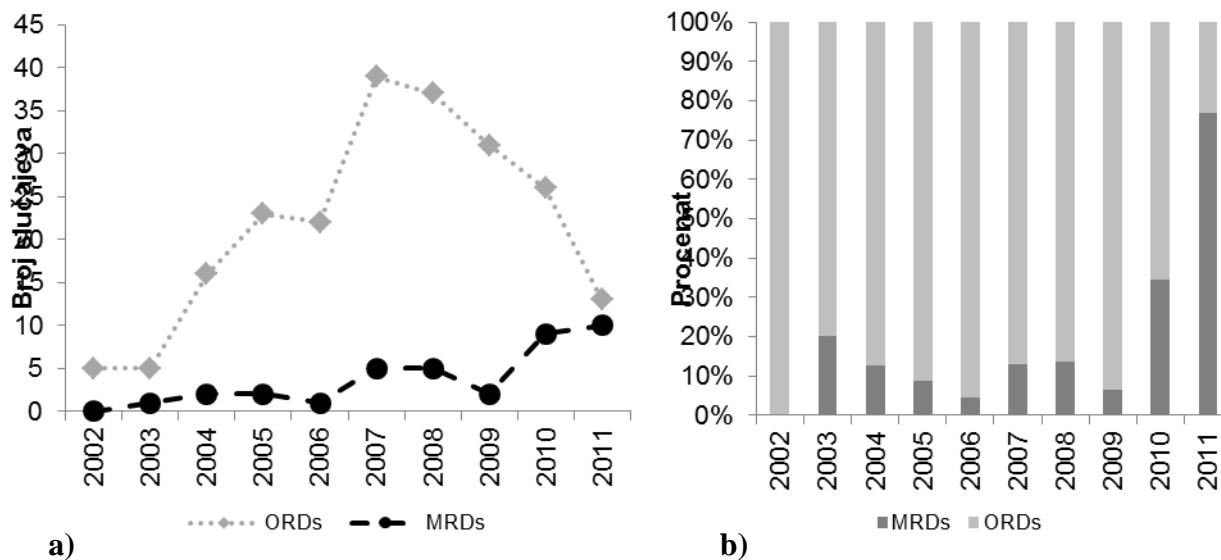
5. REZULTATI

5.1. Retrospektivna studija

5.1.1. Zastupljenost MRDs u Vojvodini

Tokom desetogodišnjeg perioda (2002–2011) u Vojvodini je bilo 217 smrtnih slučajeva povezanih sa upotrebom opijata (Opioid Related Deaths – ORDs). Od 2002. do 2007. godine zabeležena je rastuća tendencija u broju ORDs, sa maksimalnim brojem ORDs (39) registrovanim 2007. godine. Od 2007. do 2011. godine broj ORDs pokazuje tendenciju opadanja, sa najnižom tačkom u 2011. godini (**Grafikon 1**).

Ukupan broj MRDs tokom posmatranog desetogodišnjeg perioda je bio 37. Procentualni udeo MRDs u ORDs tokom posmatranog perioda se razlikovao (od 0 do 20%). Iako je broj ORDs pokazao opadajuću tendenciju od 2007. godine, procentualni udeo MRDs se, posebno tokom 2010. i 2011. godine, povećao. Tako su MRDs činile 34,46% ORDs tokom 2010. godine, a 76,92% tokom 2011. godine. Tokom 2011. godine, metadon je bio najčešće detektovan opijat u postmortalnim uzorcima krvi opijatnih zavisnika i zamenio je heroin po prvi put od 2002. godine (**Grafikon 1**).



Grafikon 1. a) Smrtni slučajevi povezani sa upotrebom metadona (MRDs) u odnosu na smrtne slučajeve povezane sa upotrebom opijata (ORDs) tokom desetogodišnjeg perioda, b) Procentualni udeo MRDs u ORDs tokom desetogodišnjeg perioda.

5.1.2. Sociodemografske karakteristike MRDs

Tokom petogodišnjeg perioda (2007–2011) metadon je detektovan u biološkim uzorcima 31 slučaja, od čega su 6 opijatnih zavisnika bili ženskog pola i 25 muškog pola. Prosečna starost je iznosila $25,16 \pm 4,3$ godina (sa rasponom 20–38 godina). Podaci o ranijem primanju STM nisu bili dostupni za 6,45% umrlih, dok je za 93,55% umrlih dobijen podatak da su imali iskustva sa STM, ali u vreme smrti nisu bili na programu STM. Period zloupotrebe psihoaktivnih supstanci je bio kraći od 5 godina kod 27 MRDs (87,1%) sa rasponom 1,5–4 godine i prosekom od $2 \pm 0,5$ godina. Svega 3 (9,68%) umrlih je koristilo nedozvoljena sredstva kraće od 2 godine (u rasponu 0,3–1,5 godina, sa prosekom $1 \pm 0,2$ godine), dok je 1 preminuli opijatni zavisnik nedozvoljene supstance zloupotrebljavao duže od 5 godina. Uzimajući u obzir mesto smrti, 9 (29,03%) MRDs su iz ruralnih područja, dok su ostalih 22 (70,97%) iz gradova na teritoriji Vojvodine. Najveći broj umrlih (24 odn. 77,42%) su pronađeni u svojim kućama, dok su ostali pronađeni na javnim mestima.

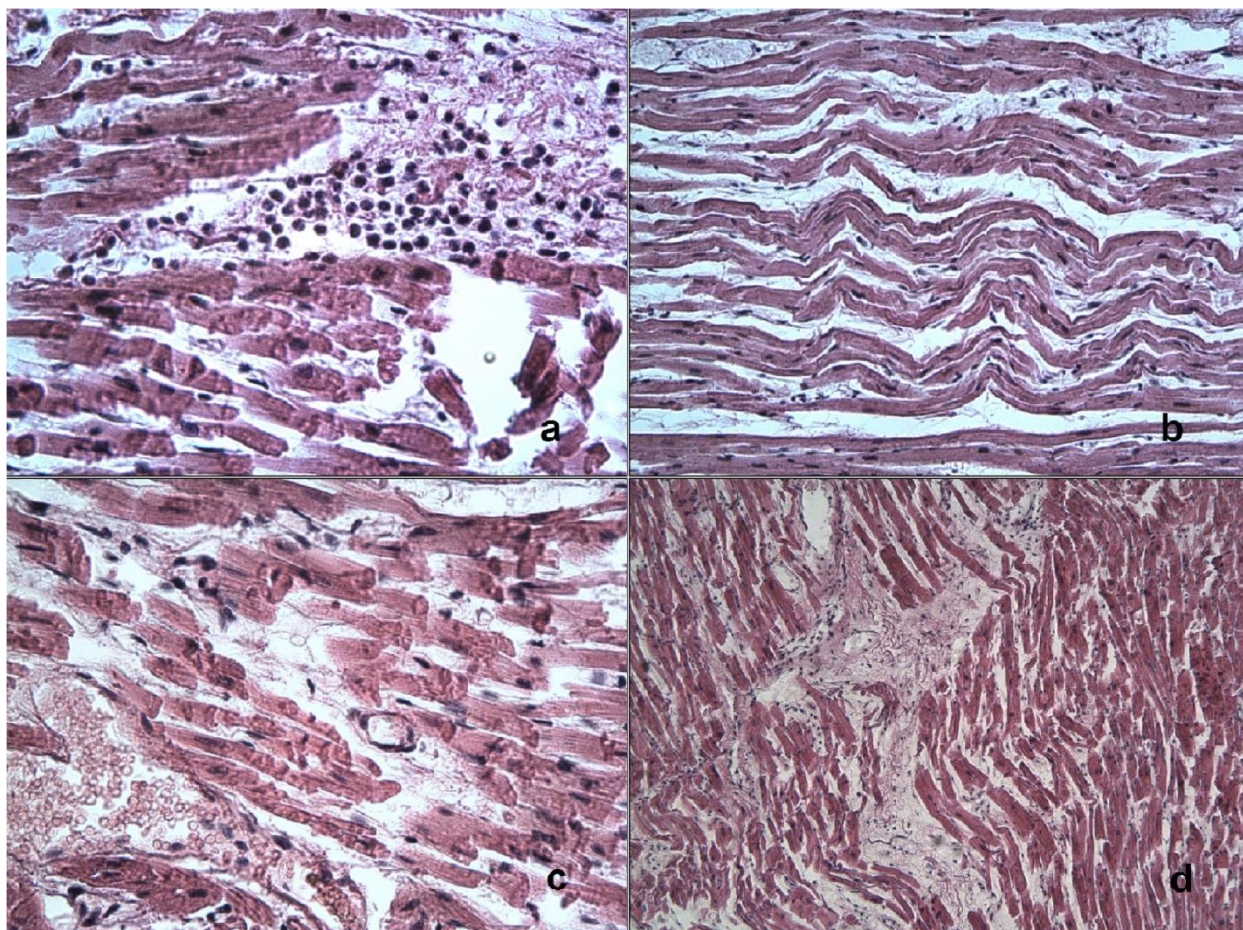
5.1.3. Patohistološke karakteristike MRDs

Patohistološki nalaz je bio dostupan za 18 od 31 MRDs. Patohistološki nalazi jetre su ukazivali na znake hroničnog perzistentnog hepatitisa virusne etiologije u 15 slučajeva (83,33%), dok je patohistološki nalaz na plućima u svih 18 slučajeva (100%) otkrivao znake akutnog edema pluća, ali sa hemosiderofagima kod 11 (61,11%) njih.

U patohistološkom nalazu srca, u 6 (33,33%) MRDs čiji je period zloupotrebe heroina bio kraći od 2 godine, bili su prisutni znaci akutnog fokalnog oštećenja miokarda (izvijugana vlakna, skraćena vlakna sa prugama i infiltracija neutrofilnim granulocitima u 2 slučaja), dok znaci hroničnog oštećenja miokarda nisu uočeni. Navedeni znaci akutnog fokalnog oštećenja miokarda su bili prisutni i kod umrlih sa dužim periodom zloupotrebe psihoaktivnih supstanci (2–5 godina), ali uz znake hroničnog miokardijalnog oštećenja (masna infiltracija, subepikardijalna/perivaskularna fibroza, hipertrofija vlakana miokarda, neaterosklerotsko zadebljanje krvnih sudova miokarda). Međutim, u srcu jednog preminulog, čiji je period zloupotrebe heroina bio duži od 5 godina, bili su prisutni samo znaci hroničnog oštećenja miokarda, bez prisustva znakova koji govore u prilog akutnom fokalnom oštećenju miokarda (**Tabela 7, Slika 3**).

Tabela 7. Patohistološki nalaz srca kod smrtnih slučajeva povezanih sa upotrebom metadona (MRDs).

| Ukupan broj slučajeva | Period zlouporabe psihoaktivnih supstanci (godina) | Broj slučajeva sa odgovarajućim nalazom | Znaci akutnog fokalnog oštećenja miokarda | Znaci hroničnog oštećenja miokarda |
|-----------------------|--|---|--|--|
| 1 | > 5 | 1 | / | subepikardijalna/perivaskularna fibroza, masna infiltracija, neaterosklerotsko zadebljanje zida krvnih sudova miokarda |
| | | 1 | izvijugana vlakna | subepikardijalna/perivaskularna fibroza |
| | | 1 | izvijugana vlakna, skraćena vlakna sa prugama | masna infiltracija |
| | | 2 | izvijugana vlakna, skraćena vlakna sa prugama | subepikardijalna/perivaskularna fibroza, masna infiltracija |
| 11 | 2–5 | 1 | izvijugana vlakna, skraćena vlakna sa prugama | hipertrofija vlakana miokarda, masna infiltracija |
| | | 1 | skraćena vlakna sa prugama, granulaciono tkivo | subepikardijalna/perivaskularna fibroza, masna infiltracija |
| | | 1 | izvijugana vlakna, skraćena vlakna sa prugama, granulaciono tkivo | hipertrofija miokardijalnih vlakana |
| | | 4 | / | masna infiltracija |
| | | 2 | izvijugana vlakna | / |
| | | 2 | izvijugana vlakna, skraćena vlakna sa prugama | / |
| 6 | <2 | 1 | izvijugana vlakna, infiltracija neutrofilnim granulocitima | / |
| | | 1 | izvijugana vlakna, skraćena vlakna sa prugama, infiltracija neutrofilnim granulocitima | / |



Slika 3. Akutna (a–c) i skorašnja (d) fokalna oštećenja miokarda (HE): a) infiltracija neutrofilima (x 40), b) izvijugana vlakna (x 10), c) skraćena vlakna sa prugama (x 40) i d) granulaciono tkivo (x 10).

5.1.4. Toksikološki nalaz MRDs

Prema toksikološkim nalazima uzoraka krvi, najveći broj MRDs pripada kategoriji M+B i registrovan je tokom 2011. godine (**Tabela 8**).

Tabela 8. Prikaz smrtnih slučajeva povezanih sa upotrebom metadona (MRDs) prema kategorijama u odnosu na toksikološki nalaz u uzorcima krvi.

| Kategorija | Godina | | | | | Broj slučajeva (%) |
|------------|--------|-------|-------|-------|-------|--------------------|
| | 2007. | 2008. | 2009. | 2010. | 2011. | |
| M | 1 | 3 | 0 | 0 | 1 | 5 (16,13) |
| M+B | 1 | 2 | 0 | 6 | 8 | 17 (54,84) |
| M+B+drugi | 3 | 0 | 1 | 2 | 0 | 6 (19,35) |
| M+drugi | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 | 3 (9,68) |
| Ukupno | 5 | 5 | 2 | 9 | 10 | 31 (100,00) |

M – MRDs kod kojih je detektovan samo metadon,

M+B – MRDs kod kojih su detektovani metadon i benzodiazepini,

M+B+drugi – MRDs kod kojih je detektovan metadon zajedno sa benzodiazepinima i drugim nebenzodiazepinskim lekovima,

M+drugi – MRDs kod kojih je detektovan metadon zajedno sa drugim nebenzodiazepinskim lekovima.

Koncentracije metadona u **krvi** manje od 1 µg/ml su, za analitički metod kojim su određivane, definisane kao terapijske, 1–2 µg/ml kao toksične, a >2 µg/ml kao letalne. Prosečna koncentracija metadona u postmortalnim uzorcima krvi kod MRDs u M kategoriji bila je 0,15 µg/ml (**Tabela 9**). Prosečna koncentracija metadona u M+B kategoriji bila je 0,09 µg/ml, dok je prosečna koncentracija diazepama u istoj kategoriji iznosila 0,11 µg/ml. Samo u 2 slučaja umesto diazepama su detektovani drugi benzodiazepini (u jednom slučaju bromazepam, dok su u drugom slučaju to bili lorazepam i midazolam), ali njihove koncentracije nisu bile dostupne.

Najčešće detektovani nebenzodiazepinski lekovi u kombinaciji sa metadonom su bili: sertralin (antidepresiv), klozapin (antipsihotik) i tramadol (opijatni analgetik). Alkohol je bio prisutan u krvi samo jednog umrlog u koncentraciji od 0,26 mg/ml.

Tabela 9. Koncentracije ($\mu\text{g/ml}$) metadona i drugih lekova u postmortalnim uzorcima krvi kod smrtnih slučajeva povezanih sa upotrebom metadona (MRDs).

| grupa | METADON prosek (opseg) | DIAZEPAM prosek (opseg) | DRUGI LEKOVI | |
|-----------------------------|---------------------------|-------------------------------|--------------------------|------------------|
| M (<i>n</i> =5) | 0,15 (0,14–0,17) | / | / | |
| M+B (<i>n</i> =17) | 0,09 (0,02–0,20) | 0,11 (0,02–0,42) | / | |
| M+drugi (<i>n</i> =3) | 0,03 (0,02–0,05) | / | klozapin | 0,35 |
| | | | tramadol | 0,52 |
| | | | lidokain+metronidazol | <i>n.d.</i> |
| | | | sertralin (<i>n</i> =2) | 0,1–0,3 |
| M+B+drugi (<i>n</i> =6) | 0,07 (0,03–0,13) | 0,14 (0,03–0,29) | sertralin+tramadol | 0,1+0,71 |
| | | | klozapin | 0,41 |
| | | | klozapin+karbamazepin | 0,6+ <i>n.d.</i> |
| | | | promazin | <i>n.d.</i> |

M – MRDs kod kojih je detektovan samo metadon,

M+B – MRDs kod kojih su detektovani metadon i benzodiazepini,

M+drugi – MRDs kod kojih je detektovan metadon zajedno sa drugim nebenzodiazepinskim lekovima,

M+B+drugi – MRDs kod kojih je detektovan metadon zajedno sa benzodiazepinima i drugim

nebenzodiazepinskim lekovima; *n.d.* – nije dostupno (niže od limita detekcije); *n* – broj slučajeva.

Srednja koncentracija (i opseg izmerenih koncentracija) metadona u **urinu** kod MRDs iz M+B kategorije bila je $3,05 \mu\text{g/ml}$ ($0,71\text{--}7,73 \mu\text{g/ml}$), dok je za diazepam iznosila $0,04 \mu\text{g/ml}$ ($0,01\text{--}0,12 \mu\text{g/ml}$). Srednja koncentracija (i opseg izmerenih koncentracija) ovih lekova u **žuč** kod MRDs iz M+B kategorije bila je $0,89 \mu\text{g/ml}$ ($0,38\text{--}1,27 \mu\text{g/ml}$) za metadon i $0,43 \mu\text{g/ml}$ ($0,08\text{--}1,07 \mu\text{g/ml}$) za diazepam.

5.2. Prospektivna studija

Prema proceni članova Tima za narkomaniju Klinike za psihijatriju Kliničkog centra Vojvodine STM je bila indikovana kod 35 opijatnih zavisnika u periodu od 01.01.2012. do 31.12.2013. Nakon detaljnog informisanja o karakteristikama istraživanja svih 35 pacijenta je potpisalo informisani pristanak.

Trudnoća, koja je predstavljala kriterijum za neuključivanje opijatnih zavisnika u istraživanje, bila je registrovana kod dve ispitanice, te one nisu učestvovala u ispitivanju. Jedan opijatni zavisnik nije uključen u istraživanje jer je pre početka primene STM bio u vrlo teškom stanju zbog operacije karcinoma testisa. Prema proceni glavnog istraživača, dva opijatna zavisnika nisu bila spremna da u potpunosti prate tok ispitivanja, te ni oni nisu uključeni u ispitivanje i pored potpisanog informisanog pristanka.

5.2.1. Karakteristike učesnika istraživanja

U ispitivanju je učestvovalo 30 opijatnih zavisnika, koji su dobrovoljno potpisali informisani pristanak i ispunili sve kriterijume za uključivanje u istraživanje. Svi ispitanici koji su ušli u istraživanje su ispunili sve obaveze i odgovornosti koje su se od njih očekivale i nijedan nije bio isključen tokom ispitivanja.

Analizom modifikovanog Pompidou upitnika rezultati prikazuju sledeće karakteristike ispitanika: starost i pol, sociodemografske karakteristike, iskustva sa ranijim lečenjem, karakteristike perioda zloupotrebe nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci, rizično ponašanje, porodično stanje, prethodni tok bolesti, zdravstvena anamneza, razlozi zloupotrebe psihoaktivnih supstanci, samoinicijativna primena farmaceutskih proizvoda, navike, postojanje bolesti kardiovaskularnog sistema kod bližih rođaka.

Starost i pol učesnika istraživanja

Najveći broj opijatnih zavisnika (80,00%) koji je ušao u istraživanje bio je muškog pola. Prosečna starost ispitanika, kao i starost najmlađeg i najstarijeg ispitanika prilikom ulaska u istraživanje su prikazani u **tabeli 10**.

Tabela 10. Prikaz strukture uzorka prema polu i godinama starosti.

| broj ispitanika (%) | | godine starosti $\bar{x} \pm SD$ (opseg) |
|---------------------|--------------|---|
| muški pol | 24 (80,00%) | 31,54 \pm 3,45 (24–40) |
| ženski pol | 6 (20,00%) | 35,17 \pm 8,73 (24–47) |
| ukupno | 30 (100,00%) | 32,27 \pm 4,98 (24–47) |

\bar{x} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija

Sociodemografske karakteristike učesnika istraživanja

U Novom Sadu živi više od 80% ispitanih opijatnih zavisnika, najčešće sa roditeljima (66,67%). Najveći broj opijatnih zavisnika je završio srednju trogodišnju školu (53,33%) i nezaposlen je (83,33%) (**Tabela 11**).

Samo 2 opijatna zavisnika (6,67%) su STM počeli da primaju u Metadonskom centru Doma zdravlja Bačka Palanka, dok su ostali opijatni zavisnici sa STM počeli ili u Klinici za bolesti zavisnosti Kliničkog centra Vojvodine ili u Metadonskom centru Kliničkog centra Vojvodine.

Tabela 11. Sociodemografske karakteristike ispitanika.

| Sociodemografske karakteristike ispitanika | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|---|-----------------------------------|--|---|
| <i>Mesto boravka</i> | | | |
| Novi Sad | 25 (83,33) | 19 (79,17) | 6 (100,00) |
| Bačka Palanka | 3 (10,00) | 3 (12,5) | - |
| Vrbas | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| Ruma | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| <i>Vrsta/tip boravka</i> | | | |
| trajni | 26 (86,67) | 20 (83,33) | 6 (100,00) |
| privremeni | 4 (13,33) | 4 (16,67) | - |
| <i>Uslovi života</i> | | | |
| sa roditeljima | 20 (66,67) | 18 (75,00) | 2 (33,33) |
| sa roditeljima i decom | 4 (13,33) | 1 (4,17) | 3 (50,00) |
| sam | 3 (10,00) | 2 (8,33) | 1 (16,67) |
| sa partnerom i decom | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| sa partnerom | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| <i>Život sa drugim opijatnim zavisnicima</i> | | | |
| ne | 27 (90,00) | 22 (91,67) | 5 (83,33) |
| da | 3 (10,00) | 2 (8,33) | 1 (16,67) |
| <i>Obrazovanje</i> | | | |
| srednja trogodišnja škola završena osnovna škola | 16 (53,33) | 13 (54,17) | 3 (50,00) |
| srednja četvorogodišnja škola | 8 (26,67) | 7 (29,17) | 1 (16,67) |
| škola fakultet | 4 (13,33) | 3 (12,5) | 1 (16,67) |
| škola fakultet | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| nezavršena osnovna škola | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| <i>Radni status</i> | | | |
| nezaposlen | 25 (83,33) | 21 (87,5) | 4 (66,67) |
| redovan posao | 4 (13,33) | 3 (12,5) | 1 (16,67) |
| penzioner | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |

Iskustva učesnika istraživanja sa ranijim lečenjem opijatne zavisnosti

Devetnaest opijatnih zavisnika (63,33%), od toga 4 ženskog pola, ranije su bili lečeni od opijatne zavisnosti, dok je 9 ispitanika (30,00%), od toga 2 ženskog pola, ranije bilo hospitalizovano na Klinici za bolesti zavisnosti Kliničkog centra Vojvodine. Samo su 3 ispitanika (10,00%) ranije imala iskustva sa STM, od koje su svi samoinicijativno odustali. Jedan zavisnik je odustao nakon 3 meseca primene STM, pri dozi od 30 mg, drugi nakon godinu dana

primene STM, pri dozi od 83,33 mg, a treći je ispitanik odustao od STM nakon 2,5 godine, dok je primao 90 mg metadona. Svi pacijenti koji su ranije primali STM nisu naveli neko od neželjenih delovanja metadona, niti zdravstvene probleme kao razlog za prestanak uzimanja STM.

Karakteristike perioda zloupotrebe nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci kod učesnika istraživanja

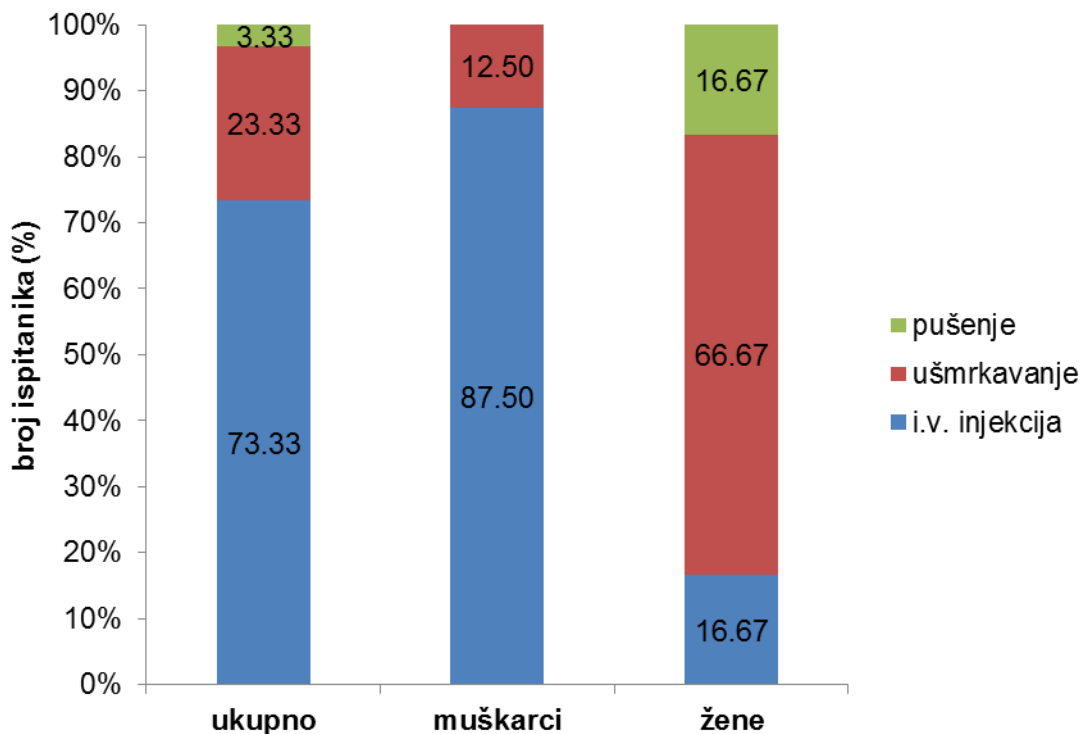
Najveći broj ispitanika (63,33%) je počeo period zloupotrebe psihoaktivnih supstanci primenom kanabisa sa $16,47 \pm 3,58$ godina (**Tabela 12**).

Tabela 12. Karakteristike početka perioda zloupotrebe nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci.

| sredstvo zloupotrebe | ukupni broj ispitanika (%) | broj ispitanika muškog pola (%) | broj ispitanika ženskog pola (%) | godine starosti $\bar{x} \pm SD$ (opseg) |
|----------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|
| kanabis | 19 (63,33) | 16 (66,67) | 3 (50,00) | $16,47 \pm 3,58$ (14–30) |
| benzodiazepini | 4 (13,33) | 3 (12,5) | 1 (16,67) | $14,00 \pm 0,82$ (13–15) |
| isparljivi inhalanti | 3 (10,00) | 3 (12,5) | - | $14,67 \pm 1,53$ (13–16) |
| heroin | 2 (6,67) | - | 2 (33,33) | $25,5 \pm 7,78$ (20–31) |
| metamfetamin | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - | $15,5 \pm 0,71$ (15–16) |
| | 30 (100,00) | 24 (100,00) | 6 (100,00) | $16,5 \pm 4,14$ (13–31) |

\bar{x} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija

Glavno sredstvo zloupotrebe kod svih ispitanika bio je heroin, koji su ispitanici konzumirali svakodnevno. Prosečna starost ispitanika na početku uzimanja heroina bila je $19,77 \pm 3,94$ godina (muškarci – $19,34 \pm 3,25$ god., žene – $19,25 \pm 4,91$ god.), dok je opseg starosti pri prvom kontaktu sa heroinom bio 15–32 godine. Struktura uzorka ispitanika prema načinu uzimanja heroina je prikazana na **grafikonu 2**.



Grafikon 2. Struktura uzorka prema načinu uzimanja heroina.

Četiri ispitanika (13,33%) je isključivo koristilo heroin (svi muškog pola), dok su ostali ispitanici pored heroina prijavili i povremeno korišćenje drugih nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci (kokain, psihostimulansi – amfetamin i metamfetamin, benzodiazepini, halucinogeni – LSD, isparljivi inhalanti, kanabis). Prosečno trajanje perioda zloupotrebe heroina kod svih ispitanika je $12,50 \pm 3,83$ godina, dok je u podgrupi muškog pola $12,54 \pm 4,10$ godina, a u podgrupi ženskog pola $12,33 \pm 2,80$. Nije zabeleženo postojanje statistički značajne razlike u dužini trajanja perioda zloupotrebe PAS između grupa ispitanika muškog i ženskog pola.

Rizično ponašanje učesnika istraživanja

Uzimajući u obzir postojanje rizičnih faktora za razvoj infekcija (hepatitic B i C, HIV), 21 (70,00%) ispitanik navodi da je koristio zajednički pribor, od čega je 20 (83,33%) ispitanika muškog pola i 1 (16,67%) ženskog pola. Dvadeset i četiri ispitanika (80,00%) su imali iskustva sa intravenskim uzimanjem heroina (50,00% ženskog pola i 87,5% muškog pola), dok 6 (20,00%) opijatnih zavisnika nikada nije intravenski primenjivalo nedozvoljene psihoaktivne

supstance. Prosečna starost ispitanika pri prvom intravenskom uzimanju heroina bila je 22,62 \pm 4,06 godina (22,33 \pm 2,52 god. za žene i 22,62 \pm 4,06 za muškarce), sa rasponom starosti od 17 do 36 godina.

Porodična anamneza učesnika istraživanja

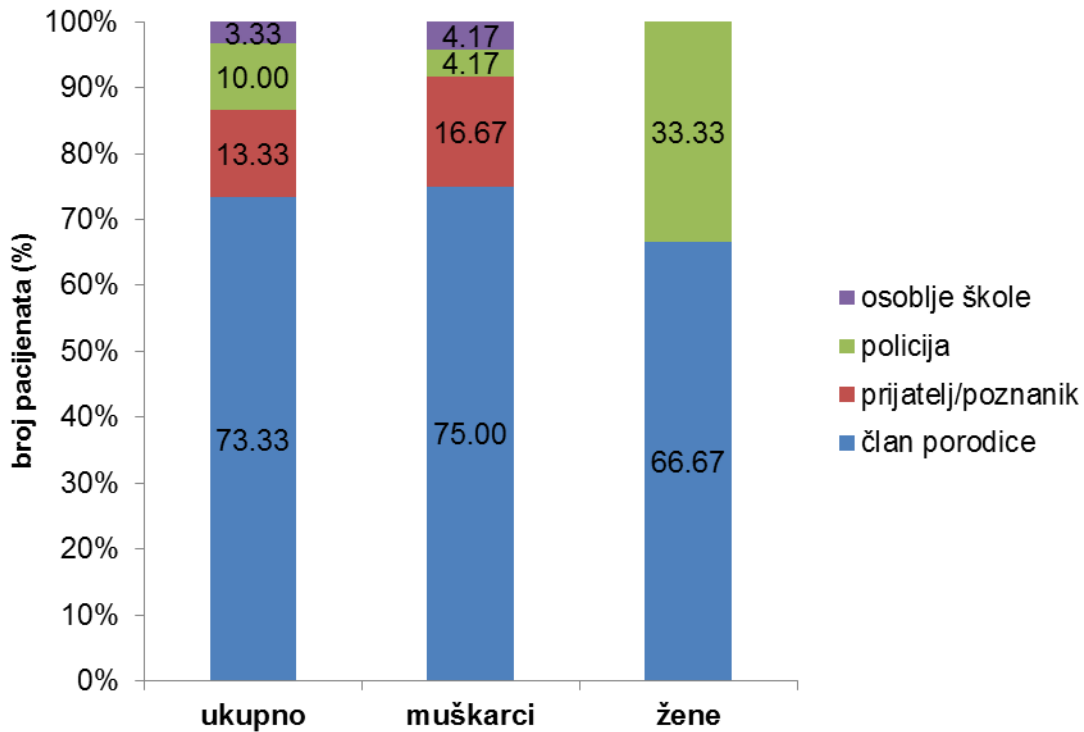
Najveći broj ispitanika nije u braku, potiče iz nerasformirane bračne zajednice koju procenjuje ispodprosečnog materijalnog stanja, sa 2 ili više braće/sestara (**Tabela 13**).

Tabela 13. Porodično stanje ispitanika.

| Parametar | Broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--|----------------------------|--|---|
| <i>Bračni status zavisnika</i> | | | |
| neoženjen/neudata | 21 (70,00) | 17 (70,83) | 4 (66,67) |
| rastavljen/a | 6 (20,00) | 4 (16,67) | 2 (33,33) |
| u braku | 3 (10,00) | 3 (12,5) | - |
| <i>Da li zavisnik ima dece</i> | | | |
| ne | 20 (66,67) | 18 (75,00) | 2 (33,33) |
| da | 10 (33,33) | 10 (41,67) | - |
| <i>Bračni status roditelja zavisnika</i> | | | |
| u braku | 15 (50,00) | 13 (54,17) | 2 (33,33) |
| rastavljeni | 9 (30,00) | 7 (29,17) | 2 (33,33) |
| udovac/udovica | 5 (16,67) | 3 (12,5) | 2 (33,33) |
| oba roditelja umrla | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| <i>Obrazovanje roditelja</i> | | | |
| zanat | 20 (66,67) | 17 (70,83) | 3 (50,00) |
| osnovna škola | 6 (20,00) | 5 (20,83) | 1 (16,67) |
| srednja četvorogodišnja škola | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| fakultet | 2 (6,67) | - | 2 (33,33) |
| <i>Psihički poremećaji u porodici</i> | | | |
| ne | 16 (53,33) | 16 (66,67) | - |
| bolesti zavisnosti | 9 (30,00) | 8 (33,33) | 1 (16,67) |
| drugi psihički poremećaji | 5 (16,67) | 3 (12,5) | 2 (33,33) |
| <i>Broj dece u primarnoj porodici</i> | | | |
| jedno (ispitanik je jedino dete) | 2 (6,67) | 1 (4,17) | 1 (16,67) |
| dvoje ili više | 28 (83,33) | 23 (95,83) | 5 (83,33) |
| <i>Materijalna situacija porodice u kojoj ispitanik živi</i> | | | |
| ispodprosečna | 25 (83,33) | 21 (87,5) | 4 (66,67) |
| prosečna | 5 (16,67) | 3 (12,5) | 2 (33,33) |

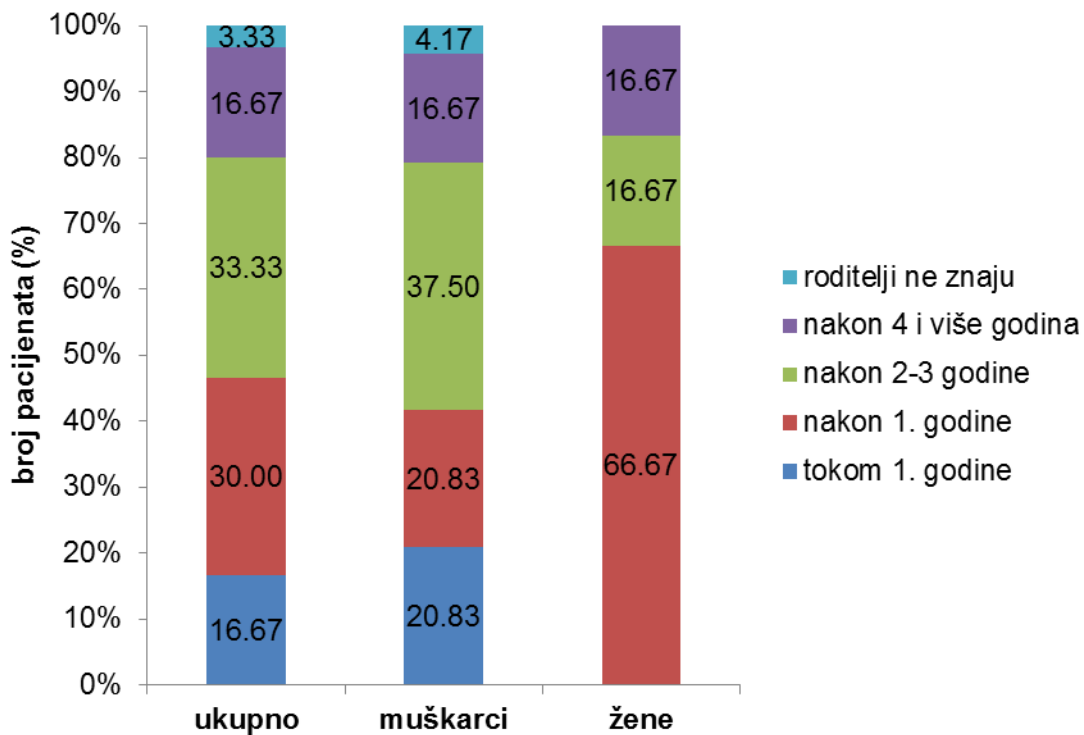
Prethodni tok opijatne zavisnosti

Za probleme zavisnosti je kod 73,33% opijatnih zavisnika prvi saznao neki od članova porodice, dok su prijatelji/poznanici, policija i osoblje škole ređe bili prvi obavješteni o tome (Grafikon 3).



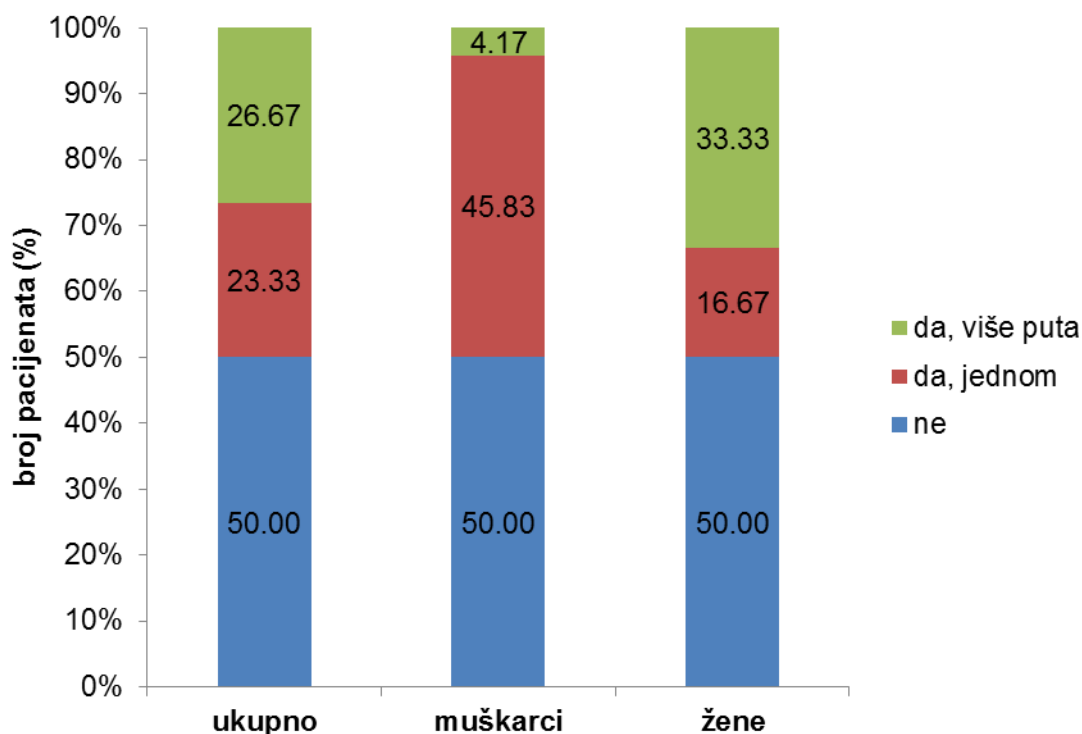
Grafikon 3. Struktura uzorka prema tome ko je prvi saznao za probleme zavisnosti.

Međutim, kod najvećeg broja opijatnih zavisnika koji su učestvovali u istraživanju roditelji su prvi put saznali za uzimanje bilo kog nedozvoljenog sredstva tek nakon 2–3 godine konzumiranja (**Grafikon 4**).



Grafikon 4. Struktura uzorka prema tome kada su roditelji prvi put saznali za probleme zavisnosti.

Polovina ispitanika se nikada nije predozirala, dok je svega 10,00% to učinilo više puta (Grafikon 5).



Grafikon 5. Struktura ispitanika prema odgovoru na pitanje o tome da li se ikada predozirao/la i ako jeste, koliko puta.

Zdravstvena anamneza učesnika istraživanja

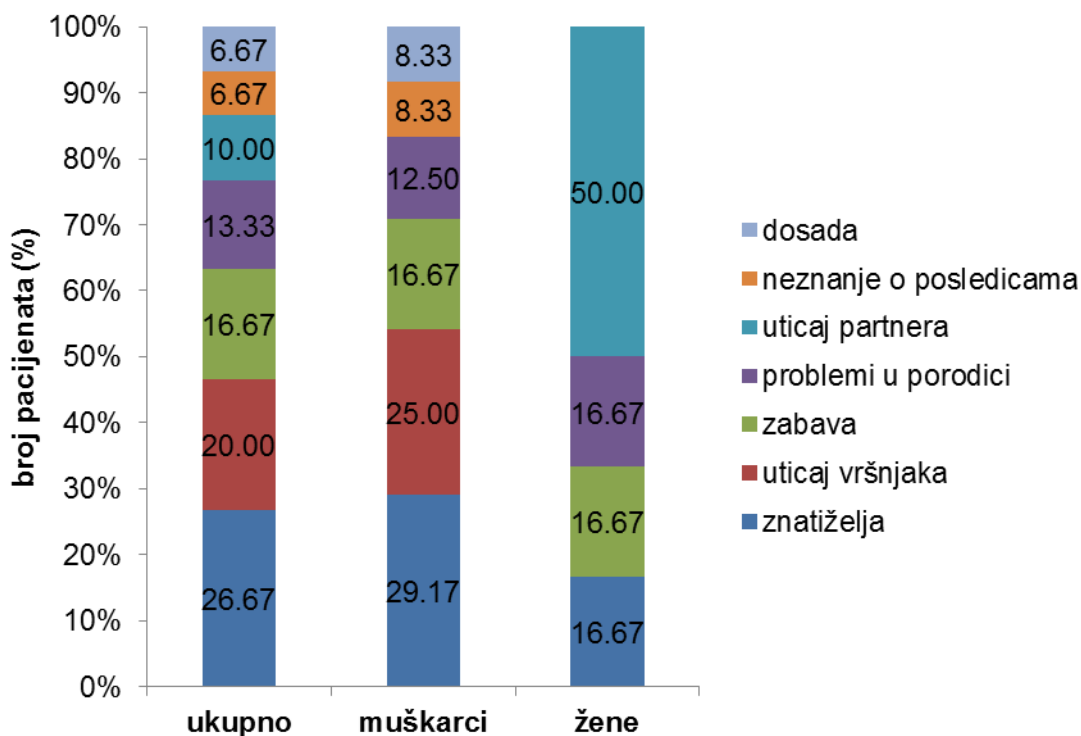
Pored opijatne zavisnosti, 70% ispitanika boluje i od hroničnog hepatitisa C, a u mnogo manjem procentu i od astme, dijabetes melitusa i hipertenzije (Tabela 14).

Tabela 14. Zdravstveno stanje opijatnih zavisnika.

| Bolest | Broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|-------------------|---------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| hepatitis C | 21 (70,00) | 19 (79,17) | 2 (33,33) |
| astma | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| dijabetes melitus | 2 (6,67) | 1 (4,17) | 1 (16,67) |
| hipertenzija | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |

Razlozi zloupotrebe psihoaktivnih supstanci kod učesnika istraživanja

Najčešći razlog za početak primene nedozvoljenih psihoaktivnih supstanci je znatiželja, za kojim slede uticaj vršnjaka i zabava kod ispitanika muškog pola, odn. uticaj partnera kod ispitanika ženskog pola (**Grafikon 6**).



Grafikon 6. Povod za početak primene psihoaktivnih supstanci.

Samoinicijativna primena farmaceutskih proizvoda kod učesnika istraživanja

Sedam (23,33%) ispitanika (svi muškog pola) uzima samoinicijativno različite farmaceutske proizvode. Spisak najčešće samoinicijativno korišćenih farmaceutskih proizvoda je prikazan u **tabeli 15**.

Tabela 15. Preparati koje ispitanici samoinicijativno primenjuju.

| Proizvod |
|--|
| Kapsule sa uljem ajkuline jetre |
| Tablete vitamina C |
| Dražuje kompleksa vitamina B |
| Tablete silimarina |
| Kapsule kompleksa vitamina i minerala (vitamin A, B, C, E, minerali Zn, Se) |

Navike učesnika istraživanja

Svi ispitanici su pušači, ali različitog intenziteta. Najveći broj ispitanika (17, tj. 56,6%) popuši kutiju cigareta na dan, a najveću količinu cigareta – 3 kutije na dan, popuše 2 (6,67%) ispitanika.

Četrnaest opijatnih zavisnika (46,67%) konzumira alkoholna pića, isključivo pivo i to u proseku $1,39 \pm 1,18$ l/dan (od 0,5 l do 5 l). Ostali ispitanici (16 njih, tj. 53,33%) negiraju upotrebu alkoholnih pića.

Dvadeset i četiri opijatna zavisnika (80%) konzumira kafu (1–4 kafe/dan).

Postojanje bolesti kardiovaskularnog sistema kod bližih rođaka učesnika istraživanja

Od bolesti kardiovaskularnog sistema boluju članovi porodice 66,67% ispitanika. Najzastupljenije su ishemijska bolest srca i hipertenzija, dok postojanje aritmija i iznenadne srčane smrti kod članova bliže porodice ispitanika nije registrovano (**Tabela 16**).

Tabela 16. Bolesti kardiovaskularnog sistema kod članova bliže porodice opijatnih zavisnika/ispitanika.

| Bolest | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------------------------|-----------------------------------|--|---|
| Ishemijska bolest srca | 6 (20,00) | 6 (25,00) | - |
| Hipertenzija | 5 (16,67) | 3 (12,5) | 2 (33,33) |
| Ishemijska bolest srca, hipertenzija | 4 (13,33) | 2 (33,33) | 2 (33,33) |
| Cerebrovaskularne bolesti | 3 (10,00) | 1 (16,67) | 2 (33,33) |
| Srčana insuficijencija | 2 (6,67) | 2 (33,33) | - |

5.2.2. Longitudinalna analiza

Prikazani su rezultati longitudinalne analize doza i koncentracija metadona, doza i koncentracija diazepama, i kardioloških parametara, kako u grupi svih ispitanika tako i u podgrupama muškog i ženskog pola.

5.2.2.1. Longitudinalna analiza doza i koncentracija metadona

Tokom posmatranog perioda kod **svih ispitanika** zabeležen je porast i doze i koncentracije metadona (**Tabela 17**). Do statistički značajnog povećanja doze metadona u odnosu na početnu vrednost dolazi u svim posmatranim tačkama, kao i među njima ($p=0,00$). Međutim, koncentracija metadona je samo u tački E statistički značajno veća u odnosu na sve prethodne tačke ($p=0,00$).

Kod **ispitanika muškog pola**, tokom posmatranog perioda zabeležen je statistički značajan porast doze metadona u svim posmatranim tačkama u odnosu na početnu vrednost ($p=0,00$). Takođe, porast doze metadona je statistički značajno veća u tački D u odnosu na tačku C ($p=0,00$), kao i u tački E u odnosu na dve prethodne tačke ($p=0,00$). Koncentracija metadona je statistički značajno veća samo u tački E i to u odnosu na sve prethodne tačke (B i C ($p=0,01$), D ($p=0,00$)).

Poredeći vrednosti doza metadona između tačaka ispitivanja kod **ispitanika ženskog pola**, registrovano je statistički značajno povećanje doze metadona u tački E u odnosu na sve prethodne tačke (B i D ($0,01$), C ($0,02$)). Takođe, doza metadona je statistički značajno viša u tački D u odnosu na tačku B ($p=0,03$). Koncentracija metadona je statistički značajno veća u tački E, u odnosu na tačku B ($p=0,00$), C ($p=0,01$) i D ($p=0,02$), kao i u tački D u odnosu na tačku C ($p=0,04$).

Poredeći pojedine parametre u odgovarajućim tačkama između ispitanika muškog i ženskog pola, dobijeni su sledeći rezultati:

- statistički značajna razlika u *dozi* metadona između grupe ispitanika muškog i ženskog pola zabeležena je u tački B ($p=0,03$) i u tački C ($p=0,03$),
- statistički značajna razlika u *koncentraciji* metadona između grupe ispitanika muškog i ženskog pola zabeležena je u tački B ($p=0,01$).

Tabela 17. Doze i koncentracije metadona kod ispitanika koji primaju supstitucionu terapiju metadonom (STM) u posmatranim vremenskim tačkama.

| Parametar | TAČKA | | | |
|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------|----------------------------|------------------------------|
| | B | C | D | E |
| <i>Doza metadona (mg)</i> | | | | |
| Svi ispitanici | 40,23±17,11 | 47,11±16,79 [§] | 50,00±17,55 ^{§#} | 78,63±18,14 ^{§#•} |
| Muški pol | 42,78±17,21 [*] | 49,33±17,21 ^{§*} | 53,00±16,05 ^{§#} | 80,51±16,32 ^{§#•} |
| Ženski pol | 171,81±112,31 | 159,05±118,19 | 173,93±116,69 | 361,95±195,42 ^{§#•} |
| <i>Koncentracija metadona (ng/ml)</i> | | | | |
| Svi ispitanici | 153,44±111,51 | 157,43±112,39 | 176,77±118,56 | 342,86±181,54 ^{§#•} |
| Muški pol | 28,00±10,95 [*] | 36,00±8,94 | 39,45±20,38 [§] | 72,50±25,00 ^{§#•} |
| Ženski pol | 61,54±38,15 | 124,47±90,63 | 187,67±136,46 [#] | 293,23±145,76 ^{§#•} |

B – 8. dana STM, C – 15. dana STM, D – nakon mesec dana STM, E – nakon 6. meseca STM

§ – statistička značajnost između posmatrane tačke i tačke B, pri p<0,05

– statistička značajnost između posmatrane tačke i tačke C, pri p<0,05

• – statistička značajnost između posmatrane tačke i tačke D, pri p<0,05

* – statistička značajnost između ispitanika muškog i ženskog pola, pri p<0,05

5.2.2.2. Longitudinalna analiza doza i koncentracija diazepama

Posmatrajući skupa *sve ispitanike*, uočava se da je doza diazepama nakon dužeg perioda upotrebe (u tački D i E) statistički značajno manja u odnosu na dozu na početku STM, u tački B ($p=0,01$, odn. $p=0,02$) i tački C ($p=0,01$, odn. $p=0,04$) (**Tabela 18**). Međutim, statistički značajno manja koncentracija diazepama se meri samo u tački D u odnosu na tačku B ($p=0,01$).

Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u pogledu doze diazepama između pojedinih tačaka kod *ispitanika muškog pola*. Međutim, koncentracija diazepama u ovoj podgrupi je statistički značajno manja u tački D u odnosu na onu zabeleženu u tački B ($p=0,02$).

Doza diazepama je statistički značajno manja u tački D u odnosu na onu u tački B ($p=0,04$) i kod *ispitanika ženskog pola*. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u pogledu koncentracije diazepama između pojedinih tačaka u ovoj podgrupi ispitanika.

Poredeći pojedine parametre u odgovarajućim tačkama između ispitanika muškog i ženskog pola, nije zabeleženo postojanje statistički značajne razlike u pogledu doze diazepama, kao ni koncentracije diazepama.

Tabela 18. Doze i koncentracije diazepama kod ispitanika koji primaju supstitucionu terapiju metadonom (STM) u posmatranim vremenskim tačkama.

| Parametar | TAČKA | | | |
|--|---------------|----------------|----------------------------|---------------------------|
| | B | C | D | E |
| <i>Doza diazepama (mg)</i> | | | | |
| Svi ispitanici | 35,92±10,47 | 33,89±9,23 | 28,33±11,55 ^{§#} | 28,12±11,67 ^{§#} |
| Muški pol | 36,19±10,71 | 33,33±10,33 | 29,33±11,63 | 30,00±13,33 |
| Ženski pol | 33,33±10,33 | 31,67±9,83 | 24,17±10,21 [§] | 25,00±8,37 |
| <i>Koncentracija diazepama (ng/ml)</i> | | | | |
| Svi ispitanici | 923,00±537,89 | 923,76±739,96 | 560,74±436,72 [§] | 1045,32±932,72 |
| Muški pol | 996,74±545,8 | 1027,08±766,72 | 614,92±450,48 [§] | 1292,63±1007,23 |
| Ženski pol | 642,78±446,25 | 489,90±437,58 | 398,44±389,45 | 550,37±550,91 |

B – 8. dana STM, C – 15. dana STM, D – nakon mesec dana STM, E – nakon 6. meseca STM

§ – statistička značajnost između posmatrane tačke i tačke B, pri p<0,05

– statistička značajnost između posmatrane tačke i tačke C, pri p<0,05

5.2.2.3. Longitudinalna analiza kardioloških parametara

Kardiološki parametri koji su analizirani u sklopu longitudinalne analize su dužina QTc intervala, srčana frekvenca i vrednost troponina.

Nije zabeleženo postojanje statistički značajne razlike u srčanoj frekvenci i vrednosti troponina kako u okviru cele grupe ispitanika tako ni u podgrupi muškog tj. ženskog pola.

Dužina QTc intervala, posmatrana kod **svih ispitanika**, statistički je značajno veća u tački D ($p=0,04$) i tački E ($p=0,04$) u odnosu na onu registrovanu pre početka STM (u tački A) (**Tabela 19**).

Kod **ispitanika muškog pola** do statistički značajnog porasta dužine QTc intervala u poređenju sa tačkom A dolazi u tačkama D ($p=0,04$) i E ($p=0,03$). Nije zabeleženo postojanje statistički značajne razlike u dužini QTc intervala u podgrupi **ispitanika ženskog pola**.

Poređenjem pojedinih parametara u odgovarajućim tačkama između ispitanika muškog i ženskog pola dobijeni su sledeći rezultati:

- statistički značajna razlika u *dužini QTc intervala* između grupe ispitanika muškog i ženskog pola zabeležena je u tački A ($p=0,03$), u tački B ($p=0,03$) i u tački C ($p=0,00$),
- statistički značajna razlika u *srčanoj frekvenci* između grupe ispitanika muškog i ženskog pola zabeležena je u tački A ($p=0,03$).

Četiri ispitanika muškog pola (16,67%) i jedna ispitanica (16,67%) je u tački B imalo QTc interval duži od 30 ms u odnosu na QTc interval pre primene metadona. Tri ispitanika muškog pola (12,5%) je u tački B imalo QTc interval duži od 60 ms u odnosu na onaj izmeren u tački A. Nijedan ispitanik nije imao QTc prolongaciju veću od 500 ms u tački B.

U tački C je 8 ispitanika (33,33%) i jedna ispitanica (16,67%) imalo QTc interval duži od 30 ms u odnosu na period pre primene metadona, dok je samo 1 ispitanik (4,17%) razvio QTc interval duži od 60 ms u odnosu na tačku A. Nijedan ispitanik nije imao QTc prolongaciju veću od 500 ms u tački C.

U tački D je isti broj ispitanika kao u tački C imalo QTc interval duži od 30 ms u odnosu na period pre primene STM. Međutim, više ispitanika (3 muškog pola) je razvilo QTc interval duži od 60 ms u odnosu na tačku A. Nijedan ispitanik nije imao QTc prolongaciju veću od 500 ms u tački D.

Četiri ispitanika muškog pola (30,77%) i jedan ženskog pola (25%) je u tački E razvilo QTc interval duži od 30 ms u odnosu na period pre primene STM. Nijedan ispitanik nije imao QTc prolongaciju dužu od 60 ms u odnosu na tačku A, niti preko 500 ms.

Tabela 19. Kardiološki parametri kod ispitanika koji primenjuju supstitucionu terapiju metadonom (STM) u posmatranim vremenskim tačkama.

| Parametar | TAČKA | | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------|---------------|
| | A | B | C | D | E |
| <i>QTc interval (ms)</i> | | | | | |
| Svi ispitanici | 411,87±27,22 | 414,64±29,38 | 416,97±26,39 | 425,20±17,71* | 423,50±14,72* |
| Muški pol | 407,54±27,90 [§] | 408,65±27,26 [§] | 410,46±25,29 [§] | 423,17±18,18* | 421,39±12,73* |
| Ženski pol | 429,17±16,33 | 442,20±24,15 | 443,00±8,9 | 433,33±14,15 | 433,00±21,24 |
| <i>Srčana frekvenca (broj otkucaja/minut)</i> | | | | | |
| Svi ispitanici | 74,86±15,32 | 77,25±15,06 | 78,82±16,67 | 78,82±15,38 | 78,94±13,79 |
| Muški pol | 71,05±17,79 [§] | 76,04±15,49 | 70,38±15,69 | 77,27±17,79 | 79,15±14,66 |
| Ženski pol | 86,67±11,89 | 82,80±12,81 | 85,20±17,34 | 84,50±20,71 | 78,25±12,36 |
| <i>Troponin (ng/ml)</i> | | | | | |
| Svi ispitanici | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Muški pol | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Ženski pol | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

A – pre početka primene STM, B – 8. dana STM, C – 15. dana STM, D – nakon mesec dana STM, E – nakon 6. meseca STM

* – statistička značajnost između posmatrane tačke i tačke A, pri $p < 0,05$

§ – statistička značajnost između ispitanika muškog i ženskog pola, pri $p < 0,05$

5.2.3. Analiza preseka

5.2.3.1. Tačka A

U okviru tačke A, prikazani su nalazi EKG-a, kao i lekovi koje su ispitanici primenjivali zajedno sa tramadolom (pre uvođenja metadona).

Nalaz EKG-a

Pre početka primene metadona 7 (23,33%) ispitanika (svi muškog pola) je imalo QTc interval duži od 430 ms tj. vrednosti definisane kao granične. Ni kod jednog ispitanika nije registrovan QTc interval duži od 500 ms.

Lekovi primenjivani zajedno sa tramadolom tokom detoksikacionog perioda pre uvođenja metadona

Opijatni zavisnici, koji su učestvovali u istraživanju, zajedno sa tramadolom (koji je korišćen u periodu detoksikacije neposredno pre uvođenja metadona) najčešće su primenjivali 2 leka (40%). Ispitanici muškog pola su najčešće uzimali 2 leka (45,83%), dok su ispitanice (50%) pile 1 lek, i među njima nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u broju lekova ($p=0,96$). U **tabeli 20** je prikazana struktura uzorka ispitanika prema broju lekova koji su uzimali.

Tabela 20. Struktura uzorka ispitanika prema broju lekova koji su uzimali zajedno sa tramadolom u tački A.

| Broj lekova | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------|-----------------------------------|--|---|
| 0 | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| 1 | 6 (20,00) | 3 (12,50) | 3 (50,00) |
| 2 | 12 (40,00) | 11 (45,83) | 1 (16,67) |
| 3 | 7 (23,33) | 6 (25,00) | 1 (16,67) |
| 4 | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| 5 | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| 8 | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| ukupno | 30 (100,00) | 24 (100,00) | 6 (100,00) |

Lekovi koje su ispitanici uzimali zajedno sa tramadolom su različiti, ali najveći broj ispitanika oba pola je primenjivao diazepam i midazolam (**Tabela 21**).

Tabela 21. Zastupljenost lekova primenjivanih zajedno sa tramadolom u tački A.

| Naziv leka | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| diazepam | 25 (83,33) | 21 (87,50) | 4 (66,67) |
| midazolam | 21 (70,00) | 18 (75,00) | 3 (50,00) |
| klozapin | 5 (16,67) | 4 (16,67) | 1 (16,67) |
| valproat | 4 (13,33) | 2 (8,33) | 2 (33,33) |
| klonazepam | 3 (10,00) | 2 (8,33) | 1 (16,67) |
| loperamid | 3 (10,00) | 2 (8,33) | 1 (16,67) |
| lorazepam | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| karbamazepin | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| acetilsalicilna kiselina | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| insulin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| biperiden | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| haloperidol | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| ceftriakson | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| gliklazid | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| metformin | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| ibuprofen | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |

5.2.3.2. Tačka B

U okviru tačke B prikazani su nalazi EKG-a, odnos između koncentracija lekova, dužine perioda zloupotrebe heroina i dužine QTc intervala, kao i lekovi koje su ispitanici primenjivali zajedno sa metadonom.

Nalaz EKG-a

Nakon nedelju dana primene STM, 6 ispitanika muškog pola (25%) je imalo QTc interval duži od 430 ms, dok je kod 3 ispitanika ženskog pola (50%) registrovan QTc interval duži od 450 ms.

Odnos između koncentracija lekova, dužine perioda zloupotrebe heroina i dužine QTc intervala

Posmatrajući koncentracije metadona i dužinu QTc intervala, nije utvrđeno postojanje statistički značajne korelacije među njima, kako kod ukupnog broja ispitanika tako ni kod ispitanika muškog tj. ženskog pola. Takođe, nije utvrđeno postojanje statistički značajne korelacije između dužine QTc intervala i koncentracije metadona zajedno sa koncentracijom diazepama ni u jednoj grupi ispitanika. Statistički značajna korelacija ne postoji ni između dužine QTc intervala, koncentracije metadona i diazepama i dužine perioda zloupotrebe heroina, ni u jednoj grupi pacijenata (**Tabela 22**).

Tabela 22. Rezultati linearne korelacije u tački B za posmatrane parametre.

| Parametar | Svi ispitanici | | | | Ispitanici muškog pola | | | | Ispitanici ženskog pola | | | |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ |
| MET i QTc | 0,024 | 0,536 | / | / | 0,024 | 0,972 | / | / | 0,165 | 0,733 | / | / |
| MET, DIAZ i QTc | 0,126 | 0,964 | 0,207 | / | 0,132 | 0,674 | 0,202 | / | / | / | / | / |
| MET, DIAZ, ZH i QTc | 0,231 | 0,700 | 0,280 | 0,187 | 0,348 | 0,798 | 0,322 | 0,082 | / | / | / | / |

MET – koncentracija metadona,

DIAZ – koncentracija diazepama,

ZH – dužina perioda zloupotrebe heroina,

QTc – korigovan QT interval,

R² – koeficijent korelacije,

p₁ – stepen verovatnoće za MET i QTc,

p₂ – stepen verovatnoće za DIAZ i QTc,

p₃ – stepen verovatnoće za ZH i QTc.

Lekovi primenjivani zajedno sa metadonom

Najveći broj pacijenata su sa metadonom primenjivali 2 (40%) leka, a potom 1 (33,33%) lek. Najveći broj lekova (9) uzimala je jedna ispitanica (**Tabela 23**). Nije zabeleženo postojanje statistički značajne razlike u broju lekova među muškim i ženskim ispitanicima ($p=0,43$).

Tabela 23. Struktura uzorka ispitanika prema broju lekova koji su uzimali zajedno sa metadonom u tački B.

| Broj lekova | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------|-----------------------------------|--|---|
| 0 | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| 1 | 10 (33,33) | 8 (33,33) | 2 (33,33) |
| 2 | 12 (40,00) | 9 (37,50) | 3 (50,00) |
| 3 | 4 (13,33) | 4 (16,67) | - |
| 4 | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| 6 | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| 9 | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| ukupno | 30 (100,00) | 24 (100,00) | 6 (100,00) |

Lekovi koje su ispitanici uzimali zajedno sa metadonom su različiti, ali najveći broj ispitanika oba pola je primenjivao diazepam i midazolam (**Tabela 24**).

Tabela 24. Zastupljenost lekova primenjivanih zajedno sa metadonom u tački B.

| Naziv leka | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| diazepam | 27 (90,00) | 22 (91,67) | 5 (83,33) |
| midazolam | 15 (50,00) | 11 (45,83) | 4 (66,67) |
| karbamazepin | 3 (10,00) | 3 (12,50) | - |
| klonazepam | 3 (10,00) | 2 (8,33) | 1 (16,67) |
| klozapin | 3 (10,00) | 2 (8,33) | 1 (16,67) |
| valproat | 3 (10,00) | 1 (4,17) | 2 (33,33) |
| ibuprofen | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| lorazepam | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| acetilsalicilna kiselina | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| biperiden | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| haloperidol | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| ceftriakson | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| ciprofloksacin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| gliklazid | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| metformin | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| insulin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| loperamid | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |

5.2.3.3. Tačka C

U okviru tačke C prikazani su nalazi EKG-a, odnos između koncentracija lekova, dužine perioda zloupotrebe heroina i dužine QTc intervala, kao i lekovi koje su ispitanici primenjivali zajedno sa metadonom.

Nalaz EKG-a

Nakon 2 nedelje primene STM, 5 ispitanika muškog pola (20,83%) je imalo QTc interval duži od 430 ms, dok je kod 2 ispitanice (33,33%) registrovan QTc interval duži od 450 ms.

Odnos između koncentracija lekova, dužine perioda zloupotrebe heroina i dužine QTc intervala

U grupi svih ispitanika, kao i u podgrupi ispitanika muškog pola, postoji statistički značajna korelacija između koncentracije metadona i dužine QTc intervala (**Tabela 25**, **Grafikon 7**). Korelacija ostaje statistički značajna u oba slučaja ukoliko se u obzir uzmu i koncentracija diazepama i dužina perioda zloupotrebe heroina (**Tabela 25**).

Tabela 25. Rezultati linearne korelacije u tački C za posmatrane parametre.

| Parametar | Svi ispitanici | | | | Ispitanici muškog pola | | | | Ispitanici ženskog pola | | | |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ |
| MET i QTc | 0,139 | 0,047* | / | / | 0,198 | 0,029* | / | / | 0,853 | 0,066 | / | / |
| MET, DIAZ i QTc | 0,200 | 0,018* | 0,167 | / | 0,238 | 0,018* | 0,303 | / | 0,942 | 0,091 | 0,232 | / |
| MET, DIAZ, ZH i QTc | 0,212 | 0,017* | 0,151 | 0,549 | 0,241 | 0,021* | 0,299 | 0,779 | 0,964 | 0,229 | 0,386 | 0,583 |

MET – koncentracija metadona,

DIAZ – koncentracija diazepama,

ZH – dužina perioda zloupotrebe heroina,

QTc – korigovan QT interval,

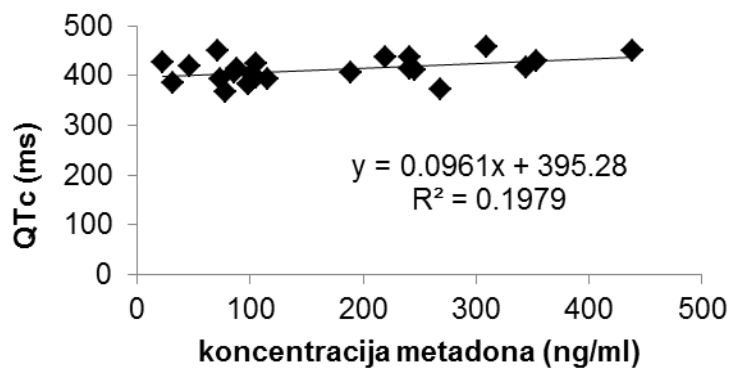
R² – koeficijent korelacije,

p₁ – stepen verovatnoće za MET i QTc,

p₂ – stepen verovatnoće za DIAZ i QTc,

p₃ – stepen verovatnoće za ZH i QTc,

* – statistička značajnost korelacije.



Grafikon 7. Linearna korelacija između koncentracije metadona i dužine QTc intervala u tački C kod ispitanika muškog pola.

Lekovi primenjivani zajedno sa metadonom

Najveći broj ispitanika je uzimao po jedan lek (33,33%), dok je najveći broj istovremeno korišćenih lekova (5) uzimalo svega 6,67%, tj. dva ispitanika (**Tabela 26**). Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u broju lekova između ispitanika muškog i ženskog pola ($p=0,28$).

Tabela 26. Struktura uzorka prema broju lekova koji su pacijenti uzimali zajedno sa metadonom u tački C.

| Broj lekova | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|-------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| 0 | 3 (10,00) | 3 (12,50) | - |
| 1 | 10 (33,33) | 7 (29,17) | 3 (50,00) |
| 2 | 9 (30,00) | 7 (29,17) | 2 (33,33) |
| 3 | 4 (13,33) | 4 (16,67) | - |
| 4 | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| 5 | 2 (6,67) | 1 (4,17) | 1 (16,67) |
| ukupno | 30 (100,00) | 24 (100,00) | 6 (100,00) |

Kao i u prethodno posmatranim tačkama, i u tački C je najveći broj ispitanika oba pola zajedno sa metadonom primenjivao diazepam i midazolam (**Tabela 27**).

Tabela 27. Zastupljenost lekova primenjivanih zajedno sa metadonom u tački C.

| Naziv leka | Ukupni broj pacijenata (%) | Broj pacijenata muškog pola (%) | Broj pacijenata ženskog pola (%) |
|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| diazepam | 23 (76,67) | 17 (70,83) | 6 (100,00) |
| midazolam | 9 (30,00) | 7 (29,17) | 2 (33,33) |
| klonazepam | 6 (20,00) | 6 (25,00) | - |
| acetilsalicilna kiselina | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| klozapin | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| lorazepam | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| valproat | 2 (6,67) | 1 (4,17) | 1 (16,67) |
| alprazolam | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| bromazepam | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| karbamazepin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| mianserin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| haloperidol | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| biperiden | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| ceftriakson | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| metronidazol | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| preparati gvožđa | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| loperamid | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| insulin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| metformin | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| gliklazid | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |

5.2.3.4. Tačka D

U okviru tačke D prikazani su nalazi EKG-a, odnos između koncentracija lekova, dužine perioda zloupotrebe heroina i dužine QTc intervala, lekovi koje su ispitanici primenjivali zajedno sa metadonom, neželjena dejstva STM i procena kardiovaskularnog rizika na osnovu vrednosti skora.

Nalaz EKG-a

Nakon mesec dana STM, 8 ispitanika muškog pola (33,33%) je imalo QTc interval duži od 430 ms, dok je kod 1 ispitanice (16,67%) QTc interval bio duži od 450 ms.

Odnos između koncentracija lekova, dužine perioda zloupotrebe heroina i dužine QTc intervala

Utvrđeno je postojanje statistički značajne korelacije između svih posmatranih parametara, kako kod ukupnog broja ispitanika tako i kod ispitanika muškog pola (**Tabela 28, Grafikon 8**).

Tabela 28. Rezultati linearne korelacije u tački D za posmatrane parametre.

| Parametar | Svi ispitanici | | | | Ispitanici muškog pola | | | | Ispitanici ženskog pola | | | |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ |
| MET i QTc | 0,195 | 0,016* | / | / | 0,239 | 0,018* | / | / | 0,072 | 0,607 | / | / |
| MET, DIAZ i QTc | 0,264 | 0,021* | 0,130 | / | 0,347 | 0,026* | 0,084 | / | 0,320 | 0,677 | 0,372 | / |
| MET, DIAZ, ZH i QTc | 0,311 | 0,036* | 0,068 | 0,203 | 0,382 | 0,043* | 0,059 | 0,310 | 0,885 | 0,739 | 0,064 | 0,088 |

MET – koncentracija metadona,

DIAZ – koncentracija diazepama,

ZH – dužina perioda zloupotrebe heroina,

QTc – korigovan QT interval,

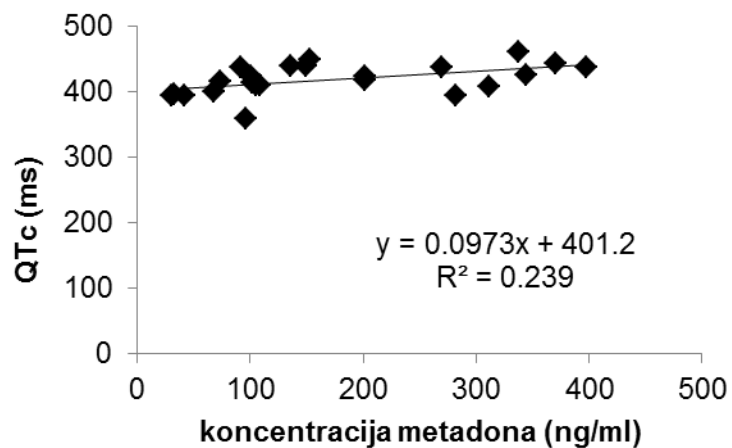
R² – koeficijent korelacije,

p₁ – stepen verovatnoće za MET i QTc,

p₂ – stepen verovatnoće za DIAZ i QTc,

p₃ – stepen verovatnoće za ZH i QTc,

* – statistička značajnost korelacije.



Grafikon 8. Linearna korelacija između koncentracije metadona i dužine QTc intervala u tački D kod ispitanika muškog pola.

Lekovi primenjivani zajedno sa metadonom

U tački D je najveći broj ispitanika zajedno sa metadonom primenjivao 1 lek, a najveći broj lekova (6) primenjivala je 1 pacijentkinja (**Tabela 29**). Nije zabeleženo postojanje statistički značajne razlike u broju lekova između pacijenata muškog i ženskog pola ($p=0,37$).

Tabela 29. Struktura uzorka prema broju lekova koji su pacijenti uzimali zajedno sa metadonom u tački D.

| Broj lekova | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------|-----------------------------------|--|---|
| 0 | 6 (20,00) | 5 (20,83) | 1 (16,67) |
| 1 | 10 (33,33) | 8 (33,33) | 2 (33,33) |
| 2 | 8 (26,67) | 6 (25,00) | 2 (33,33) |
| 3 | 4 (13,33) | 4 (16,67) | - |
| 4 | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| 6 | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| ukupno | 30 (100,00) | 24 (100,00) | 6 (100,00) |

Ispitanici oba pola su u tački D u najvećoj meri zajedno sa metadonom uzimali diazepam i klonazepam (**Tabela 30**).

Tabela 30. Zastupljenost lekova primenjivanih zajedno sa metadonom u tački D.

| Naziv leka | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------------|-----------------------------------|--|---|
| diazepam | 21 (70,00) | 17 (70,83) | 4 (66,67) |
| klonazepam | 7 (23,33) | 5 (20,83) | 2 (33,33) |
| midazolam | 5 (16,67) | 5 (20,83) | - |
| valproat | 3 (10,00) | 2 (8,33) | 1 (16,67) |
| klozapin | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| lorazepam | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| acetilsalicilna kiselina | 1 (3,33) | 1 (3,33) | 2 (33,33) |
| bromazepam | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| mianserin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| karbamazepin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| haloperidol | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| biperiden | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| diklofenak | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| preparati gvožđa | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| insulin | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| gliklazid | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |
| metformin | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |

Neželjena dejstva tokom primene STM

Najveći broj ispitanika oba pola se žalio na pojačano znojenje, opstipaciju ili poteškoće pri mokrenju nakon prvog meseca STM (**Tabela 31**). Tokom trajanja ispitivanja nije prijavljeno neko od kardiovaskularnih neželjenih delovanja (npr. lupanje srca, preskakanje srca, gubitak svesti).

Tabela 31. Prijavljena neželjena delovanja od strane ispitanika na kraju prvog meseca supstitucione terapije metadonom.

| Neželjeno dejstvo | Ukupan broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| pojačano znojenje | 15 (50) | 10 (41,67) | 5 (83,33) |
| opstipacija | 13 (43,33) | 9 (37,5) | 4 (66,67) |
| poteškoće pri mokrenju | 8 (26,67) | 7 (29,17) | 1 (16,67) |
| suvoća usta | 7 (23,33) | 7 (29,17) | - |
| gubitak apetita | 7 (23,33) | 5 (20,83) | 2 (33,33) |
| pospanost | 7 (23,33) | 6 (25,00) | 1 (16,67) |
| mučnina | 5 (16,67) | 2 (8,33) | 3 (50,00) |
| pojačano zamaranje | 5 (16,67) | 5 (20,83) | - |
| otežana koncentracija | 5 (16,67) | 5 (20,83) | - |
| svrab | 4 (13,33) | 3 (12,5) | 1 (16,67) |
| smanjenje seksualne želje | 4 (13,33) | 3 (12,5) | 1 (16,67) |
| slabost | 3 (10,00) | 3 (12,5) | - |
| osip na koži | 2 (6,67) | 1 (4,17) | 1 (16,67) |
| povraćanje | 2 (6,67) | 2 (8,33) | - |
| vertoglavica | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| oticanje nogu | 1 (3,33) | 1 (4,17) | - |
| poremećaj menstrualnog ciklusa | 1 (3,33) | - | 1 (16,67) |

Procena nivoa kardiovaskularnog rizika na osnovu izračunatog skora

Kod svih pacijenata zabeležena je promena vrednosti skora kardiovaskularnog rizika pre primene metadona (tačka A) i mesec dana nakon početka STM (tačka D). Kod 15 (50%) opijatnih zavisnika došlo je do porasta skora nakon prvog meseca STM u odnosu na vrednost skora pre početka STM, dok je kod preostalih 15 (50%) ispitanika došlo do smanjenja skora između posmatranih tački. Prosečna vrednost skora u tački A iznosi $15,02 \pm 6,09$, a u tački D $14,35 \pm 3,63$. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u skorima na početku terapije metadonom i nakon mesec dana ($p=0,55$). Dva pacijenta su imala porast skora kardiovaskularnog rizika ≥ 10 .

Najveći broj pacijenata (46,67%) je pre početka primene STM, a na osnovu vrednosti skora, pripadao kategoriji sa blagim kardiovaskularnim rizikom. Nizak kardiovaskularni rizik je registrovan kod 30% ispitanika, dok je umeren kardiovaskularan rizik imalo 20% ispitanika.

Nakon isteka prvog meseca STM, broj pacijenata koji je pripadao kategoriji sa blagim kardiovaskularnim rizikom se uvećao, te je to i dalje ostala kategorija sa najvećim brojem ispitanika (73,33%). Dvadeset procenata ispitanika ima nizak, a 6,67% umeren kardiovaskularni rizik.

Kod najvećeg broja (46,68%) pacijenata nije došlo do promene kategorije kardiovaskularnog rizika nakon mesec dana terapije metadonom u odnosu na stanje pre STM. Kod 23,33% pacijenata je došlo do povećanja kardiovaskularnog rizika nakon prvog meseca STM u odnosu na kardiovaskularni rizik pre početka STM. Razlog za porast vrednosti skora kardiovaskularnog rizika kod 5 od ovih pacijenata je ili porast broja ili doze benzodiazepina korišćenih zajedno sa metadonom, dok je kod 2 pacijenta odgovorno povećanje doze metadona u terapiji.

5.2.3.5. Tačka E

U okviru tačke E prikazani su nalazi EKG-a, odnos između koncentracija lekova, dužine perioda zloupotrebe heroina i dužine QTc intervala, kao i lekovi koje su ispitanici primenjivali zajedno sa metadonom.

Nalaz EKG-a

Nakon 6 meseci STM, 4 ispitanika (30,77%) i 1 ispitanica (25%) su imali QTc interval duži od normalnih vrednosti (430 ms za muškarce tj. 450 ms za žene).

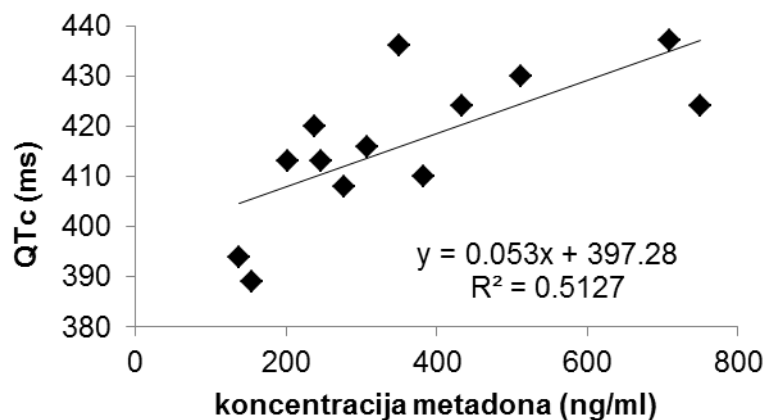
Odnos između koncentracija lekova, dužine perioda zloupotrebe heroina i dužine QTc intervala

Postojanje statistički značajne korelacije između dužine QTc intervala, koncentracije lekova i dužine perioda zloupotrebe u tački E utvrđeno je samo kod ispitanika muškog pola (**Tabela 32, Grafikon 9**).

Tabela 32. Rezultati linearne korelacije u tački E za posmatrane parametre.

| Parametar | Svi ispitanici | | | | Ispitanici muškog pola | | | | Ispitanici ženskog pola | | | |
|---------------------|----------------|----------------|----------------|----------------|------------------------|----------------|----------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------|----------------|
| | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ | R ² | p ₁ | p ₂ | p ₃ |
| MET i QTc | 0,153 | 0,120 | / | / | 0,513 | 0,006* | / | / | 0,231 | 0,520 | / | / |
| MET, DIAZ i QTc | 0,166 | 0,139 | 0,650 | / | 0,513 | 0,009* | 0,956 | / | 0,992 | 0,158 | 0,062 | / |
| MET, DIAZ, ZH i QTc | 0,172 | 0,147 | 0,617 | 0,769 | 0,513 | 0,014* | 0,975 | 0,951 | / | / | / | / |

MET – koncentracija metadona,
 DIAZ – koncentracija diazepama,
 ZH – dužina perioda zloupotrebe heroina,
 QTc – korigovan QT interval,
 R² – koeficijent korelacije,
 p₁ – stepen verovatnoće za MET i QTc,
 p₂ – stepen verovatnoće za DIAZ i QTc,
 p₃ – stepen verovatnoće za ZH i QTc,
 * – statistička značajnost korelacije.



Grafikon 9. Linearna korelacija između koncentracije metadona i dužine QTc intervala u tački E kod ispitanika muškog pola.

Lekovi primenjivani zajedno sa metadonom

Broj istovremeno korišćenih lekova sa metadonom se u poslednjoj posmatranoj tački smanjio u odnosu na prethodne tačke. Ispitanici su najčešće uzimali 1–2 leka. Nije utvrđeno postojanje statistički značajne razlike u broju lekova koje su uzimali ispitanici muškog i ženskog pola ($p=0,58$). Za razliku od svih prethodnih tačaka, najveći broj lekova koji su pacijenti uzimali zajedno sa metadonom je 3 (**Tabela 33**).

Tabela 33. Struktura uzorka prema broju lekova koji su pacijenti uzimali zajedno sa metadonom u tački E.

| Broj lekova | Ukupni broj ispitanika (%) | Broj ispitanika muškog pola (%) | Broj ispitanika ženskog pola (%) |
|--------------------|-----------------------------------|--|---|
| 0 | 1 (5,88) | 1 (7,69) | - |
| 1 | 6 (35,29) | 4 (30,77) | 2 (50,00) |
| 2 | 6 (35,29) | 4 (30,77) | 2 (50,00) |
| 3 | 4 (23,53) | 4 (30,77) | - |
| ukupno | 17 (100,00) | 13 (100,00) | 4 (100,00) |

Pored metadona, najčešće korišćeni lekovi u tački E, kao i u tački D, kod pacijenata oba pola su diazepam i klonazepam (**Tabela 34**).

Tabela 34. Zastupljenost lekova primenjivanih zajedno sa metadonom u tački E.

| Naziv leka | Ukupni broj pacijenata (%) | Broj pacijenata muškog pola (%) | Broj pacijenata ženskog pola (%) |
|------------|----------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| diazepam | 17 (100,00) | 13 (100,00) | 4 (100,00) |
| klonazepam | 6 (35,29) | 4 (30,77) | 2 (50,00) |
| midazolam | 3 (17,65) | 3 (23,08) | - |
| valproat | 2 (11,76) | 2 (15,38) | - |
| klozapin | 1 (5,88) | 1 (7,69) | - |
| lorazepam | 1 (5,88) | 1 (7,69) | - |
| insulin | 1 (5,88) | 1 (7,69) | - |

5.2.4. Uporedni prikaz rezultata retrospektivne i prospektivne studije

Koncentracije metadona i diazepama u postmortalnim uzorcima krvi kod MRDs se nalaze u rasponu koncentracija ovih lekova u krvi ispitanika koji su učestvovali u prospektivnoj studiji (**Tabela 35**).

Kod najvećeg broja MRDs su u patohistološkom nalazu srca pronađeni znaci akutnog i hroničnog oštećenja, dok je oko trećine opijatnih zavisnika u tačkama C, D i E imalo QTc interval duži od 30 ms u odnosu na vrednost pre primene STM. Ni u jednoj od tačaka ispitivanja nije registrovan QTc interval duži od 500 ms (**Tabela 36**).

Tabela 35. Uporedni prikaz doza i koncentracija metadona i diazepama iz retrospektivne i prospektivne studije.

| parametar | RETROSPEKTIVNA | PROSPEKTIVNA STUDIJA | | | |
|---------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| | STUDIJA | B | C | D | E |
| | $\bar{x} \pm SD$ (opseg) | $\bar{x} \pm SD$ (opseg) | $\bar{x} \pm SD$ (opseg) | $\bar{x} \pm SD$ (opseg) | $\bar{x} \pm SD$ (opseg) |
| doza metadona (mg) | nepoznato | 40,23±17,11 (10,00–76,67) | 47,11±16,79 (10,00–90,00) | 50,00±17,55 (10,00–100,00) | 78,63±18,14 (10,00–100,00) |
| koncentracija metadona (ng/ml) | 94,22±58,79 (24,00–198,00) | 153,44±111,51 (21,91–376,68) | 157,43±112,39 (22,23–438,93) | 176,77±118,56 (25,83–417,88) | 342,86±181,54 (105,92–709,62) |
| doza diazepama (mg) | nepoznato | 35,92±10,47 (10,00–60,00) | 33,89±9,23 (20,00–40,00) | 28,33±11,55 (10,00–40,00) | 28,12±11,67 (10,00–40,00) |
| koncentracija diazepama (ng/ml) | 115,03±121,13 (21,00–425,00) | 923,00±537,89 (70,00–2199,00) | 923,76±739,96 (127,00–2309,00) | 560,74±436,72 (84,00–1567,46) | 1045,32±932,72 (181,38–2955,6) |

A – pre početka primene supstitucione terapije metadonom (STM),

B – 8. dana STM,

C – 15. dana STM,

D – nakon mesec dana STM,

E – nakon 6. meseca STM,

\bar{x} – srednja vrednost, SD – standardna devijacija.

Tabela 36. Uporedni prikaz kardioloških parametara iz retrospektivne i prospektivne studije.

| RETROSPEKTIVNA STUDIJA | | PROSPEKTIVNA STUDIJA | | | | | |
|---|--------------|----------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| parametar | % pacijenata | parametar | A | B | C | D | E |
| | | % pacijenata | % pacijenata | % pacijenata | % pacijenata | % pacijenata | % pacijenata |
| znaci akutnog oštećenja | 33,33 | QTc > NV | 23,33 | 30,00 | 23,33 | 30,00 | 29,41 |
| znaci akutnog i hroničnog oštećenja miokarda | 61,11 | Δ QTc > 30 ms | / | 16,67 | 30,00 | 30,00 | 29,41 |
| znaci hroničnog oštećenja miokarda | 5,55 | Δ QTc > 60 ms | / | 10,00 | 3,33 | 10,00 | / |
| | | QTc > 500 ms | / | / | / | / | / |

A – pre početka primene supstitucione terapije metadonom (STM),

B – 8. dana STM,

C – 15. dana STM,

D – nakon mesec dana STM,

E – nakon 6. meseca STM,

NV – normalna vrednost (za muškarce 430 ms, a za žene 450 ms),

Δ QTc > 30 ms – u datoj tački ispitivanja je došlo do porasta QTc intervala više od 30 ms u odnosu na početnu vrednost u tački A,

Δ QTc > 60 ms – u datoj tački ispitivanja je došlo do porasta QTc intervala više od 60 ms u odnosu na početnu vrednost u tački A.

6. DISKUSIJA

6.1. Retrospektivna studija

Iako su zastupljenost i karakteristike MRDs bile proučavane godinama unazad u svim zemljama u kojima se metadon koristi u terapiji detoksikacije i/ili u supstitucionoj terapiji, prema našim saznanjima desetogodišnja studija praćenja karakteristika MRDs nije još uvek sprovedena ne samo u Vojvodini nego ni u celoj Srbiji.

Porast broja MRDs u Vojvodini u proteklih nekoliko godina je u skladu sa podacima drugih istraživača širom sveta (Madadi i sar., 2013; Madden i Shapiro, 2011; Laberke i Bartsch, 2010; Shields i sar., 2007; Pirnay i sar., 2004; Wolf i sar., 2004; Mikoalenko i sar., 2002; Heinemann i sar., 2000). Međutim, broj MRDs u našoj studiji je manji nego u drugim studijama, verovatno zbog manjeg broja stanovnika Vojvodine u odnosu na druge posmatrane teritorije, ili zbog različitih kriterijuma u definisanju MRDs. Uopšteno, MRDs podrazumevaju sve smrtne slučajeve prilikom kojih je u postmortalnim uzorcima krvi detektovan metadon, sam ili u kombinaciji sa drugim lekovima. Međutim, u ovom istraživanju, MRDs su definisani kao one smrti prilikom kojih je metadon detektovan u postmortalnim uzorcima krvi, ali bez prisustva drugih (ne)legalnih opijata ili toksičnih koncentracija lekova, a da su ostali uzroci smrti isključeni.

Veći broj MRDs muškog nego ženskog pola je u skladu sa prethodno objavljenim podacima drugih autora (Madden i Shapiro, 2011; Laberke i sar., 2010; Pirnay i sar., 2004; Oliver i Keen, 2003). Nijedan preminuli opijatni zavisnik nije bio uključen u program STM, i oni su verovatno nabavljali metadon iz nelegalnih izvora, dok su pojedini autori navodili da su među MRDs bili i opijatni zavisnici koji su uzimali STM (Albion i sar., 2010; Laberke i Bartsch, 2010; Strang i sar., 2010). Prosečna starost umrlih (25,16 godina) je ispod prosečne starosti umrlih zabeležene u drugim istraživanjima (Rosca i sar., 2012; Albion i sar., 2010; Shields i sar., 2007; Wolf i sar., 2004) verovatno zbog kraćeg perioda zloupotrebe nedozvoljenih PAS zabeleženog u našem istraživanju, gde je najveći broj slučajeva (87,1%) zloupotrebljavao PAS manje od 5 godina. Uzimajući u obzir mesto smrti, naši podaci su slični podacima koji su publikovani u poslednje vreme (Shields i sar., 2007). Najveći broj umrlih je pronađeno u svojim kućama, a ostatak na javnim mestima.

Prema toksikološkim nalazima, u uzorcima krvi najvećeg broja umrlih (54,84%) metadon je detektovan u kombinaciji sa diazepamom, što se podudara sa nalazima drugih

autora (Jones i sar., 2012; Darke i sar., 2010; Wolf i sar., 2004; Caplehorn i Drummer, 2002; Mikoalenko i sar., 2002; Karch i Stephens, 2000; Milroy i Forrest, 2000). U grupi preminulih koji su metadon koristili zajedno sa benzodiazepinima, i srednja kao i najviša detektovana koncentracija metadona su bile u terapijskom opsegu (**Tabela 9**). Za terapijske koncentracije oba leka detektovane u postmortalnim uzorcima krvi smatramo one $<1 \mu\text{g/ml}$ (Chughi sar., 2008; Oliver i Keen, 2003). Prosečna koncentracija metadona u kombinaciji sa diazepamom u našem istraživanju je niža od prosečne koncentracije metadona detektovanog bez prisustva drugih lekova. Brojni istraživači su komentarisali teškoće u interpretiranju postmortalnih koncentracija lekova (Jantos i Skopp, 2013; Okic i sar., 2013; Jones i sar., 2012; Laberke i Bartsch, 2010; Milroy i Forrest, 2000). Najniža zabeležena postmortalna koncentracija metadona za koju se pretpostavlja da je prouzrokovala smrtni ishod je $0,06 \mu\text{g/ml}$ (Worm i sar., 1993). Fatalne koncentracije mogu da variraju zbog različitog nivoa tolerancije prema leku među opijatnim zavisnicima. Nedostatak tolerancije je svakako doprinoseći faktor u smrtnim ishodima koji su se dogodili prilikom uvođenja metadona u terapiju (Cornish i sar., 2010). Očekivano je da osoba koja nije imala iskustva sa opioidima bude osetljivija na niže koncentracije metadona (Nielsen i sar., 2013; Wolf i sar., 2004; Ernst i sar., 2002).

Prema ranije objavljenim podacima u literaturi, a suprotno od naših nalaza, koncentracija metadona detektovanog zajedno sa diazepamom je viša nego koncentracija metadona koji je detektovan bez prisustva drugih lekova. Mikoalenko i sar. pretpostavljaju da se više koncentracije metadona mogu zabeležiti u slučaju akutne intoksikacije metadonom i benzodiazepinima zato što benzodiazepini mogu da se takmiče sa metadonom za isti receptor. Takođe, više koncentracije metadona u slučaju kombinovanja sa benzodiazepinima se mogu detektovati prilikom hronične upotrebe ovih lekova jer benzodiazepini inhibišu hepatičke enzime koji učestvuju u metabolizmu metadona (Mikoalenko i sar., 2002). Takođe, Poisnel i sar. navode da benzodiazepini primenjivani zajedno sa metadonom kod opijatnih zavisnika indukuju ushodnu regulaciju μ receptora i na taj način postoji veća verovatnoća da se agonisti μ receptora vežu za receptor, i da je ovo mehanizam nastanka letalne respiratorne depresije pri istovremenoj primeni metadona sa benzodiazepinima (Bunten i sar., 2011; Poisnel i sar., 2009).

Prosečna koncentracija metadona detektovana kod MRDs gde je metadon korišćen zajedno sa drugim nebenzodiazepinskim lekovima i sa benzodiazepinima i drugim nebenzodiazepinskim lekovima je bila niža od one registrovane kod MRDs koji su primenjivali samo metadon i metadon zajedno sa benzodiazepinima (**Tabela 9**). Metadon

može stupiti u interakcije sa brojnim drugim istovremeno primenjivanim lekovima na različitim nivoima (**Tabela 1, Tabela 2**). Tako istovremena primena klozapina, promazina i sertralina može potencirati QTc prolongaciju, pri čemu je rizik za razvoj fatalnih aritmija viši ukoliko se ovi lekovi kombinuju zajedno sa metadonom (Schmittner i Krantz, 2006). Karbamazepin, koji je bio detektovan kod jednog pacijenta iz M+B+drugi grupe, predstavlja induktor CYP3A4 citohroma koji učestvuje u metabolizmu metadona, i može dovesti do smanjenja njegove koncentracije. Takođe, klozapin koji je detektovan u 3 MRDs, pored toga što može potencirati QTc prolongaciju, metabolički je supstrat CYP3A4 i CYP2D6, te može da se takmiči sa metadonom za isti citohrom i prouzrokuje porast njegove koncentracije. Sertralin, detektovan u 2 MRDs, inhibitor je CYP2D6 i CYP1A2 i metabolički supstrat CYP3A4 i CYP2D6, te, takođe, može dovesti do porasta koncentracije metadona u krvi.

Alkohol je detektovan u uzorcima krvi samo jednog umrlog, dok su drugi autori došli do zaključka da su alkohol i benzodiazepini najčešće detektovane supstance zajedno sa metadonom kod MRDs (Madden i Shapiro, 2011; Wolf i sar., 2004; Oliver i Keen., 2003, Steentoft i sar., 2001).

Uzimajući u obzir patohistološki nalaz, najveći broj pacijenata je imao znake hroničnog virusnog hepatitisa u trenutku smrti (Karch i Stephens, 2000). Uticaj bolesti jetre na metabolizam lekova je prilično varijabilan. Opijatni zavisnici sa teškim oštećenjem jetre mogu ispoljiti smanjenu sposobnost da metabolišu opioide. Jedno od objašnjenja niskih koncentracija metadona zabeleženih u našoj studiji može biti i indukcija CYP3A4 enzima u crevima, sa ciljem kompenzovanja oslabljene jetrene funkcije (Albion i sar., 2010).

Kao što je i očekivano, na plućima svih MRDs su pronađeni znaci akutnog plućnog edema, međutim, u 61% ovih slučajeva edem je bio kardijalne etiologije, što se pretpostavlja iz činjenice da su hemosiderofazi bili prisutni u patohistološkom nalazu (u ovim slučajevima nije bilo ni makroskopskog ni mikroskopskog krvarenja u plućnom parenhimu). Ovakav nalaz je neočekivan kod opijatnih zavisnika imajući na umu da se upotreba heroína ne dovodi u vezu sa promenama na srčanom mišiću, dok su neke PAS (npr. kokain i metamfetamin) dokazano kardiotoksične (Darke i sar., 2006a; Darke i sar., 2006b). Međutim, ni kokain ni metamfetamin nisu detektovani u postmortalnim uzorcima i ne možemo uzeti u obzir da su oni izazvali kardiotoksični efekat u MRDs. Takođe, ne postoje podaci o ranijem korišćenju ovih supstanci kod preminulih opijatnih zavisnika. Patohistološki nalaz na srcu zajedno sa toksikološkim nalazom metadona i benzodiazepina može govoriti u prilog aditivne interakcije metadona i benzodiazepina na nivou srčane ćelije. Utvrđeno je da metadon inhibicijom hERG

(*human ether-à-go-go-related gene*) K kanala u kardiomiocitu može prouzrokovati prolongaciju QTc intervala i dovesti do razvoja potencijalno fatalne aritmije i iznenadne srčane smrti (Schmittner i Krantz, 2006). Takođe, skorašnja *in vitro* istraživanja govore u prilog farmakodinamske interakcije na nivou jonskih kanala u kardiomiocitu, ukoliko se metadon primenjuje zajedno sa benzodiazepinima. Autori navode da istovremena primena metadona i benzodiazepina menja efekat metadona na srčane kanale preko interakcije na nivou Na kanala, pre nego interakcije na nivou K kanala. Tako, diazepam oslobađa metadonom indukovani blok Na kanala ostavljajući blok K kanala nekompenzovan i na taj način povećava kardiovaskularni rizik (Kuryshev i sar., 2010). Takođe, metadon je hiralni lek sa 2 enantiomera: (R)-metadonom i (S)-metadonom. Prvenstvena uloga (R)-metadona je farmakološka aktivnost preko μ receptora, dok (S)-metadon ima ograničenu farmakološku aktivnost posedujući kardiotoksični potencijal sa većom šansom za blok hERG K kanala (Eap i sar., 2007). Skorašnji podaci navode da je status CYP2B6 spori metabolizator povezan sa višom koncentracijom (S)-metadona nego (R)-metadona, što posledično može povećati verovatnoću za razvoj QTc prolongacije (Wong i sar., 2003). Takođe, najveći broj slučajeva u našem istraživanju su muškarci, a oni su, prema pretpostavci nekih autora, u većoj meri osetljivi na niske doze metadona u poređenju sa ženama (Chang i sar., 2012; Ehert i sar., 2006). Perrin-Terrin i sar. prijavljuju 7 slučajeva iznenadne smrti pacijenata koji su bili na početku STM (raspon doza 40–80 mg), gde je koncentracija metadona u postmortalnim uzorcima krvi odgovarala niskim upotrebljenim dozama i koje ne mogu da se pripisuju predoziranju metadonom ili drugim opijatima. Za jednog pacijenta nisu bili dostupni toksikološki podaci, dok je kod preostalih 6 pacijenata metadon korišćen sa nekim od benzodiazepina, takođe primenjenih u terapijskim dozama (Perrin-Terrin i sar., 2011). Prema Butler i sar., među 30 MRDs, u 2 kao uzrok smrti se navodi aritmija, dok se u 10 MRDs aritmija kao uzrok smrti ne može isključiti. Kod svih umrlih je metadon detektovan u terapijskim koncentracijama, najčešće u kombinaciji sa benzodiazepinima (Butler i sar., 2011).

6.2. Prospektivna studija

6.2.1. Karakteristike učesnika istraživanja

Poredeći karakteristike opijatnih zavisnika koji su počeli sa STM u ovom istraživanju sa podacima iz sličnih studija sprovedenih širom sveta, zapažena je sličnost u pogledu velikog broja karakteristika.

Uzimajući u obzir starost ispitanika koji su ušli u naše istraživanje ($32,27\pm 4,98$), ona je u skladu sa podacima o starosti opijatnih zavisnika koji počinju sa primenom STM u drugim zemljama (Noori i sar., 2012). Prosečna starost opijatnih zavisnika koji počinju sa STM u Španiji je $31,1\pm 6,70$ godina, a u Kini $32,1\pm 7,1$ godina (Du i sar., 2008; Puigdollers i sar., 2004). Najveći broj ispitanika (86,67%) u našem istraživanju živi na stalnoj adresi, i bez partnera (90,00%), što navodi i grupa autora iz Francuske (77,6% živi u trajnom boravku, 67,8% bez partnera) (Guichard i sar., 2003). Ispitanici uglavnom imaju završenu srednju trogodišnju školu (53,33%) ili osnovnu školu (26,67%), i trenutno su nezaposleni (83,33%), što je u skladu sa rezultatima drugih autora (Havinga i sar., 2014; Shekarchizadeh i sar., 2012; Du i sar., 2008; Puigdollers i sar., 2004; Guichard i sar., 2003). Visoka zastupljenost nižih nivoa obrazovanja kod pacijenata na STM može da se objasni i time što veliki broj njih počinje sa problematičnim ponašanjem i zloupotrebom PAS u vrlo ranom periodu života, tj. još u osnovnoj školi (prosečna starost pri početku primene PAS je $16,5\pm 4,14$ godina, gde je najmlađi ispitanik imao 13 godina). Stigmatizacija i sledstvena diskriminacija ovih pacijenata u društvu, ili njihov stil života koji nije kompatibilan sa održavanjem stalnog zaposlenja, verovatno doprinose velikom procentu nezaposlenosti opijatnih zavisnika.

Najveći broj ispitanika (63,33%) počinje period zloupotrebe PAS primenom kanabisa. Redonneta i sar. i Sau i sar. prikazuju slična iskustva, navodeći i da tinejdžeri korisnici kanabisa uglavnom potiču iz porodica lošijeg materijalnog statusa (Sau i sar., 2013; Redonneta i sar., 2012). Takođe, 83,33% ispitanika iz ovog istraživanja navodi da je materijalna situacija porodice u kojoj živi ispodprosečna.

Prosečna starost pri prvom kontaktu ispitanika sa heroinom u ovoj studiji je iznosila $19,77\pm 3,94$ godine, a pri intravenskom aplikovanju heroina $22,62\pm 4,06$ godina, što odgovara drugim sličnim studijama (Jimenez-Treviño i sar., 2011). Havinga i sar. pokazuju da 45% zavisnika koji heroin primenjuju injekciono ima između 13 i 19 godina kada ga prvi put primenjuje, odnosno 31% ima između 20 i 29 godina, dok 56,6% pacijenata koji primaju STM u Francuskoj prvi put injekciono primenjuje heroin u dobi između 16 i 20 godina (Havinga i sar., 2014; Guichard i sar., 2003). Takođe, dužina perioda zloupotrebe heroina pre početka STM u ovom istraživanju je veća od 10 godina, što je u skladu sa sličnim istraživanjima (Shekarchizadeh i sar., 2012; Du i sar., 2008; Guichard i sar., 2003). Način aplikovanja heroina pre primene STM se razlikuje širom sveta. U ovom istraživanju je 73,33% opijatnih zavisnika pre uvođenja metadona heroin koristilo intravenski, što je praksa i u ostalom delu Evrope (Puigdollers i sar., 2004; Guichard i sar., 2003), dok opijatni zavisnici

u Aziji koji počinju sa primenom STM navode da su heroin na početku prvenstveno primenjivali pušenjem, a nakon više godina prešli na ušmrkivanje (Du i sar., 2008), ili im je i dalje pušenje glavni način upotrebe heroina (Shekarchizadeh i sar., 2012). Prema studiji u kojoj je ispitivana učestalost primene različitih PAS zajedno sa heroinom pre primene STM, većina ispitanika je tokom života imala iskustva sa skoro svim postojećim PAS (Havinga i sar., 2014; Johnson i sar., 2012; Shekarchizadeh i sar., 2012; Peles i sar., 2008; Puigdollers i sar., 2004), što odgovara i podacima ove studije, gde samo 4 ispitanika navodi da su isključivo konzumirali heroin. I u ovom istraživanju, kao i u studiji koju su sprovedi Chen i sar. (45,6%), najveći broj opijatnih zavisnika (26,67%) kao glavni razlog zloupotrebe PAS navodi znatizelju (Chen i sar., 2011).

Zabrinjavajući je podatak da je čak 70% opijatnih zavisnika u ovom istraživanju koristilo zajednički pribor prilikom aplikovanja heroina, dok je taj procenat niži u drugim zemljama (50,6% Španija, Iran 40%, 10% Holandija) (Havinga i sar., 2014; Noori i sar., 2012; Puigdollers i sar., 2004). Ovim bi mogao da se objasni visok procenat ispitanika (70%) koji su hepatitis C pozitivni.

Trećina uzorka navodi da u njihovoj porodici postoje bolesti zavisnosti, najčešće alkoholizam kod oca. Pickens i sar. koji su ispitivali uticaj zavisnosti od alkohola ili droga u porodici na ishod STM kod pacijenta, pokazali su da 35,2% zavisnika prijavljuju dijagnozu alkoholizma kod oca, 4,6% kod majke, 11,6% kod oba roditelja (Pickens i sar., 2001).

Uzimajući u obzir zdravstveno stanje ispitanika izuzev hepatitisa C, 16,67% boluje od još neke hronične bolesti. U drugim studijama se navodi da su zavisnici koji počinju sa STM uglavnom lošeg zdravstvenog stanja (Havinga i sar., 2014; Shekarchizadeh i sar., 2012; Du i sar., 2008; Puigdollers i sar., 2004; Guichard i sar., 2003).

6.2.2. Longitudinalna analiza

Veza između metadona i pojave TdP je prvi put opisana 2002. godine (Krantz i sar., 2002) i vrlo brzo je utvrđeno da je ona posredovana blokadom kalijumovih hERG kanala (Katchman i sar., 2002). Američka agencija za hranu i lekove 2006. godine uz metadon dodaje i upozorenje o mogućem nastanku aritmija pri njegovoj primeni, a već 2009. godine uvodi smernice za EKG monitoring opijatnih zavisnika koji primaju STM (Krantz i sar., 2009).

Brojne studije su pokazale postojanje pozitivne linearne korelacije između visoke doze metadona i dužine QTc intervala, kao i značajno duži QTc interval kod opijatnih zavisnika

koji primaju STM u odnosu na opštu populaciju (Fanoe i sar., 2007; Peles i sar., 2007; Wedam i sar., 2007; Ehret i sar., 2006; Martell i sar., 2005). Međutim, takve studije uglavnom imaju brojna ograničenja prilikom tumačenja rezultata. Najveći broj njih predstavlja samo studiju preseka, posmatrajući vezu između QTc intervala i doze metadona samo u jednoj tački ispitivanja. Takođe, one su bez podataka o dužini QTc intervala pre uvođenja STM, te se u razmatranje uzima samo apsolutna vrednost QTc intervala, a ne njegove promene tokom vremena.

Uzimajući u obzir dužinu QTc intervala, u okviru longitudinalnog pristupa u ovom istraživanju, statistički značajan porast u odnosu na početnu vrednost je pokazan nakon mesec dana primene STM (tačka D) kao i nakon 6 meseci STM (tačka E), kako kod svih ispitanika tako i u podgrupi muškog pola (**Tabela 19**). Iako srednja vrednost QTc intervala u tim tačkama nije prelazila postavljenu granicu od 430 ms za muškarce i 450 ms za žene, porast dužine QTc intervala veći od 30 ms u odnosu na vrednost pre primene STM je zabeležen kod 33,33% ispitanika muškog pola i 16,67% ženskog pola nakon prvog meseca STM, tj. 30,77% ispitanika muškog pola i 25% ženskog pola nakon 6 meseci STM. Nakon mesec dana primene STM čak 10% ispitanika (svi muškog pola) je razvilo QTc prolongaciju dužu od 60 ms u odnosu na početnu vrednost. Martell i sar. su 2005. godine u studiji koja je bila kombinacija longitudinalne studije i studije preseka dobili rezultate poput ovih. Oni su pokazali da su QTc intervali nakon 6 i 12 meseci STM statistički značajno duži u odnosu na QTc interval pre primene STM. U njihovoj studiji je QTc interval nakon 6 meseci (srednja doza metadona 80 mg) bio duži 9,3 ms u odnosu na početnu vrednost kod ispitanika ženskog pola, tj. 14,4 ms kod ispitanika muškog pola, dok je u ovom istraživanju produženje QTc intervala nakon 6 meseci STM (srednja doza metadona 78,63 mg) u odnosu na period pre primene STM u podgrupi ispitanika muškog pola iznosilo 13,85 ms, a u podgrupi ženskog pola 3,83 ms (Martell i sar., 2005). Poput Martell i sar., ni u ovoj studiji nije pokazana statistički značajna promena srčane frekvence između ovih tačaka (**Tabela 19**). Takođe i Chang i sar. su pokazali statistički značajno povećanje QTc intervala nakon 6 meseci primene STM (srednja doza metadona 45 ± 24 mg) u odnosu na period pre STM, gde je 18% ispitanika razvilo produženje QTc intervala veće od 30 ms između posmatranih tačaka (Chang i sar., 2012). Međutim, u dve prethodno navedene studije, za razliku od rezultata u ovoj studiji, nije pokazan statistički značajan porast dužine QTc intervala nakon mesec dana STM u odnosu na QTc interval izmeren pre primene STM.

Međutim, Stallvik i sar. u longitudinalnoj studiji, sprovedenoj 2013. godine, ne nalaze produženje QTc intervala kod pacijenata koji primaju STM u odnosu na vrednost QTc pre primene STM, ni u jednoj od posmatranih tačaka (nakon mesec dana i 6 meseci primene STM). Prosečna vrednost QTc intervala pre primene STM u njihovoj studiji iznosi 406 ms, nakon mesec dana STM 409 ms, a nakon 6 meseci 408 ms (Stallvik i sar., 2013). Oni ovakav nalaz tumače niskom dozom metadona koju su pacijenti uzimali (nakon mesec dana 88,2 mg, a nakon 6 meseci 95,5 mg), što je niže od doza za koje je ranije pokazano da su povezane sa QTc prolongacijom i nastankom TdP (Anchersen i sar., 2009; Krantz i sar., 2002) i takođe niže od 100 mg, doze koja se smatra donjom granicom za rutinsko snimanje EKG-a kod opijatnih zavisnika na STM (Mayet i sar., 2011).

Interesantan je i podatak da su Reddy i sar. pokazali smanjenje dužine QTc intervala nakon mesec dana primene STM u odnosu na početnu vrednost, pri primeni metadona u analgeziji kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom, ali su srednje doze u ovom slučaju bile mnogo niže nego u ovoj studiji (srednja doza metadona 23 mg) (Reddy i sar., 2010).

Prema studiji modeliranja koju su objavili Florian i sar. smatra se da doze metadona od 90 mg/dan mogu da dovedu do porasta QTc intervala za oko 11,5 ms, što je u skladu sa nalazima u ovoj studiji (QTc pri srednjoj dozi metadona od 80,51 mg kod opijatnih zavisnika muškog pola je 421,39 ms, dok je pre primene STM 407,54 ms) (Florian i sar., 2012).

Navedene promene u EKG-u opijatnih zavisnika u ovom istraživanju nisu bile praćene promenama vrednosti troponina. Troponin se pokazao kao nedovoljno osetljiv marker za detektovanje promena na srcu pri primeni STM.

Poređenje doza i koncentracije metadona dobijenih u ovom istraživanju (**Tabela 17**) sa podacima iz drugih studija je nezahvalno, zbog različitih uslova istraživanja i drugačije definisanih kriterijuma za ulazak u istraživanje. U retrospektivnoj studiji koja se bavila istraživanjem povezanosti niskih doza metadona i dužine QTc intervala kod pacijenata koji metadon primenjuju kao analgetik, srednja doza metadona je iznosila 30 mg/dan (sa rasponom 5–80 mg/dan), i koncentracijom metadona od 81,5 ng/ml (raspon 10–348 ng/ml) (Huh i Park, 2010). Takođe, Jagsch i sar. su u prospektivnoj studiji koja je pratila opijatne zavisnike u više navrata tokom prvih 6 meseci STM pokazali da je srednjoj dozi metadona od $54,05 \pm 21,75$ mg/dan odgovarala koncentracija metadona od $257,41 \pm 118,92$ ng/ml (Jagsch i sar., 2005). Ovi podaci imaju dosta sličnosti sa našim podacima: pacijenti su primali doze metadona okarakterisane kao niske (<80 mg) i/ili su bili na početku STM. Takođe, u obe studije su pored terapije metadonom pacijenti uzimali i druge lekove, koji su mogli da

indukuju/inhibiraju metabolizam metadona i promene njegove koncentracije u plazmi. Pojedini istraživači naglašavaju i značaj vremena uzorkovanja krvi kod opijatnih zavisnika na STM u variranju izmerenih koncentracija leka, navodeći da razlika u koncentraciji leka između maksimalne koncentracije metadona i one izmerene pre primene naredne doze leka kod opijatnih zavisnika nakon 12 meseci STM iznosi 165 ± 97 ng/ml (Martell i sar., 2005). Međutim, Stallvik i sar. u strogo kontrolisanoj studiji, u kojoj pacijenti nisu uzimali druge lekove zajedno sa metadonom, srednjoj dnevnoj dozi metadona od $88,2 \pm 15,3$ mg na kraju 1. meseca STM odgovarala je srednja koncentracija od 864 ± 419 ng/ml, dok je dozi metadona od $95,5 \pm 16,2$ mg korišćenoj na kraju 6. meseca STM odgovarala koncentracija od 1129 ± 414 ng/ml (Stallvik i sar., 2013). Ove doze i koncentracije su znatno više od onih registrovanih u našem istraživanju (**Tabela 17**).

Doze diazepama i njihove koncentracije (**Tabela 18**), takođe, odgovaraju vrednostima iz literature (Walker i sar., 1998; Rutherford i sar., 1978; Kanto i sar., 1974). Velike varijacije u koncentracijama diazepama u ovom istraživanju se mogu objasniti njegovim farmakokinetičkim osobinama. S obzirom na to da se uz pomoć citohroma CYP2C19 metaboliše do nordiazepama i uz pomoć CYP3A4 do temazepama, pri čemu su oba metabolita aktivna, diazepam može stupiti u interakcije sa inhibitorima i supstratima ovih citohroma koji mu mogu promeniti koncentraciju u krvi (Olkola i Ahonen, 2008). Takođe, poluvreme eliminacije diazepama je produženo kod osoba sa oštećenjem jetre (70% opijatnih zavisnika u ovom istraživanju ima hronični perzistentni hepatitis C), pri čemu je za noridazepam posebno karakteristična kumulacija nakon hronične primene (Herman i Wilkinson, 1996; Mandelli i sar., 1978; Kaplan i sar., 1973).

6.2.3. Analiza preseka

6.2.3.1. Odnos koncentracije metadona i QTc intervala

Do danas sprovedene studije preseka su prvenstveno proučavale postojanje korelacije između doze metadona i dužine QTc intervala, ukazujući na postojanje pozitivne korelacije između ovih parametara uglavnom pri primeni visokih doza metadona (Anchersen i sar., 2009; Fonseca i sar., 2009; Ehret i sar., 2006; Cruciani i sar., 2005). S obzirom na to da postoje velike interindividualne varijabilnosti u metabolisanju metadona, i pošto je metadon podložan brojnim farmakokinetičkim interakcijama, pretpostavljeno je da koncentracije metadona kod pacijenta mogu biti pouzdaniji parametar u predviđanju dužine QTc intervala, u odnosu na doze metadona. U istraživanjima novijeg datuma, autori ispituju postojanje

korelacije između koncentracija metadona i dužine QTc intervala, dobijajući često oprečne rezultate (Stallvik i sar., 2013; Eap i sar., 2007; Peles i sar., 2007; Jagsch i sar., 2005; Martell i sar., 2005).

U studiji preseka koju su sproveli Peles i sar. u kojoj su učestvovali opijatni zavisnici koji primaju STM (trajanje STM od 100 dana do 10,7 godina) i koji su uzimali metadon u dozama 40–290 mg/dan, pokazano je da QTc interval korelira samo sa dužinom STM, i samo kao trend sa dozom metadona, dok nije pokazano postojanje korelacije sa koncentracijom metadona (Peles i sar., 2007). Slične rezultate dobijaju i Stallvik i sar. koji naglašavaju da na dužinu QTc intervala kod opijatnih zavisnika koji primaju STM u trajanju od mesec dana ili šest meseci ne utiču ni doze, ni koncentracije metadona (Stallvik i sar., 2013).

Međutim, Eap i sar. dokazuju postojanje pozitivne korelacije ($r=0,31$ i $p=0,00005$) između koncentracije metadona u plazmi i dužine QTc intervala u grupi opijatnih zavisnika koji primaju STM (Eap i sar., 2007). Martell i sar. pokazuju postojanje pozitivne korelacije ($r=0,37$, $p=0,008$) između koncentracije metadona i QTc intervala kod opijatnih zavisnika nakon 12 meseci STM (Martell i sar., 2005). U sličnoj studiji korelacija je slabija, ali i dalje statistički značajna ($r=0,22$, $p=0,049$) (Skjervold i sar., 2006).

Iako su Chang i sar. pokazali postojanje korelacije između niske doze metadona (<60 mg) i dužine QTc intervala, posebno u podgrupi opijatnih zavisnika muškog pola, oni nisu sproveli ispitivanje potencijalne korelacije koncentracija metadona u tim slučajevima sa dužinom QTc intervala (Chang i sar., 2012). Do sada nisu objavljeni podaci koji ukazuju na postojanje pozitivne korelacije između koncentracija metadona i dužine QTc intervala ukoliko je metadon primenjivan u nižim dozama (<80 mg) tokom samog početka STM.

U ovoj studiji je pokazano postojanje pozitivne korelacije između koncentracije metadona i dužine QTc intervala nakon 15 dana ($R^2=0,139$, $p=0,047$) i mesec dana STM ($R^2=0,195$, $p=0,016$) u grupi svih ispitanika, kao i u podgrupi ispitanika muškog pola ($R^2=0,198$, $p=0,029$ i $R^2=0,239$, $p=0,018$), dok pozitivna korelacija postoji i nakon 6 meseci STM, ali samo u podgrupi ispitanika muškog pola ($R^2=0,513$, $p=0,006$) (**Grafikon 7, Grafikon 8, Grafikon 9, Tabela 25, Tabela 28, Tabela 32**). Na osnovu naših podataka, korelacija je jača ukoliko su primenjivane više doze metadona, tj. ukoliko su bile prisutne njegove više koncentracije. U svim navedenim tačkama, korelacija ostaje statistički značajna i ukoliko se izvrši i podešavanje uključivanjem koncentracije diazepama i dužine perioda zloupotrebe heroina u analizu. Ovaj podatak bi mogao da govori u prilog pomenutoj aditivnoj interakciji metadona i benzodiazepina na nivou srčane ćelije, gde diazepam oslobađa

metadonom indukovani blok Na kanala u kardiomiocitu, ostavljajući blok K kanala nekompenzovan i tako povećava šansu za razvoj produženja QTc intervala (Mijatović i sar., 2013; Kuryshev i sar., 2010). Uticaj dužine perioda zloupotrebe heroina je takođe veoma značajan, jer je u okviru ove retrospektivne studije pokazano da zavisnici koji duže koriste heroin imaju već razvijene promene na srcu hroničnog karaktera, koje mogu predstavljati podlogu za povećan rizik od iznenadne srčane smrti pri primeni metadona. Takođe, Darke i sar. pokazuju da hronična zloupotreba PAS može prouzrokovati promene na miokardu, koronarnim arterijama, sprovodnom sistemu srca i endo- i perikardijumu. Oni navode da je za takve promene u manjoj meri odgovoran heroin, a u većoj meri različite supstance koje opijatni zavisnici koriste zajedno sa heroinom (benzodiazepini, kanabis, kokain, triciklični antidepressivi) (Darke i sar., 2006a; Darke i sar., 2006b).

Pozitivna korelacija između koncentracije metadona i dužine QTc intervala kod ispitanika muškog pola nakon dve nedelje, mesec dana i 6 meseci primene STM (u tački C, D i E) bi mogla da govori u prilog povećanoj osetljivosti opijatnih zavisnika muškog pola na niske doze tj. koncentracije metadona. Tako Cruciani i sar. navode da je rizik za razvoj metadonom indukovane QTc prolongacije pri primeni STM veći kod muškaraca, posebno tokom samog početka STM. Nedostatak dozno zavisnih kardijalnih efekata kod muškaraca koji primaju STM nakon 12 ili više meseci primene STM govori u prilog tome da se tolerancija na kardiološke efekte metadona kod muškaraca postepeno razvija tokom vremena (Cruciani i sar., 2005). Takođe, Chang i sar. pronalaze pozitivnu korelaciju između niskih doza metadona (<60 mg/dan) i dužine QTc intervala samo u podgrupi ispitanika muškog pola (Chang i sar., 2012), dok Butler i sar. prijavljuju 22 slučaja iznenadne srčane smrti pri terapijskim dozama metadona, pri čemu je 68% umrlih muškog pola (Butler i sar., 2011). U Francuskoj je između 1996. i 2007. godine prijavljeno 7 iznenadnih srčanih smrti pacijenata na samom početku primene STM (doza 40–80 mg/dan), pri čemu je 71,43% umrlih bilo muškog pola (Perrin-Terrin i sar., 2011).

U ovom istraživanju oko trećina opijatnih zavisnika u svakoj od tačaka ispitivanja pri dozama metadona u rasponu od 40,23 mg do 78,63 mg ima QTc interval duži od postavljenih granica (muški pola 430 ms, ženski pola 450 ms) (**Tabela 35**, **Tabela 36**), što je u skladu sa rezultatima drugih autora. Tako su Ehret i sar. u svojoj retrospektivnoj studiji sa 167 pacijenata koji primaju STM pokazali da je najniža doza metadona pri kojoj je QTc ≥ 460 ms bila 20 mg, i da je najniža doza metadona koja je bila povezana sa QTc intervalom dužim od 500 ms bila 30 mg (Ehret i sar., 2006). Međutim, Reddy i sar. koji su u prospektivnoj studiji

analizirali uticaj metadona na promene u QTc intervalu kod palijativno zbrinutih pacijenata nisu pronašli značajnu QTc prolongaciju kao ni dokaze klinički značajne aritmije kod pacijenata sa kancerom čija je srednja doza metadona bila 23 mg (opsega 3–90 mg) (Reddy i sar., 2010). Iako Huh i sar. nisu pronašli korelaciju prosečne doze metadona od 30 mg (opsega 5–80 mg), ipak su pokazali da je QTc interval statistički značajno duži u grupi koja je primala metadon u poređenju sa kontrolnom grupom, kao i da su 4 pacijenta koja su primala metadon ispoljila produženje QTc intervala veće od 500 ms (Huh i Park, 2010). Cruciani i sar. pokazuju da je 33% pacijenata koji su primali metadon u proseku 12,5 meseci u momentu snimanja EKG-a imalo QTc duži od 430 ms za žene tj. 450 ms za muškarce (Cruciani i sar., 2005). Takođe, nakon 6 meseci praćenja Martell i sar. beleže da je kod 13% muškaraca i 11% žena QTc interval bio iznad gornjih referentnih vrednost (za muškarce 450 ms, a za žene 470 ms) (Martell i sar., 2005). Ovi nalazi bi svakako govorili u prilog tome da nema bezbedne doze metadona, jer se QTc prolongacija može desiti pri velikom rasponu doza i koncentracija.

6.2.3.2. *Moguće interakcije metadona*

U ovom istraživanju je u svakoj tački identifikovan veliki broj lekova koji pacijenti konzumiraju zajedno sa metadonom. Oni mogu stupiti u farmakokinetičke i farmakodinamske interakcije sa metadom i dovesti do promene njegovih koncentracija u krvi i/ili promene njegovog efekta na nivou receptora.

Najčešće detektovan lek u kombinaciji sa metadonom u svakoj od tačaka ispitivanja kod ispitanika oba pola je diazepam, dok drugo mesto zauzima midazolam ili klonazepam (**Tabela 21, Tabela 24, Tabela 27, Tabela 30, Tabela 34**). Slični rezultati su i u drugim istraživanjima. U istraživanju o porastu incidence QTc prolongacije među zavisnicima na nižoj dozi metadona, Roy i sar. navode da je kod 75% ispitanika dokazano prisustvo benzodiazepina u urinu. Od 12 opijatnih zavisnika koji su na početku primene STM razvili TdP ili iznenadnu srčanu smrt, 8 je primenjivalo neki od benzodiazepina (najčešće diazepam i klonazepam) (Perrin-Terrin i sar., 2011).

Klonazepam i midazolam predstavljaju metaboličke supstrate CYP3A4, te mogu dovesti do porasta koncentracije metadona i ispoljavanja njegovog toksičnog delovanja. Alprazolam, koji je primenjivao jedan ispitanik nakon 2 nedelje primene STM (u tački C), takođe je metabolički supstrat CYP3A4, i u literaturi je prikazan porast broja smrtnih slučajeva opijatnih zavisnika koji su ga primenjivali zajedno sa metadonom u STM (Wolf i sar., 2005; Rogers i sar., 1997). Lintzeris i sar. skreću pažnju na značaj farmakodinamske

interakcije između benzodiazepina i opioida i zajedničkog depresivnog delovanja na respiratorni centar, što ih čini potencijalno letalnom kombinacijom za pacijente koji ih kombinuju (Lintzeris i sar., 2007; Lintzeris i sar., 2006). Iako je zdravstvenom osoblju poznata činjenica da istovremena primena metadona i benzodiazepina može prouzrokovati respiratornu depresiju, velika studija sprovedena u Sjedinjenim Američkim Državama otkriva da su ventrikularne aritmije i srčani zastoj najčešće prijavljivani neželjeni efekti metadona koji je korišćen u kombinaciji sa lorazepamom ili oksazepamom (Kao i sar., 2013).

Pored toga što je metabolički supstrat CYP3A4 i CYP2D6, klozapin povećava rizik za razvoj produženog QTc intervala ukoliko se kombinuje sa drugim QTc prolongirajućim agensima (Mackin, 2008; Stöllberger i sar., 2005; Merrill i sar., 2005). Klozapin konzumira 6,67% opijatnih zavisnika nakon 2 nedelje i mesec dana primene STM (u tački C i D). Haloperidol, koji konzumira 1 pacijentkinja u ovom istraživanju, metabolički je supstrat CYP3A4 i CYP2D6 i QTc prolongirajući lek, te on može dovesti ne samo do porasta koncentracije metadona već i do direktnog produženja QTc intervala i povećanog rizika za nastanak TdP. Karbamazepin, koji konzumira 10% ispitanika pre primene STM i nakon 7 dana primene STM (u tački A i B) je induktor CYP3A4, te može dovesti do smanjenja koncentracije metadona, potenciranja apstinencijalnog sindroma i veće verovatnoće da će zavisnik upotrebiti neki nelegalni opijat da bi zadovoljio dnevnu potrebu za opijatima. Mianserin, koga nakon dve nedelje i mesec dana STM (u tački C i D) uzima 1 pacijent, predstavlja metabolički supstrat za CYP2D6.

Uzimajući u obzir lekove koje su pacijenti primenjivali zajedno sa metadonom, nismo u mogućnosti da procenimo da li je i na koji način njihovo prisustvo prouzrokovalo klinički značajne interakcije odnosno uticalo na kardiološku bezbednost primene metadona. Međutim, veliko variranje koncentracija metadona u pojedinim tačkama može da se objasni brojnim interakcijama između metadona i istovremeno primenjivanih lekova (**Tabela 17**). S obzirom na to da je pokazano da dužina QTc intervala korelira sa koncentracijom metadona, možemo pretpostaviti da su lekovi koji povećavaju koncentraciju metadona doprineli i porastu dužine ovog intervala, kao i lekovi koji sami mogu potencirati QTc prolongaciju.

6.2.3.3. Faktori koji utiču na dužinu QTc intervala

U ovom istraživanju je pokazano da dužina QTc intervala korelira sa koncentracijom metadona, i da korelacija ostaje i dalje pozitivna ukoliko se u obzir uzmu i koncentracija diazepamata i dužina perioda zloupotrebe heroina. Drugi autori su dokazali da i drugi parametri

moгу da doprinesu promeni dužine QTc intervala, zajedno sa dozom ili koncentracijom metadona.

Ehart i sar. su koristeći multivarijantni linearni model identifikovali 3 značajne kovarijable koje imaju uticaj na QTc interval: korišćenje CYP3A4 inhibitora u terapiji, smanjen nivo protrombina koji govori u prilog oslabljene funkcije jetre (te sledstvenog smanjenja klirensa metadona) i hipokalijemija (Ehret i sar., 2006). Chang i sar. pokazuju da se korelacija niskih doza metadona sa QTc intervalom popravlja ukoliko se dozi metadona dodaju druge varijable, kao što su pol, starost i dužina trajanja STM (Chang i sar., 2012). Prema Eap i sar. značajan uticaj na dužinu QTc intervala pored koncentracije metadona imaju i korišćenje drugih lekova u kombinaciji sa metadonom i hipokalcemija. Takođe, prema njima status sporog metabolizatora za CYP2B6 utiče na QTc interval, kako sam tako i u kombinaciji sa drugim činiocima (Eap i sar., 2007). Mayet i sar. pokazuju da pored doze metadona, uticaj na QTc interval ima korišćenje psihostimulanata (kokain i amfetamin) (Mayet i sar., 2011). Međutim, Roy i sar. ne uspevaju da dokažu vezu između QTc intervala i doze metadona i/ili prisustva metabolita kokaina u urinu (Roy i sar., 2012). Perrin-Terrin i sar. otkrivaju koristeći multiplu linearnu regresiju da je QTc interval povezan ($r^2=0,74$) sa pozitivnom zdravstvenom anamnezom u pogledu bolesti srca, korišćenjem cigareta, skorašnjim podizanjem doze metadona i primenom QTc prolongirajućih lekova (Perrin-Terrin i sar., 2011). Fonseca i sar. smatraju da pored doze metadona na dužinu QTc intervala utiču starost, više doze metadona i korišćenje antidepresiva (trazodon i mirtazapin) (Fonseca i sar., 2009). Huh i sar. u retrospektivnoj studiji uticaja niskih doza metadona na QTc interval kod pacijenata sa hroničnim bolom su pokazali da je najizraženije povećanje QTc intervala kod pacijenata koji konzumiraju antidepresive (Huh i Park, 2010), dok Krantz i sar. nisu uspeli da dokažu postojanje korelacije između doze metadona i QTc intervala, ali su pokazali da je rasipanje u dižini QTc intervala povezano samo sa primenom antidepresiva zajedno sa metadonom (Krantz i sar., 2005). Fareed i sar. identifikuju 3 faktora rizika za značajno povećanje QTc intervala kod pacijenata na STM: skorašnja upotreba kokaina, nekontrolisan nivo šećera u krvi i kongestivna srčana insuficijencija, pri čemu su dva poslednja povezana sa porastom mortaliteta među pacijentima (Fareed i sar., 2013).

6.2.3.4. Neželjena dejstva STM

Iako nijedan pacijent nije prijavio neko neželjeno delovanje metadona na nivou kardiovaskularnog sistema, najveći broj pacijenata oba pola se nakon prvog meseca primene STM žalio na pojačano znojenje i opstipaciju (**Tabela 31**).

Prema podacima iz literature, metadon je prepoznat kao uzrok preobimnog znojenja kod oko 45% pacijenata koji primaju STM (Yaffe i sar., 1973). Ova pojava je verovatno rezultat degranulacije mastocita pod uticajem opioida, te je grupa autora pokazala da se prekomerno znojenje kod pacijenata koji primaju STM uspešno može kontrolisati primenom desloratadina (Al-Adwani i Basu, 2004). Druga grupa autora, međutim, navodi da biperidin može uspešno da se koristi u kontroli ove pojave (Catflisch i sar., 2003). U istraživanju u kome je učestvovalo 460 opijatnih zavisnika koji primaju STM, najveći broj njih se tokom primene terapije žalio na pojačano znojenje i sedaciju (Schoofs i sar., 2014).

Metadon se, kao i drugi opijati, pored vezivanja za μ opijatne receptore u CNS-u, vezuje i za krajeve perifernih senzornih nervnih vlakana, uključujući i enteričke neurone (Camilleri, 2011; Viscusi i sar., 2009; Callahan i sar., 2004; Wood i Galligan, 2004). Opioidi inhibišu pražnjenje želuca i propulzivnu aktivnost creva, stimulišu kontrakciju pilorusnog i ileocekalnog sfinktera (Camilleri, 2011; De Schepper i sar., 2004; Stein, 1995). U digestivnom traktu μ receptori su najgušće raspoređeni na nivou kolona (Fickel i sar., 1997). Takođe, usled usporene pasaže sadržaja kroz creva, opioidi povećavaju apsorpciju vode iz crevnog sadržaja čineći ga gušćim (Verma i sar., 2012; Camilleri, 2011). Sve ovo doprinosi razvoju opstipacije kod pacijenata koji primaju STM.

U našem istraživanju na pospanost se žalilo 23,33% opijatnih zavisnika. Bol, problemi sa spavanjem i depresija su najčešći problemi koji nastaju kod pacijenata koji primaju STM, prema mišljenju većeg broja autora (Pud i sar., 2012; Peles i sar., 2007; Peles i sar., 2006; Peles i sar., 2005; Ronsaville i sar., 1982).

Smanjenje seksualne želje pri primeni STM prijavilo je 13,33% pacijenata. U istraživanju neželjenih delovanja tokom STM kod opijatnih zavisnika glavni problem koji su pacijenti prijavili je bilo smanjenje libida i smanjenje seksualnog zadovoljstva. Autori smatraju da metadon u većoj meri od heroina ima inhibitorne efekte na seksualnu želju i primećuju da postoji i razlika među polovima u podnošenju ovih problema (Xia i sar., 2013). Dok se muškarci prvenstveno udaljavaju od svojih partnerki, žene teže da prikriju seksualnu ravnodušnost i da udovolje partneru. Oni, takođe, ističu da nezadovoljstvo seksualnim životom u velikoj meri može da umanjí pridržavanje STM (Xia i sar., 2013).

Rezultati ovog kliničkog ispitivanja ukazuju na značaju ulogu benzodiazepina u kombinaciji sa metadonom primenjenim u terapijskim dozama. Takođe, EKG – kao jeftina i široko dostupna metoda, treba da nađe svoje mesto u redovnom kardiološkom monitoringu opijatnih zavisnika koji primaju STM baš zbog toga što je pokazana korelacija dužine QTc intervala sa niskim terapijskim koncentracijama metadona i tendencija porasta dužine QTc intervala sa porastom primenjene doze metadona. Korelacija koncentracije metadona i dužine QTc intervala ostaje značajna i ukoliko se u obzir uzme i koncentracija diazepama. Dobijeni rezultati u realnim uslovima ukazuju na opravdanost kardiološkog monitoringa opijatnih zavisnika koji primenjuju doze metadona niže od 100 mg, najčešće sa benzodiazepinima. Rutinsko određivanje vrednosti troponina se nije pokazalo opravdanim.

Rezultati retrospektivne studije ukazuju na moguće fatalne efekte metadona u kombinaciji sa drugim lekovima (najčešće benzodiazepinima), oba detektovana u terapijskim koncentracijama. Upoređivanjem patohistološkog nalaza na srcu preminulih sa toksikološkim nalazom pretpostavljena je veza između kardioloških manifestacija njihove istovremene primene, kao i zajednička potencijalna uloga u nastanku smrtnog ishoda.

Upoređivanje nalaza MRDs sa podacima dobijenim kliničkim ispitivanjem učvršćuje pretpostavke o potencijalnoj vezi metadona i benzodiazepina u povećanju kardiotoksičnosti metadona.

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata istraživanja mogu se izvesti sledeći zaključci:

- U Vojvodini je zapažena rastuća tendencija MRDs, ali nijedan od umrlih nije primao STM, i najverovatnije su samoinicijativno koristili metadon i benzodiazepine.
- Patohistološki nalaz na srcu može govoriti u prilog kardiotoksičnosti metadona i njegove kombinacije sa benzodiazepinima, pogotovo u slučajevima sa pronađenim akutnim miokardijalnim oštećenjem. Što se tiče hroničnih promena na srcu, ne postoji mogućnost da se potvrdi niti da se opovrgne uloga psihostimulanasa (kokain, metamfetamin).
- Detektovane koncentracije metadona i diazepama u MRDs su bile u opsegu terapijskih.
- Poredeći sociodemografske karakteristike opijatnih zavisnika koji su počeli sa STM u ovom istraživanju sa podacima iz sličnih studija sprovedenih širom sveta, zapažena je sličnost u pogledu velikog broja karakteristika.
- Pokazan je statistički značajan porast dužine QTc intervala nakon mesec dana i nakon 6 meseci primene STM u odnosu na vrednost pre primene STM, kako u grupi svih ispitanika tako i u podgrupi muškog pola.
- Pokazano je postojanje statistički značajne korelacije između koncentracije metadona i dužine QTc intervala nakon 15 dana, mesec dana i 6 meseci primene STM, kako kod svih ispitanika tako i u podgrupi muškog pola. Ova korelacija ostaje statistički značajna i ukoliko se uključe i drugi faktori – koncentracija diazepama i dužina perioda upotrebe heroina, kod svih ispitanika i u podgrupi muškog pola nakon 15 dana i mesec dana primene STM, kao i u podgrupi muškog pola nakon 6 meseci STM.
- Najveći broj pacijenata je pre početka primene STM pripadao kategoriji sa blagim kardiovaskularnim rizikom. Nakon isteka prvog meseca STM, broj pacijenata koji je pripadao kategoriji sa blagim kardiovaskularnim rizikom se uvećao, te je to i dalje ostala kategorija sa najvećim brojem ispitanika.
- Iako nijedan pacijent nije prijavio neko neželjeno delovanje metadona na nivou kardiovaskularnog sistema, najveći broj pacijenata oba pola se nakon prvog meseca primene STM žalio na pojačano znojenje i opstipaciju.
- Koncentracije metadona i diazepama u uzorcima krvi u MRDs se nalaze u rasponu koncentracija ovih lekova u krvi ispitanika koji su učestvovali u prospektivnoj studiji.

- Trećina umrlih je imala samo znake akutnog oštećenja srca, dok do porasta troponina i vrednosti QTc intervala preko 500 ms nije došlo ni kod jednog ispitanika iz prospektivne studije.
- Potrebno je sprovesti dalja istraživanja sa ciljem da se razjasni moguća uloga benzodiazepina u povećanju kardiotoksičnosti metadona kod opijatnih zavisnika koji primaju STM.

8. LITERATURA

Abramson DW, Quinn DK, Stern TA. Methadone-associated QTc prolongation: a case report and review of the literature. *J Clin Psychiatry* 2008;10(6):470–6.

Al-Adwani A, Basu N. Methadone and excessive sweating. *Addiction* 2004;99(2):259.

Albion C, Shkrum M, Cairns J. Contributing factors to methadone related deaths in Ontario. *Am J Forensic Med Pathol* 2010;31(4):313–9.

Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hausteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction* 2009;104:993–9.

Anchersen K, Hansteen V, Gossop M, Clausen T, Waal H. Opioid maintenance patients with QTc prolongation: congenital long QT syndrome mutation may be a contribution risk factor. *Drug Alcohol Depend* 2010;112:216–9.

Anderson IB, Kearney TE. Use of methadone. *West J Med* 2000;172:43–6.

Anggaard E, Gunne LM, Holmstrand J, McMahon RE, Sandberg CG, Sullivan HR. Disposition of methadone in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther* 1974;17:258–66.

Arora A, Williams K. Problem based review: The patient taking methadone. *Acute Med* 2013;12(1):51–4.

Atkinson D, Dunne A, Parker M. Torsades de pointes and self-terminating ventricular fibrillation in a prescription methadone user. *Anaesthesia* 2007;62:952–5.

Bakir AA, Dunea G. Drugs of abuse and renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996;5(2):122–6.

Bednar MM, Harrigan EP, Ruskin JN. Torsades de pointes associated with non-antiarrhythmic drugs and observations on gender and QTc. *Am J Cardiol* 2002; 89:1316–9.

Berge KE, Haugaa KH, Fruh A, Anfinson OG, Gjesdal K, Siem G, et al. Molecular genetic analysis of long QT syndrome in Norway indicating a high prevalence of heterozygous mutation carriers. *Scand J clin Lab Investig* 2008;68:362–8.

Bernard JP, Havnes I, Slordal L, Waal H, Morland J, Khiabani HZ. Methadone-related deaths in Norway. *Forensic Sci Int* 2013;224(1–3):111–6.

Brøsen K, Skjelbo E. Fluoxetine and norfluoxetine are potent inhibitors of P450IID6—the source of the sparteine/debrisoquine oxidation polymorphism. *Br J Clin Pharmacol* 1991;32:136–7.

Bunten H, Liang WJ, Pounder D, Seneviratne C, Osselton MD. CYP2B6 and OPRMI gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol* 2011;16:142–4.

Butler B, Rubin G, Lawrance A, Batey R, Bell J. Estimating the risk of fatal arrhythmia in patients in methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Drug Alcohol Rev* 2011;30(2):173–80.

Callahan RJ, Au JD, Paul M, Liu C, Yost CS. Functional inhibition by methadone of N-methyl-D-aspartate receptors expressed in *Xenopus* oocytes: stereospecific and subunit effects. *Anesth Analg* 2004;98:653–9.

Camilleri M. Opioid-induced constipation: challenges and therapeutic opportunities. *Am J Gastroenterol* 2011;106:835–42.

Caplehorn JRM, Drummer OH. Fatal methadone toxicity: signs and circumstances, and the role of benzodiazepines. *Aust Nz J Publ Heal* 2002;26(4):358–62.

Casati A, Sedefov R, Pfeiffer-Gerschel T. Misuse of medicines in the European Union: a systemic review of the literature. *Eur Addict Res* 2012; 18(5):228–45.

Catflisch C, Figner B, Eich D. Biperiden for excessive sweating from methadone. *Am J Psychiatry* 2003;160:386–7.

Chang KC, Huang CL, Liang HY, Chang SS, Wang YC, Liang WM, et al. Gender-specific differences in susceptibility to low-dose methadone-associated QTc prolongation in patients with heroin dependence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012;23:527–33.

Chen KW, Berger CC, Forde DP, D'Adamo C, Weintraub E, Gandhi D. Benzodiazepine use and misuse among patients in a methadone program. *BMC Psychiatry* 2011;11:90.

Chugh SS, Socoteanu C, Reinier K, Waltz J, Jui J, Gunson K. A community-based evaluation of sudden death associated with therapeutic levels of methadone. *Am J Med* 2008;121(1):66–71.

Cornish R, Macleod J, Strang J, Vickerman P, Hickman M. Risk of death during and after opiate substitution treatment in primary care: prospective observational study in UK General Practice Research Database. *BMJ* 2010;341:c5475.

Crettol S, Déglon JJ, Besson J Croquette-Krokkar M, Gothuey I, Hämmig R, et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9 genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:593–604.

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;29:385.

Daragan-Saveljić J, Vučetić-Arsić S, Raičević S, Baškot S. Tretman zavisnika od opijata I opioida – Nacionalne smernice za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Tekom; 2010.

Darke S, Duflou J, Torok M. The comparative toxicology and major organ pathology of fatal methadone and heroin toxicity cases. *Drug Alcohol Depend* 2010;106:1–6.

Darke S, Kaye S, Duflou J. Comparative cardiac pathology among deaths due to cocaine toxicity, opioid toxicity and non-drug-related causes. *Addiction* 2006;101: 1771–7.

Darke S, Kaye S, Duflou J. Systemic disease among cases of fatal opioid toxicity. *Addiction* 2006;101:1299–305.

De Ferrari GM, Schwartz PJ. Long QT syndrome, a purely electric disease? Not anymore. *Eur Heart J* 2009;30:253–5.

De Schepper HU, Cremonini F, Park MI, Camilleri M. Opioids and the gut: pharmacology and current clinical experience. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16:383–94.

de Wildt SN, Kearns GL, Leeder JS, van den Anker JN. Cytochrome P450 3A: ontogeny and drug disposition. *Clin Pharmacokinet* 1999;37:485–505.

Deruvo G, Vendramin A, Di Sciascio GD. Psychoactive drugs and prolongation of the QT interval. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2009;11(4):11–20.

Dole VP, Kreek MJ. Methadone plasma level: sustained by a reservoir of drug in tissue. *Proc Natl Acad Sci USA* 1973;70:10.

Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *J Am Med Assoc* 1965;193:80–4.

Du J, Wang Z, Xie B, Zhao M. Hepatitis C knowledge and alcohol consumption among patients receiving methadone maintenance treatment in Shanghai, China. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2012;38(3):228–32.

Du WJ, Xiang YT, Wang ZM, Chi Y, Zheng Y, Luo XN, et al. Socio-demographic and clinical characteristics of 3129 heroin users in the first methadone maintenance treatment clinic in China. *Drug Alcohol Depend* 2008;94(1–3):158–64.

Duffy P, Baldwin H. The nature of methadone diversion in England: A Merseyside case study. *Harm Reduction Journal* 2012;9:3.

Eap CB, Broly F, Mino A, Hämmig R, Déglon JJ, Uehlinger C, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 2001;21:229–34.

Eap CB, Crettol S, Rougier JS, Schlepfer J, Sintra Grilo L, Deglon JJ, et al. Stereoselective block of hERG Channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 2007;81(5):719–28.

Eap CB, Cuendet C, Baumann P. Binding of d-methadone, l-methadone, and dl-methadone to proteins in plasma of healthy volunteers: role of the variants of alpha 1-acid glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:338–46.

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.

Ernst E, Bartu A, Popescu A, Ilett KF, Hansson R, Plumley N. Methadone-related deaths in Western Australia 1993–99. *Aust Nz J Publ Heal* 2002;26(4):364–70.

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

Fainsinger R, Schoeller T, Bruera E. Methadone in the management of cancer pain: A review. *Pain* 1993;52:137–47.

Fanoë 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;93:1051–5.

Fareed A, Vayalapalli S, Casarella J, Amar R, Drexler K. Heroin anticraving medications: a systemic review. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2010;36(6):332–41.

Fareed A, Vayalapalli S, Scheinberg K, Gale R, Casarella J, Drexler K. QTc interval prolongation for patients in methadone maintenance treatment: a five years follow-up study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2013;39(4):235–40.

Ferrari A, Coccia CPR, Bertolini A, Sternieri E. Methadone-metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 2004;50:551–9.

Fickel J, Bagnol D, Watson SJ, Akil H. Opioid receptor expression in the rat gastrointestinal tract: a quantitative study with comparison to the brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1997;46:1–8.

Florian J, Garnett CE, Nallani SC, Rappaport BA, Throckmorton DC. A modelling and simulation approach to characterize methadone QT prolongation using pooled data from five clinical trials in MMT patients. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:666–72.

Fonseca F, Marti-Almor J, Pastor A, Cladellas M, Farr M, de la Torre R. Prevalence of long QTc interval in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depen* 2009;99: 327–32.

Foster DJ, Somogyi AA, Bochner F. Methadone N-demethylation in human liver microsomes: Lack of stereoselectivity and involvement of CYP3A4. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:403–12.

Gallagher DP, Kieran J, Sheehan G, Lambert J, Mahon N, Mallon PWG. Ritonavir-boosted atazanavir, methadone, and ventricular tachycardia: 2 case reports. *Clin Infect Dis* 2008;47:e36–8.

Garrido MJ, Aguirre C, Troconiz IF, Marot M, Valle M, Zamacona MK, et al. Alpha-1 acid glycoprotein (AAG) and serum protein binding of methadone in heroin addicts with abstinence syndrome. *J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:35–40.

Gerber JG, Rhodes RJ, Gal J. Stereoselective metabolism of methadone N-demethylation by cytochrome P4502B6 and 2C19. *Chirality* 2004;16:36–44.

Goldenberg I, Moss AJ. Long QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:2291–300.

Gowda RM, Khan IA, Wilbur SL, Vasavada BC, Sacchi TJ. Torsades de pointes: the clinical considerations. *Int J Cardiol* 2004;96:1–6.

Grace AA, Camm AJ. Quinidine. *N Engl J Med* 1998; 338(1):35–45.

Guichard A, Lert F, Calderon C, Gaigi H, Maguet O, Soletti J, et al. Illicit drug use and injection practice among drug users on methadone and buprenorphine maintenance treatment in France. *Addiction* 2003;98:1585–97.

Hallinan R, Byrne A, Agho K, McMahon C, Tynan P, Attia J. Erectile dysfunction in men receiving methadone and buprenorphine maintenance treatment. *J Sex Med* 2008;5:684–92.

Hartung DM, Middleton L, Haxby DG, Koder M, Ketchum KL, Chou R. Rates of adverse events of long-acting opioids in a state Medicaid program. *Ann Pharmacother* 2007;41(6):921–8.

Havinga P, van der Velden C, de Gee A, van der Poel A. Difference in sociodemographic, drug use and health characteristics between never, former and current injecting, problematic hard-drug users in the Netherlands. *Harm Reduct J* 2014;11:6.

Heinemann A, Iwersen-Bergmann S, Stein S, Schmoldt A, Peuschel K. Methadone-related fatalities in Hamburg 1990–1999: implications for quality standards in maintenance treatment? *Forensic Sci Int* 2000;113:449–55.

Herman RJ, Wilkinson GR. Disposition of diazepam in young and elderly subjects after acute and chronic dosing. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42(2):147–55.

Huang CLC, Master CWL. Factors associated with mortality among heroin users after seeking treatment with methadone: a population-based cohort study in Taiwan. *J Subst Abuse Treat* 2013;44:295–300.

Huh B, Park C-H. Retrospective analysis of low-dose methadone and QTc prolongation in chronic pain patients. *Korean J Anesthesiol* 2010;58:338–43.

Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF, Houde RW, Foley KM. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain. *Clin Pharmacol Ther* 1987;41:392–401.

Inturrisi CE, Verebely K. The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance. *Clin Pharmacol Ther* 1972;13:633–7.

Inturrisi CE. Pharmacology of methadone and its isomers. *Anesthesiology* 2005;71:435–7.

Iribarne C, Berthou F, Baird S, Dréano Y, Picart D, Bail JP, et al. Involvement of cytochrome P450 3A4 enzyme in the N-demethylation of methadone in human liver microsomes. *Chem Res Toxicol* 1996;9:365–73.

Jagsch R, Gombas W, Schindler SD, Eder H, Moody DE, Fischer G. Opioid plasma concentrations in methadone- and buprenorphine-maintained patients. *Addiction Biology* 2005;10:365–71.

Jantos R, Skopp G. Postmortem blood and tissue concentrations of R- and S-enantiomers of methadone and its metabolite EDDP. *Forensic Sci Int* 2013;226:254–60.

Jimenez-Treviño L, Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Diaz-Mesa EM, Sanchez-Lasheras F, Buron P, et al. A 25-year follow-up of patients admitted to methadone treatment for the first time: Mortality and gender differences. *Addict Behav* 2011;36:1184–90.

Johnson S, MacDonald SF, Cheverie M, Myrick C, Fischer B. Prevalence and trends of non-medical opioid and other drug use histories among federal correctional inmates in methadone maintenance treatment in Canada. *Drug Alcohol Depend* 2012;124(1–2):172–6.

Jones AW, Holmgren A, Ahlner J. Blood methadone concentrations in living and deceased persons: variations over time, subject demographics, and relevance of coingested drugs. *J Anal Toxicol* 2012;36:12–18.

Joseph H, Stancliff S, Langrod J. Methadone maintenance treatment: a review of historical and clinical issues. *The Mount Sinai Journal of Medicine* 2000;67(5–6): 347–64.

Kanto J, Iisalo E, Lehtinen V, Salminen J. The concentrations of diazepam and its metabolites in the plasma after an acute and chronic administration. *Psychopharmacologia* 1974;36(2):123–31.

Kao D, Bartelson BB, Khatri V, Dart R, Mehler PS, Katz D, et al. Trends in reporting methadone-associated cardiac arrhythmia, 1997–2011. *Ann of Intern Med* 2013;158: 735–40.

Kaplan SA, Jack ML, Alexander K, Weinfeld RE. Pharmacokinetic profile of diazepam in man following single intravenous and oral and chronic oral administrations. *J Pharm Sci* 1973;62(11):1789–96.

Kapur BM, Hutson JR, Chibber T, Luk A, Selby P. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2011;48(4):171–95.

Karch SB, Stephens BG. Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective review. *West J Med* 2000;172:11–4.

Katchman AN, McGroary KA, Kilborn MJ, Kornick CA, Manfredi PL, Woosley RL, et al. Influence of opioid agonists on cardiac human ether-a-go-gorelated gene K currents. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;303:688–94.

Katz DF, Sun J, Khatri V, Kao D, Bucher-Bartelson B, Traut C. QTc interval screening in an opioid treatment program. *Am J Cardiol* 2013;112:1013–8.

Khan IA. Mechanism of syncope and Stokes-Adams attacks in bradyarrhythmias: asystole and torsades de pointes. *Cardiology* 2002;98.

Kharasch ED, Hoffer C, Whittington D. The effect of quinidine, used as a probe for the involvement of P-glycoprotein, on the intestinal absorption and pharmacodynamics of methadone. *Br J Clin Pharmacol* 2004;57:600–10.

Kling MA, Carson RE, Borg L, et al. Opioid receptor imaging with positron emission tomography and [18F]cyclofoxy in long-term, methadone-treated former heroin addicts. *J Pharmacol Exper Ther* 2000;295:1070–6.

Korzekwa KR, Krishnamachary N, Shou M, Ogai A, Parise RA, Rettie AE, et al. Evaluation of atypical cytochrome P450 kinetics with two-substrate models: evidence that multiple

substrates can simultaneously bind to cytochrome P450 active sites. *Biochemistry* 1998;37:4137–47.

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.

Krantz MJ, Lowery CM, Martell BA, Gourevitch MN, Arnsten JH. Effects of methadone on QTc interval dispersion. *Pharmacotherapy* 2005;25:1523–9.

Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med* 2009;150:387–95.

Kreek MJ, Reisinger M. The addict as patient. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editors. *Substance abuse: A comprehensive textbook*. 3rd ed. Baltimore (MD): Williams and Wilkens; 1997. pp.822–823.

Kreek MJ. Plasma and urine levels of methadone. *NY State J Med* 1973;73:2773–7.

Kuryshev YA, Bruening-Wright A, Brown AM, Kirsch GE. Increased cardiac risk in concomitant methadone and diazepam treatment: pharmacodynamic interactions in cardiac ion channels. *J Cardiovasc Pharmacol* 2010;56(4):420–30.

Laberke PJ, Bartsch C. Trends in methadone-related deaths in Zurich. *Int J Legal Med* 2010;124:381–5.

Lange RA, Hillis LD. Cardiovascular complications of cocaine use. *MEJM* 2001; 345:351–8.

Lee SC, Klein-Schwartz W, Doyon S, Welsh C. Comparison of toxicity associated with nonmedical use of benzodiazepines with buprenorphine or methadone. *Drug Alcohol Depend* 2014;138:118–23.

Lin JH, Lu AY. Inhibition and induction of cytochrome P450 and the clinical implications. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:361–90.

Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26(3):274–83.

Lintzeris N, Mitchell TB, Bond AJ, Nestor L, Strang J. Pharmacodynamic of diazepam co-administered with methadone or buprenorphine under high dose conditions in opioid dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2007;91(2–3):187–94.

Loimer N, Schmid R, Grunberger J, Jagsch R, Linzmayer L, Presslich O. Psychophysiological reactions in methadone maintenance patients do not correlate with methadone plasma levels. *Psychopharmacology (Berl)* 1991;103:538–40.

Mackin P. Cardiac side effects of psychiatric drugs. *Hum Psychopharmacol* 2008;23:3–14.

Madadi P, Hildebrandt D, Lauwers AE, Koren G. Characteristics of opioid-users whose death was related to opioid-toxicity: a population-based study in Ontario, Canada. *Plos one* 2013;8(4):e60600.

Madden ME, Shapiro SL. The methadone epidemic-Methadone-related deaths on the rise in Vermont. *Am J Forensic Med Pathol* 2011;32(2):131–5.

Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Femal gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993; 270:2590–7.

Mandelli M, Tognoni G, Garattini S. Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokinet* 1978;3(1):72–91.

Markiewicz-Loskot G, Moric-Janiszewska E, Mazurek U. The risk of cardiac events and genotype-based management of LQTS patients. *Ann Noninvas Electrocardiol* 2009;14:86–92.

Martell BA, Arnsten JH, Krantz MJ, Gourevitch MN. Impact of methadone treatment on cardiac repolarization and conduction in opioid users. *American J Cardiol* 2005;95:915–8.

Martin JA, Campbell A, Killip T, Kotz M, Krantz MJ, Kreek MJ, et al. QT interval screening in methadone maintenance treatment: report of a SAMHSA expert panel. *J Addict Dis* 2011;30:283–306.

Mathot F, Kurz X, Noel CH, Firket P. Long QTc and psychotropic drug use. *Int J Neuropsychopharm* 2000;3(suppl 1):S173. Abstract P.02.18.

Mayet S, Gossop M, Lintzeris N, Markides V, Strang J. Methadone maintenance, QTc and torsades de pointes: Who needs an electrocardiogram and what is the prevalence of QTc prolongation? *Drug Alcohol Rev* 2011;30:388–96.

McCance-Katz EF, Sullivan L, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict* 2010;19(1):4–16.

Meresaar U, Nilsson MI, Holmstrand J, Anggard E. Single dose pharmacokinetics and bioavailability of methadone in man studied with a stable isotope method. *Eur J Clin Pharmacol* 1981;20:473–8.

Merri M, Benhorin J, Alberti M, Locati E, Moss AJ. Electrocardiographic quantification of ventricular repolarization. *Circulation* 1989;80:1301–8.

Merrill DB, Dec GW, Goff DC. Adverse cardiac effects associated with clozapine. *J Clin Psychopharmacol* 2005;25(1):32–41.

Mijatović V, Dickov A, Petković S, Popov T, Samojlik I. Safety assessment of low doses of methadone in combination with benzodiazepines in real occasions during methadone maintenance treatment- a pilot study. *Heroin Addict Relat Clin Problems* 2013;15(3):29–35.

Mijatović V, Samojlik I, Ajduković N, Đurendić-Brenesel M, Petković S. Methadone-related deaths – epidemiological, pathohistological and toxicological traits in 10-year retrospective study in Vojvodina, Serbia. *J Forensic Sci* 2014; doi 10.1111/1556-4029.12425.

Mikolaenko I, Robinson CA, Davis GG. A review of methadone deaths in Jefferson county, Alabama. *Am J Forensic Med Pathol* 2002;23(3):299–304.

Milroy CM, Forrest ARW. Methadone deaths: a toxicological analysis. *J Clin Pathol* 2000;53:277–81.

Mitchell SG, Kelly SM, Brown BS, Reisinger HS, Peterson JA, Ruhf A, et al. Uses of Diverted Methadone and Buprenorphine by Opioid-Addicted Individuals in Baltimore, Maryland. *Am J Addict* 2009;18:346–55.

Mizoguchi H, Watanabe C, Yonezawa A, Sakurada S. New therapy for neuropathic pain. *Int Rev Neurobiol* 2009;85:249–60.

Moody DE, Alburges ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM. The involvement of cytochrome P450 3A4 in the N-demethylation of L- α -acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab Dispos* 1997;25:1347–53.

Nair MK, Nair, Patel K, Starer P. Ciprofloxacin-induced torsades de pointes in a methadone-dependent patient. *Addiction* 2008;103:2062–4.

Ng MH, Chou JY, Chang TJ, Lee PC, Shao WC, Lin TY, et al. High prevalence but low awareness of hepatitis C virus infection among heroin users who received methadone maintenance therapy in Taiwan. *Addict Behav* 2013;38(4):2089–93.

Nielsen MKK, Johansen SS, Linnet K. Evaluation of metabolite/drug ratios in blood and urine as a tool for confirmation of a reduced tolerance in methadone-related deaths in Denmark. *Drug Alcohol Depend* 2013;133(2):447–51.

Nielsen S, Dietze P, Lee N, Dunlop A, Tayler D. Concurrent buprenorphine and benzodiazepines use and self-reported opioid toxicity in opioid substitution treatment. *Addiction* 2007;102:616–22.

Nilsson MI, Gronbladh L, Widerlov E, Anggard E. Pharmacokinetics of methadone in methadone maintenance treatment: characterization of therapeutic failures. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;25:497–501.

Nilsson MI, Meresaar U, Anggard E. Clinical pharmacokinetics of methadone. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982;74:66–9.

Nilsson MI, Widerlöv E, Meresaar U, Anggård E. Effect of urinary pH on the disposition of methadone in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:337–42.

Noori R, Narenjiha H, Aghabakhshi H, Habibi G, Khoshkrood Mansoori B. Methadone Maintenance Therapy Outcomes in Iran. *Subst Use Misuse* 2012;47:767–73.

Oliver P, Keen J. Concomitant drugs of misuse and drug using behaviors associated with fatal opiate-related poisoning in Sheffield, UK, 1997–2000. *Addiction* 2003;98:191–7.

Olkola KT, Ahonen J. Midazolam and other benzodiazepines. *Handb Exp Pharmacol* 2008;(182):335–60.

Olsen GD. Methadone binding to human plasma proteins. *Clin Pharmacol Ther* 1973;14:338–43.

Okic M, Cnossen L, Crifasi JA, Long C, Mitchell EK. Opioid overdose mortality in Kansas, 2001–2011: toxicological evaluation of intent. *J Anal Toxicol* 2013;37:629–35.

- Pacini M, Maremmani AGI, Dell Oso L, Maremmani I. Opioid treatment and long-QT syndrome (LQTS): a critical review of the literature. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2009;11(4):21–8.
- Peles E, Bodner G, Kreek MJ, Rados V, Adelson M. Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients – a cross sectional study. *Addiction* 2007;102:289–300.
- Peles E, Schreiber S, Adelson M. Tricyclic antidepressants abuse, with or without benzodiazepines abuse, in former heroin addicts currently in methadone maintenance treatment (MMT). *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18(3):188–93.
- Peles E, Schreiber S, Adelson M. Variables associated with perceived sleep disorders in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *Drug Alcohol Depend* 2006;82:103–10.
- Peles E, Schreiber S, Gordon J, Adelson M. Significantly higher methadone dose for methadone maintenance treatment (MMT) patients with chronic pain. *Pain* 2005; 113: 340–6.
- Peles E, Schreiber S, Naumovsky Y, Adelson M. Depression in methadone maintenance treatment patients: Rate and risk factors. *J Affect Disord* 2007; 99:213–20.
- Peng PW, Tumber PS, Gourlay D. Review article: perioperative pain management of patients on methadone therapy. *Can J Anaesth* 2005;52:513–23.
- Perez de los CJ, Sinol N, Trujols J, del Rio E, Banuls E, Luquero E, et al. Association of CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype with deficient patient satisfaction regarding methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2007;89:190–4.
- Perrin-Terrin A, Pathak A, Lapeyre-Mestre M. QT interval prolongation: prevalence, risk factors and pharmacovigilance data among methadone-treated patients in France. *Fundam Clin Pharmacol* 2011;25(4):503–10.
- Pickens RW, Preston KL, Miles DR, Gupman AE, Johnson EO, Newlin DB, et al. Family history influence on drug abuse severity and treatment outcome. *Drug Alcohol Depend* 2001;61(3):261–70.
- Pilgrim JL, McDonough M, Drummer OH. A review of methadone deaths between 2001 and 2005 in Victoria, Australia. *Forensic Sci Int* 2013;226:216–22.

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

Pirnay S, Borron SW, Giudicelli CP, Tourneau J, Baud FJ, Ricordel I. A critical review of the causes of death among post-mortem toxicological investigations: analysis of 34 buprenorphine-associated and 35 methadone-associated deaths. *Addiction* 2004;99:978–88.

Plunkett A, Kuehn D, Lenart M, Wilkinson I. Opioid maintenance, weaning and detoxification techniques: where we have been, where we are now and what the future holds. *Pain Manag* 2013;3(4):277–84.

Poisnel G, Dhilly M, Le Boisselier R, Barre L, Debruyne D. Comparison of five benzodiazepine-induced μ -opioid receptor regulation. *J Pharmacol Sci* 2009;110:36–46.

Polomeni P, Schwan R. Management of opioid addiction with buprenorphine: French history and current management. *Int J Gen Med* 2014;7:143–8.

Pond SM, Kreek MJ, Tong TG, Raghunath J, Benowitz NL. Altered methadone pharmacokinetics in methadone-maintained pregnant women. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:1–6.

Pos O, Moshage HJ, Yap SH, Snieders JP, Aarden LA, van Gool J, et al. Effects of monocytic products, recombinant interleukin-1, and recombinant interleukin-6 on glycosylation of α 1-acid glycoprotein: Studies with primary human hepatocyte cultures and rats. *Inflammation* 1989;13:415–27.

Poulsen HE, Loft S. The impact of genetic polymorphisms in risk assessment of drugs. *Arch Toxicol Suppl* 1994;16:211–22.

Pud D, Zlotnick C, Lawental E. Pain depression and sleep disorders among methadone maintenance treatment patients. *Addictive Behaviors* 2012;37:1205–10.

Puigdollers E, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Torrens M, Alvarós J, Castillo C, et al. Characteristics of heroin addicts entering methadone maintenance treatment: quality of life and gender. *Subst Use Misuse* 2004;39(9):1353–68.

Reddy S, Hui D, El Osta B, De La Cruy 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.

Redonnetta B, Chollet A, Fombonned E, Bowes L, Melchior M. Tobacco, alcohol, cannabis and other illegal drug use among young adults: The socioeconomic context. *Drug Alcohol Depen* 2012;121:231–9.

Republička stručna komisija za prevenciju zloupotrebe droga. Supstituciona terapija zavisnika od opijata metadonom – Nacionalne smernice za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2009.

Ripamonti C, Zecca E, Bruera E. An update on the clinical use of methadone for cancer pain. *Pain* 1997;70:109–15.

Roden DM. Drug-Induced Prolongation of the QT Interval. *N Engl J Med* 2004;350:1013–22.

Roden DM. Long QT syndrome: reduced repolarization reserve and the genetic link. *J Intern Med* 2006;259: 59–69.

Rogers WO, Hall MA, Brissie RM, Robinson CA. Detection of alprazolam in three cases of methadone/benzodiazepine overdose. *J Forensic Sci* 1997;42(1):155–6.

Ronsaville B, Weissman M, Crits-Christoph K, Wilber C, Kleber H. Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts, course and relationship to treatment outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:151–6.

Rosca P, Haklai Z, Goldberger N, Zohar P, Margolis A. Mortality and causes of death among users of methadone maintenance treatment in Israel, 1999–2008. *Drug Alcohol Depend* 2012;126(1–2):277.

Roy AK, McCarthy C, Kiernan G, McGorrian C, Keenan E, Mahon NG, et al. Increased incidence of QT interval prolongation in a population receiving lower doses of methadone maintenance therapy. *Addiction* 2012;107:1132–9.

Rutherford DM, Okokot A, Tyrer PJ. Plasma concentrations of diazepam and desmethyldiazepam during chronic diazepam therapy. *Br J Clin Pharmacol* 1978;6:69–73.

Sanguinetti MC, Tristan-Firouzi M. hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature* 2006;440:463–69.

Sau M, Mukherjee A, Manna N, Sanyal S. Sociodemographic and substance use correlates of repeated relapse among patients presenting for relapse treatment at an addiction treatment center in Kolkata, India. *African Health Sciences* 2013;13(3):791–9.

Savić N, Bukarica-Gojković Lj. Long QT syndrome: genetic implications and drug influence. *Vojnosanit pregl* 2008;65(4):308–12.

Schmittner J, Krantz MJ. QTc prolongation in methadone maintenance: fact and fiction. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2006;8(4):41–52.

Schmittner J, Schroeder JR, Epstein DH, Preston KL. Menstrual cycle length during methadone maintenance. *Addiction* 2005;100:829–36.

Schoofs N, Riemer T, Bald LK, Heinz A, Gallinat J, Berman F, et al. Methadone and levomethadone – dosage and side effects. *Psychiatr Prax* 2014;41(2):82–7.

Shekarchizadeh H, Ekhtiari H, Khami MR, Virtanen JI. Patterns of pre-treatment drug abuse, drug treatment history and characteristics of addicts in methadone maintenance treatment in Iran. *Harm Reduct J* 2012;9(1):18.

Shields LBE, Hunsaker JC, Corey TS, Ward MK, Stewart D. Methadone toxicity fatalities: a review of medical examiner cases in a large metropolitan area. *J Forensic Sci* 2007;52(6):1389–95.

Shou M, Grogan J, Mancewicz JA, Krausz KW, Gonzalez FJ, Gelboin HV, et al. Activation of CYP 3A4: evidence for the simultaneous binding of two substrates in a cytochrome P450 active site. *Biochemistry* 1994;33:6450–5.

Skjervold B, Bathen J, Spigset O. Methadone and QT interval: relations to the serum concentrations of methadone and its enantiomers (R)-methadone and (S)-methadone. *J Clin Psychopharmacol* 2006;26:687–9.

Stallvik M, Nordstrand B, Kristensen O, Bathen J, Skogvoll E, Spigset O. Corrected QT interval during treatment with methadone and buprenorphine – Relation to doses and serum concentrations. *Drug Alcohol Depend* 2013;129(1–2):88–93.

- Steentoft A, Teige B, Ceder G, Vuori E, Kristinsson J, Simonsen KW. Fatal poisoning in drug addicts in the Nordic countries. *Forensic Sci Int* 2001;123:63–9.
- Stein C. The control of pain in peripheral tissue by opioids. *N Engl J Med* 1995;332:1685–90.
- Stöllberger C, Huber JO, Finsterer J. Antipsychotic drugs and QT prolongation. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20(5):243–51.
- Stotts AL, Dodrill CL, Kosten TR. Opioid dependence treatment: options in pharmacotherapy. *Expert Opin Pharmacother* 2009;10(11):1727–40.
- Strang J, Hall W, Hickman M, Bird SM. Impact of supervision of methadone consumption on deaths related to methadone overdose (1993–2008): analyses using OD4 index in England and Scotland. *BMJ* 2010;341:c4851.
- Streetman DS, Bertino JS Jr, Nafziger AN. Phenotyping of drugmetabolizing enzymes in adults: A review of in-vivo cytochrome P450 phenotyping probes. *Pharmacogenetics* 2000;10:187–216.
- Takehana H, Izumi T. Alcoholic heart disease. *Nippon Rinsho* 2000;58(1):151–6.
- Thanavaro KL, Thanavaro JL. Methadone-induced torsades de pointes: a twist of fate. *Heart Lung* 2011;40(5):448–53.
- Totah RA, Allen KE, Sheffels P, Whittington D, Kharasch ED. Enantiomeric metabolic interactions and stereoselective human methadone metabolism. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;321:389–99.
- Trinkley KE, Lee Page R 2nd, Lien H, Yamanouye K, Tisdale JE. QT interval prolongation and the risk of torsades de pointes: essential for clinicians. *Curr Med Res Opin* 2013;29(12):1719–26.
- van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker B. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol* 2011;70(1):16–23.
- Verma S, Fogel J, Beyda DJ, Bernstein B, Notar-Francesco V, Mohanty SR. Chronic methadone use, poor bowel visualization and failed colonoscopy: A preliminary study. *World J Gastroenterol* 2012;18(32):4350–6.

- Verster A, Buning E. Vodič za metadonsku terapiju. Amsterdam: Euro-Methwork; 2000.
- Vieweg WVR, Hasnain M, Howland RH, Clausen T, Koneru JN, Kogut C. Methadone, QTc interval prolongation and torsades de pointes: Case reports offer the best understanding of this problem. *Ther Adv Psychopharmacol* 2013;3(4):219–32.
- Vincet GM. Long QT syndrome. *Cardiol Clin* 2000; 18:309–25.
- Viscusi ER, Gan TJ, Leslie JB, Foss JF, Talon MD, Du W, et al. Peripherally acting mu-opioid receptor antagonists and postoperative ileus: mechanisms of action and clinical applicability. *Anesth Analg* 2009;108:1811–22.
- Walker MC, Tong X, Brown S, Shorvon SD, Patsalos PN. Comparison of Single- and Repeated-Dose Pharmacokinetics of Diazepam. *Epilepsia* 1998;39(3):283–9.
- Wallner C, Stollberger C, Hlavin A, Finsterer J, Hager I, Hermann P. Electrocardiographic abnormalities in opiate addicts. *Addiction* 2008;103:1987–93.
- Wang JS, DeVane CL. Involvement of CYP3A4, CYP2C8, and CYP2D6 in the metabolism of (R)- and (S)-methadone in vitro. *Drug Metab Dispos* 2003;31:742–7.
- Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MCP. QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007; 167;22:2469–73.
- Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Flannagan LM. Methadone-related deaths in Palm Beach County. *J Forensic Sci* 2004;49(2):1–4.
- Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Middleberg RA, Flannagan LM. Alprazolam-related deaths in Palm Beach County. *Am J Forensic Med Pathol* 2005;26(1):24–7.
- Wolff K, Hay AW, Raistrick D, Calvert R. Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:189–94.
- Wolff K, Sanderson M, Hay AW, Raistrick D. Methadone concentrations in plasma and their relationship to drug dosage. *Clin Chem* 1991;37:205–9.
- Wong SH, Wagner MA, Jentzen JM, Schur C, Bjerke J, Gock SB, et al. Pharmacogenomics as an aspect of molecular autopsy for forensic pathology/toxicology: does genotyping

- CYP2D6 serve as an adjunct for certifying methadone toxicity? *J Forensic Sci* 2003;48(6):1–10.
- Wood JD, Galligan JJ. Function of opioids in the enteric nervous system. *Neurogastroenterol Motil* 2004;16 Suppl 2:17–28.
- Worm K, Steentoft A, Kringsholm B. Methadone and drug addicts. *Int J Legal Med* 1993;106:119–23.
- Xia Y, Zhang D, Li X, Chen W, He Q, Jahn HJ, et al. Sexual dysfunction during methadone maintenance treatment and its influence on patient's life and treatment: a qualitative study in South China. *Psychol Health Med* 2013;18(3):321–9.
- Yaffe GJ, Strelinger RW, Parwatikar S. Physical symptom complaints of patients on methadone maintenance. *Proceedings of the National Conference on Methadone Treatment* 1973;1:507–14.
- Young F, Bolt J. Torsade de pointes – a report of a case induced by caesium taken as a complementary medicine, and the literature review. *J Clin Pharm Ther* 2013;38:254–7.
- Yuan CS, Foss JF, O'Connor M, Osinski J, Karrison T, Moss J, et al. Methylnaltrexone for reversal of constipation due to chronic methadone use: a randomized controlled trial. *JAMA* 2000;283(3):367–72.
- Yue Q, Svensson JO, Bertilsson L, Sawe J. Racemic methadone kinetics in relation to the debrisoquine hydroxylation polymorphism in man. Abstracts of the 1st Congress of the European Association for Clinical Pharmacology and Therapeutics. *Therapie* 1995;88(Suppl):27–30.
- Zareba W, Lin DA. Antipsychotic drugs and QT interval prolongation. *Psychiatric Quarterly* 2003;74(3):291–306.
- Zhang L, Zhang D, Chen W, Zou X, Ling L. High prevalence of HIV, HCV and tuberculosis and associated risk behaviours among new entrants of methadone maintenance treatment clinics in Guangdong Province, China. *PLoS One* 2013; 8(10):e76931.

9. PRILOZI

9.1. Prilog 1 – Tekst informacije za učesnike istraživanja sa tekstom pristanka informisanog ispitanika za učešće u istraživanju

INFORMACIJA ZA UČESNIKE ISTRAŽIVANJA

Poštovani,

Pozivamo Vas da učestvujete u istraživanju koje vodi dr Vesna Mijatović, zaposlena na Zavodu za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Predmet našeg istraživanja je ispitivanje uticaja metadona koji počinjete da primete na rad i funkciju srca.

Pre nego što počnete da čitate plan istraživanja, želimo da Vas obavestimo da će istraživanje biti anonimno, da niko osim istraživača neće imati uvid u Vaše podatke, i da Vi nećete snositi nikakve posledice bez obzira na nalaze.

Ukoliko odlučite da učestvujete u ispitivanju, ono će izgledati ovako:

- Prvog dana, pre uzimanja Vaše prve doze metadona bićete zamoljeni da popunite upitnik koji se odnosi na Vaše zdravstveno stanje. Nakon toga će Vam se snimiti EKG i uzeti uzorak krvi iz vene (5 ml) da bi se videlo da li je Vaše srce u redu.
- Nakon 1 nedelje, 2 nedelje, mesec dana i 6 meseci primene metadona snimiće Vam se opet EKG i uzeti uzorak krvi iz vene (5 ml) da bi se videla količina metadona i njegov uticaj na srce.

Pored pomenutog, za potrebe istraživanja biće korišćena i Vaša medicinska dokumentacija sa Klinike za bolesti zavisnosti, Kliničkog centra Vojvodine.

Tokom ovog istraživanja ne bi trebalo da se jave bilo kakvi neželjeni efekti ovih postupaka, izuzev prilikom vađenja krvi (blagi bol na mestu uboda, eventualna pojava modrice).

Ukoliko se posle razgovora sa dr Vesnom Mijatović odlučite da učestvujete u istraživanju, potpisaćete pristanak i tokom predviđenog perioda postupati po opisanim postupcima.

Ako ne želite da učestvujete u ovom istraživanju, ne morate, to je Vaša slobodna odluka koja neće uticati na bilo koju sadašnju ili buduću medicinsku negu koju Vam Vaš lekar može pružiti.

Čak, i ukoliko se saglasite da učestvujete, možete se povući iz istraživanja u bilo kom trenutku, bez davanja bilo kakvog objašnjenja.

Takođe, Vaš lekar i istraživač mogu Vas isključiti iz istraživanja, ne pitajući Vas, bazirajući se na proceni poboljšanja Vaše medicinske nege, ili zbog Vaše bezbednosti.

Vaše pravo je da zatražite sve dodatne informacije pre nego što donesete odluku o pristupanju ispitivanju. U slučaju da ne želite da pristupite ovom istraživanju (ili u slučaju da pristanete, a da tokom vremena poželite da odustanete) nećete snositi nikakve posledice i Vaš lekar će Vas dalje lečiti na uobičajen način.

Vaše ime i prezime, kao i svi podaci o Vašem učešću u ovom ispitivanju su poverljivi i ostaju profesionalna tajna.

U slučaju da se slažete sa učešćem u ovom ispitivanju dobićete obrazac, koji ćete potpisati.

Ako imate pitanja ili nejasnoće u vezi sa ovim istraživanjem, molimo Vas da se obratite dr Vesni Mijatović.

S poštovanjem,

dr Vesna Mijatović

Zavod za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju

Medicinski fakultet Novi Sad

PRISTANAK INFORMISANOG ISPITANIKA ZA UČEŠĆE U ISTRAŽIVANJU

Ja,

_____ rođen/a _____
(ime i prezime) (datum)

iz

(adresa, telefon)

Upoznat/a sam sa medicinskim i naučnim značenjem istraživanja procene primene metadona u terapiji zavisnika od opijata. Zadovoljan/na sam odgovorima na pitanja u vezi sa planom istraživanja i njegovim sprovođenjem, koja sam postavio/la voditelju istraživanja. Od ovog istraživanja ne očekujem nikakvu materijalnu korist, a iz njega mogu da istupim u svakom trenutku bez bojazni da ću u daljem tretmanu snositi bilo kakve posledice. Ako u toku primenjenih postupaka istraživanja (vađenje krvi, snimanje EKG-a) osetim bilo kakvu smetnju prijavicu je istraživaču. Pročitao/la sam priložene informacije o istraživanju, u potpunosti sam razumeo/la uslove mog učešća i zato dobrovoljno odlučujem da učestvujem u ovom istraživanju.

POTPIS ISPITANIKA

Potvrđujem da sam ispitaniku/ci objasnila prirodu, svrhu i mogući rizik napred navedenog istraživanja:

POTPIS ISTRAŽIVAČA

DATUM _____

ŠIFRA _____

9.2. Prilog 2 - Modifikovan Pompidou upitnik

OSNOVNI PODACI O ZAVISNICIMA U PROGRAMU LEČENJA

1. MESTO (GRAD)

2. USTANOVA ZA LEČENJE: _____

(1. dom zdravlja, 2. bolnica, 3. zatvorske jedinice za lečenje, 4. urgentni centar, 5. drugo)

3. BROJ KLIJENTA: _____

4. POMPIDOU: prvi-1 poslednji-2

5. IZVOR PODATAKA: 1 anketiranje 2 heteroanamneza

A. OSNOVNI PODACI O LEČENJU

6. Datum javljanja na sadašnje lečenje:

mm

a) Datum javljanja na sadašnje lečenje:

gggg

7. Vrsta kontakta sa dotičnom ustanovom:

1. stari klijent

2. novi klijent

0. nepoznato

8. a) Da li je prethodno lečen:

1. nikad lečen

2. prethodno lečen

0. nepoznato

b) Pre koliko meseci je poslednji put lečen:

(mesec)

9. a) Da li se leči u drugim ustanovama za lečenje zavisnosti (specifikovati i zaokružiti)

1. da

2. ne

0. nepoznato

b) Upućen od:

1. lično

2. porodice/prijatelja

3. drugog centra za lečenje zavisnika

4. lekara primarne zaštite

5. bolnice – druge medicinske ustanove

6. socijalne službe

7. suda/policije

8. drugo _____

0. nepoznato

B. SOCIO-DEMOGRAFSKI PODACI

10. Pol: 1-muški 2-ženski

11. a) uzrast

b) godina rođenja

12. a) Sadašnji uslovi života (sa kim živi)

1. živi sam

2. sa roditeljima

3. sam sa detetom

4. sa partnerom

5. sa partnerom i decom

6. sa prijateljima

7. drugo _____

0. nepoznato

b) živi sa drugim uzimaocima sredstva

1. da

2. ne

0. nepoznato

13. Gde živi:

1. trajni boravak

2. privremeni boravak

3. u instituciji (zatvor, bolnica)

4. beskućnik

0. nepoznato

14. Državljanstvo:

1. državljanstvo Srbije

2. državljanin EU

3. državljanin druge zemlje

0. nepoznato

15. Radni status:

1. redovan posao

2. učenik

3. student

4. penzioner

5. domaćica

6. invalid

7. nezaposlen

8. drugo

0. nepoznato

16. a) Najviši stepen obrazovanja:

1. nezavršena osnovna škola

- 2. završena osnovna škola
- 3. završena srednja škola
- 4. završen fakultet
- 0. nepoznato L
- Broj završenih godina obrazovanja L L
- b) Uzrast pri prekidu školovanja** (upisati uzrast ili šifru)
- 00. nije prekidao školovanje
- 01. nikad nije išao u školu
- 88. još ide u školu
- 99. nepoznato L L

C. ZLOUPOTREBA SREDSTVO

17. Glavno sredstvo:

- 1. Opijati (totalno)
- 11 heroin
- 12 metadon
- 13 drugi opijati
- 2. Kokain
- 21 kokain
- 22 krek
- 3. Stimulansi (totalno)
- 31 amfetamin
- 32 MDMA i drugi derivati
- 33 drugi stimulansi
- 4. Hipnotici i sedativi
- 41 barbiturati
- 42 benzodiazepini
- 43 drugo
- 5. Halucinogeni (totalno)
- 51 LSD
- 52 drugo
- 6. Isparljivi inhalantni
- 7. Kanabis (totalno)
- 8. Alkohol
- 9. Drugo L L
- 18. Sporodno sredstvo:
- 1. Opijati (totalno)
- 11 heroin
- 12 metadon
- 13 drugi opijati
- 2. Kokain
- 21 kokain
- 22 krek
- 3. Stimulansi
- 31 amfetamin
- 32 MDMA i drugi derivati
- 33 drugi stimulansi
- 4. Hipnotici i sedativi

- 41 barbiturati
- 42 benzodiazepini
- 43 drugo
- 5. Halucinogeni (totalno)
- 51 LSD
- 52 drugo
- 6. Isparljivi inhalantni
- 7. Kanabis (totalno)
- 8. Alkohol
- 9. Drugo L L
- 19. Način uzimanja glavnog sredstva(šifra):
- 1. i.v. injekcijom
- 2. puši
- 3. jede/pije
- 4. ušmrkava
- 5. udiše
- 6. drugo
- 0. nepoznato L
- 19. a) Trajanje redovnog uzimanja glavnog sredstva:
- 1. nije koristio prošlog meseca/povremeno koristio
- 2. jednom nedeljno
- 3. 2-6 dana nedeljno
- 4. svakodnevno
- 0. nepoznato L
- b) Koliko često je uzimao glavno sredstvo u poslednjih mesec dana L L L
- 20. a) Uzrast prvog uzimanja bilo kog sredstva
- Sredstvo L L (uzrast) L L
- b) Godina prvog uzimanja glavnog sredstva (kalendarski) L L L L
- D. RIZIČNO PONAŠANJE**
- 21. a) Da li je u poslednjih mesec dana uzimao sredstvo intravenski:
- 1. da
- 2. ne
- 0. nepoznato L
- b) Ako je uzimao sredstvo intravenski, da li je koristio zajednički pribor u prethodnih mesec dana:
- 1. da
- 2. ne
- 3. nije uzimao prethodni mesec
- 0. nepoznato L
- 22. a) Da li je ikada uzimao sredstvo i.v.:

1. da
2. ne
0. nepoznato

b) Ako je ikad uzimao sredstvo i.v. navedite uzrast prvog i.v. uzimanja

c) Da li je ikada koristio zajednički pribor:

1. da
2. ne
0. nepoznato

23. HIV virus

1. test negativan
2. test pozitivan
3. nije testiran
0. nepoznato

Godina testiranja

E. LEČENJE

24. Početak lečenja (samo za prvi pompidou)

1. apstinira
2. poboljšano, ne apstinira
3. nepromenjeno/pogoršano
4. detoskikacija (metadon, buprenorfin)
5. detoksikacija bez metadona uz primenu drugih lekova
6. održavanje na metadonu ili buprenorfinu
7. održavanje na naltreksonu
8. psihosocijalna terapija
9. upućen u drugu ustanovu
10. nije započeo tretman
0. nepoznato

24. a) Da li je na supstitucionoj terapiji

- a) buprenorfin
- b) metadon
- c) morfin
- d) druge supstance

b) osnovne dijagnoze zavisnosti (MKB-10)

F. PODACI O PORODICI

25. Bračni status zavisnika:

1. u braku
2. neudata/neoženjen
3. rastavljen/a
4. udovac/udovica
5. vanbračna zajednica

0. nepoznato

26. Da li ima dece:

1. da
2. ne
3. nema dece, trudnoća u toku
4. ima dece, trudnoća u toku
0. nepoznato

27. Bračni status roditelja:

1. u braku/vanbračnoj zajednici
2. rastavljeni
3. zavisnik je vanbračno dete
4. udovac
5. udovica
6. oba roditelja umrla
0. nepoznato

28. broj završenih godina školovanja roditelja (upisati broj):

a) oca b) majke

29. Materijalna situacija porodice u kojoj živi (subjektivna procena ispitanika)

1. nadprosečna
2. prosečna
3. ispodprosečna
0. nepoznato

30. Psihički poremećaji porodice

- a) otac
- b) majka
- c) braća 1 2
- sestre 3 4
- d) bliži rođaci 1 2 3 4

Mogući poremećaji

1. alkoholizam
2. druga zavisnost
3. psihoza
4. psihoneuroza
5. depresija
6. kombinacija prethodnog
7. suicid/pokušaj suicida
8. drugo
9. nema/negira
10. nema braće/sestara/rođaka
11. nepoznato

31. Koliko je dece u primarnoj porodici:

1. jedno
2. dvoje
3. troje
4. četvoro i više
0. nepoznato

32. Koje je dete po redu (upisati broj ili šifru)

- 88 blizanci
- 99 nepoznato

33. Nakon koliko vremena su roditelji saznali za prvo uzimanje bilo kojeg sredstva zavisnosti

- 1. tokom 1. godine
- 2. nakon 1. godine
- 3. nakon 2-3 godine
- 4. nakon 4 i više godina
- 5. roditelji za to ne znaju
- 6. drugo (roditelji umrli, ne zna za roditelje)
- 0. nepoznato

G. SUDSKI PROBELMI

34. Prvo kažnjavano delo počinio je:

- 1. pre uzimanja bilo kakvih sredstva
- 2. nakon što je počeo uzimatu tzv. lakša sredstva
- 3. nakon što je počeo uzimati tzv. teža sredstva
- 4. nema, nije imao sudskih problema
- 0. nepoznato

35. Raniji sudski problem:

- 1. nije ih imao
- 2. kažnjavan prekršajno
- 3. kažnjavan uslovnom kaznom
- 4. kažnjavan zatvorskom kaznom
- 5. bio u zatvoru više puta
- 6. imao ih je
- 7. bio u pritvoru
- 8. mera obaveznog lečenja
- 0. nepoznato

36. Sadašnji sudski problem

- 1. nema
- 2. započeta istraga
- 3. u toku sudski proces
- 4. očekuje izvršenje kazne
- 5. pod uslovnom je kaznom
- 6. nalazi se u pritvoru
- 7. nalazi se u zatvoru
- 8. mera obaveznog lečenja
- 0. nepoznato

37. Mera izricana od maloletničkog suda

- 1. nije izrečena
- 2. bila je izrečena
- 3. sada je pod merom

0. nepoznato

H. PRETHODNI TOK BOLESTI

38. Ko je prvi saznao i otkrio problem sa sredstvima zavisnosti

- 1. policija, organi gonjenja
- 2. član porodice
- 3. zdravstveni radnik
- 4. neko od osoblja škole koju pohađa
- 5. neko na radnom mestu
- 6. neko drugi-prijatelj, poznanik
- 7. sam se javio na lečenje
- 8. ostalo _____

0. nepoznato

39. Da li se ikada predozirao

- 1. ne
- 2. da, jednom
- 3. da, više puta
- 0. nepoznato

40. Da li je zbog predoziranja završio u zdravstvenoj ustanovi

- 1. ne
- 2. da, jednom
- 3. da, više puta
- 0. nepoznato

I. ZDRAVSTVENI PROBLEMI

41. Hepatitis B

- 1. test negativan (datum)
- 2. test pozitivan
- 3. nije testiran
- 0. nepoznato

42. Hepatitis C

- 1. test negativan (datum)
- 2. test pozitivan
- 3. nije testiran
- 0. nepoznato

43. Vakcinisan protiv hepatitisa B

- 1. da (datum)
- 2. ne
- 0. nepoznato

44. Druge hronične bolesti (MKB-10)
(pitati i za alergije, dečije bolesti...)

J. ETIOLOGIJA – kodirati tri najuticajnije faktora po redosledu važnosti (prvi je najuticajniji)

45. Povod početka eksperimentisanja (procena ispitanika)

1. želja za samopotvrđivanjem (da se napravi važan)
2. uticaj vršnjaka ili partnera
3. problem u porodici
4. problem u školi
5. psihološki razlozi (depresija, neuroza, mladalačka nesigurnost)
6. dosada
7. zabava
8. znatiželja
9. neznanje o mogućim štetnim posledicama
10. nepoznato 1 L L 2 L L 3 L L

46. Proceniti dominantan etiološki faktor za razvoj zavisnosti (procena anketara)

1. patologija porodice (raspad porodice, alkoholizam, itd)
2. neadekvatno vaspitanje u “normalnoj” porodici (neresena separacijska kriza, poremećaj komunikacije)
3. uticaj mikrosocijalne okoline na koju porodica nije imala uticaja (društvo, partner)
4. stres (tragičan događaj, težak životni neuspeh, bolest)
5. verifikovani PTDS
6. primarni psihički poremećaji, depresija, poremećaj ličnosti (biološka ili psihološka predispozicija)
7. životna filozofija, hedonizam, način zabave

8. neznanje, pogrešna procena samokontrole

0. nepoznato 1 L L 2 L L 3 L L

K. POVERLJIVO

47. JMBG _ _ _ _ _

48. Mesto rođenja _____

49. Ime _____

50. Prezime _____

51. Ime oca _____

52. Devojačko prezime _____

53. a) Adresa _____

b) mesto stanovanja _____

c) poštanski broj _ _ _ _ _

54. Telefon _____

55. Vozačka dozvola

1. ima
2. nema, nije polagao ispit
3. oduzeta
0. nepoznato

56. Stanje u odnosu na prethodno lečenje (za poslednji Pompidou)

1. apstinira
2. poboljšano, ne apstinira
3. nepromenjeno/pogoršano
4. detoksikacija (metadon, buprenorfin)
5. detoksikacija bez metadona uz primenu drugih lekova
6. održavanje na metadonu ili buprenorfinu
7. održavanje na naltreksonu
8. psihosocijalna terapija
9. upućen u drugu ustanovu
10. nije započeo tretman
0. nepoznato

L. DOPUNA POMPIDOU

Da li prvi put počinjete terapiju metadonom?

1. da
2. ne
0. nepoznato ⊥

Ako ovo nije prvi put da počinjete terapiju metadonom:

1. Koliko ste puta do sada počinjali terapiju metadonom?

2. Koliko je trajala poslednja terapija metadonom?

3. Koja je bila Vaša poslednja doza metadona?

4. Zašto ste prekinuli terapiju metadonom?

5. Da li ste imali neke zdravstvene probleme? _____

6. Napomena: _____

Da li redovno uzimate lekove PO SAVETU LEKARA?

1. da
2. ne
3. nepoznato ⊥

| | | | | |
|----------------|--|--|--|--|
| Lek | | | | |
| Način uzimanja | | | | |
| Količina | | | | |

Napomena: _____

Da li SAMOINICIJATIVNO uzimate neke lekove ili biljne preparate?

1. da
2. ne
3. nepoznato ⊥

| | | | | |
|----------------|--|--|--|--|
| Lek | | | | |
| Način uzimanja | | | | |
| Količina | | | | |

Napomena: _____

Navike

| | | | | |
|---------|----|----|----------------------|--|
| Pušenje | da | ne | cigareta/dan | |
| Alkohol | da | ne | količina/dan-nedelju | |
| Kafa | da | ne | količina/dan-nedelju | |

Napomena: _____

Podaci o porodici

Da li je u Vašoj porodici neko imao srčano oboljenje?

1. da
2. ne
3. nepoznato

| | | | | |
|-----------|--|--|--|--|
| Srodnik | | | | |
| Oboljenje | | | | |
| Ishod | | | | |

Napomena: _____

Da li Vi želite nešto nas da pitate?

HVALA VAM NA SARADNJI!

9.3. Prilog 3 - Upitnik o neželjenim delovanjima tokom STM

| | |
|---|---------------------------|
| Šifra: | Datum: |
| DA LI STE TOKOM PROTEKLIH MESEC DANA IMALI NEKE OD NAVEDENIH TEGOBA? | KOLIKO ČESTO/DUGO? |
| <input type="checkbox"/> POJAČANO ZNOJENJE | |
| <input type="checkbox"/> SVRAB | |
| <input type="checkbox"/> OSIP NA KOŽI | |
| <input type="checkbox"/> SUVA USTA | |
| <input type="checkbox"/> MUČNINA | |
| <input type="checkbox"/> POVRAĆANJE | |
| <input type="checkbox"/> GUBITAK APETITA | |
| <input type="checkbox"/> ZATVOR | |
| <input type="checkbox"/> POSPANOST | |
| <input type="checkbox"/> OTEŽANA KONCENTRACIJA | |
| <input type="checkbox"/> VRTOGLAVICA | |
| <input type="checkbox"/> GLAVOBOLJA | |
| <input type="checkbox"/> GUBITAK SVESTI | |
| <input type="checkbox"/> OSEĆAJ LUPANJA SRCA | |
| <input type="checkbox"/> OSEĆAJ PRESKAKANJA SRCA | |
| <input type="checkbox"/> GUBITAK DAHA | |
| <input type="checkbox"/> POJAČANO ZAMARANJE | |
| <input type="checkbox"/> BOL IZA GRUDNE KOSTI | |
| <input type="checkbox"/> SLABOST | |
| <input type="checkbox"/> SMANJENJE SEKSUALNE ŽELJE | |
| <input type="checkbox"/> POREMEĆAJ MENSTRUALNOG CIKLUSA | |

| | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> POTEŠKOĆE PRI MOKRENJU | |
| <input type="checkbox"/> OTICANJE RUKE/NOGE | |
| OSTALO | |

Da li želite Vi nešto nas da pitate?

HVALA VAM NA IZDVOJENOM VREMENU.

9.4. Prilog 4 – Određivanje skora kardiovaskularnog rizika

| PARAMETAR | OPIS | BROJ BODOVA |
|---|--|-------------|
| Dužina perioda konzumiranja heroina (god.) | | |
| | < 2 | 0 |
| | 2-5 | 0,5 |
| | > 5 | 1 |
| Kombinovano uzimanje heroina sa drugim psihoaktivnim supstancama | | |
| | Samo heroin kao glavno sredstvo | 1 |
| | Heroin kao glavno sredstvo uz povremeno uzimanje jedne droge sa štetnim delovanjem na kardiovaskularni sistem (kokain, krek, metadon, amfetamin, MDMA) | 1,5 |
| | Heroin kao glavno sredstvo uz povremeno uzimanje više od jedne droge sa štetnim delovanjem na kardiovaskularni sistem (kokain, krek, metadon, amfetamin, MDMA) | 2 |
| | Heroin kao glavno sredstvo uz redovno uzimanje jedne droge sa štetnim delovanjem na kardiovaskularni sistem (kokain, krek, metadon, amfetamin, MDMA) | 4 |
| | Heroin kao glavno sredstvo uz redovno uzimanje više od jedne droge sa štetnim delovanjem na kardiovaskularni sistem (kokain, krek, metadon, amfetamin, MDMA) | 8 |
| Supstituciona terapija | | |
| a) Iskustvo | | |
| | prva | 0,5 |
| | ponovljena | 0 |
| b) doza metadona (mg) | | |
| | <50 | 1 |

| | | |
|-----------------------------------|--|-----|
| | 50-99 | 2 |
| | 100-149 | 4 |
| | 150-200 | 8 |
| c) drugi lekovi | | |
| | Lek koji produžava QTc interval | 4 |
| | Dva ili više lekova koji produžavaju QTc interval | 8 |
| | Jedan benzodiazepinski preparat u terapijskoj dozi | 1 |
| | Više od jednog benzodiazepinskog preparata (svaki u terapijskoj dozi), ili jedan od benzodiazepinskih preparata u dozi većoj od terapijske | 2 |
| | Više od jednog benzodiazepinskog preparata u dozi većoj od terapijske | 4 |
| | Lek koji je inhibitor ili metabolički supstrat CYP3A4 | 2 |
| | Lek koji je inhibitor ili metabolički supstrat CYP2D6 | 2 |
| | Redovno korišćenje diuretika ili laksativa (elektrolitni disbalans) | 0,5 |
| | Bilo koji drugi lek (ne spada ni u jednu od prethodnih grupa) | 0 |
| Lična zdravstvena istorija | | |
| | Ne boluje od bolesti kardiovaskularnog sistema | 0 |
| | Bolesti kardiovaskularnog sistema, bez poremećaja ritma (prvenstveno bolest koronarnih arterija, kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija) | 2 |
| | Bolesti kardiovaskularnog sistema, sa poremećajima ritma | 8 |
| | Bolesti jetre (hepatitis C) | 2 |
| Porodična anamneza | | |

| | | |
|--|---|-----|
| | Nema bolesti kardiovaskularnog sistema u porodici | 0 |
| | Bolesti kardiovaskularnog sistema u porodici (roditelji, braća, sestre) | 0,5 |
| | Iznenadna smrt ili smrt sa nedefinisanim uzrokom kod člana porodice, pri starosti < 50 god. | 2 |

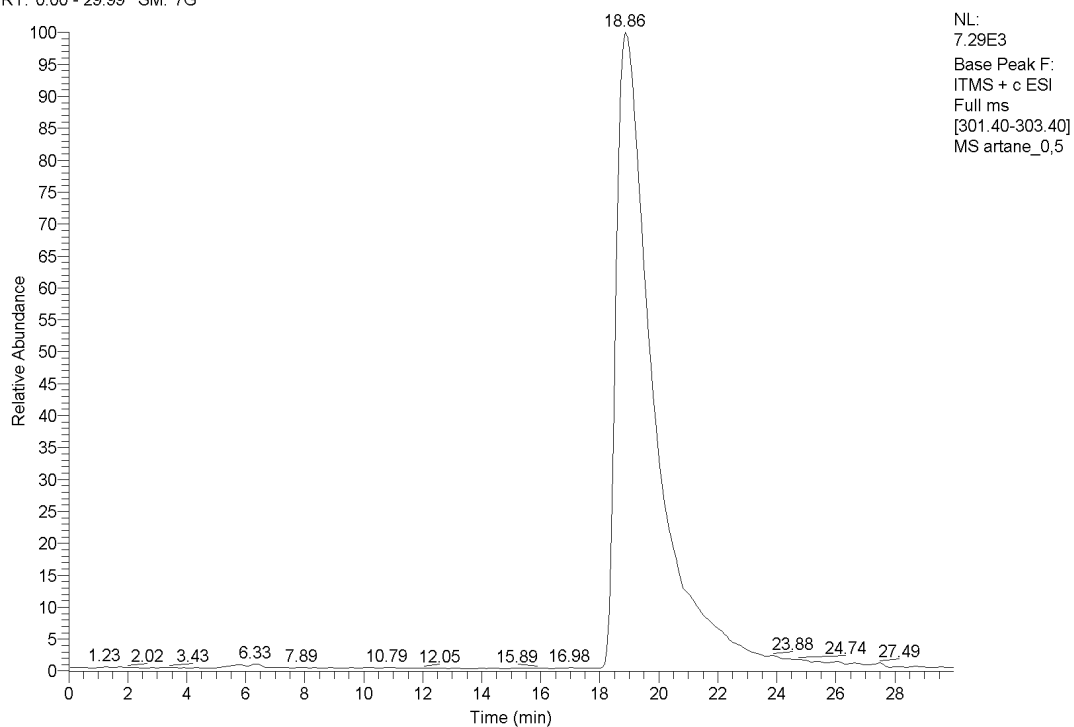
9.5. Prilog 5. – Hromatogrami

9.5.1. Maseni hromatogram humanog seruma "spajkovan" triheksifenidilom

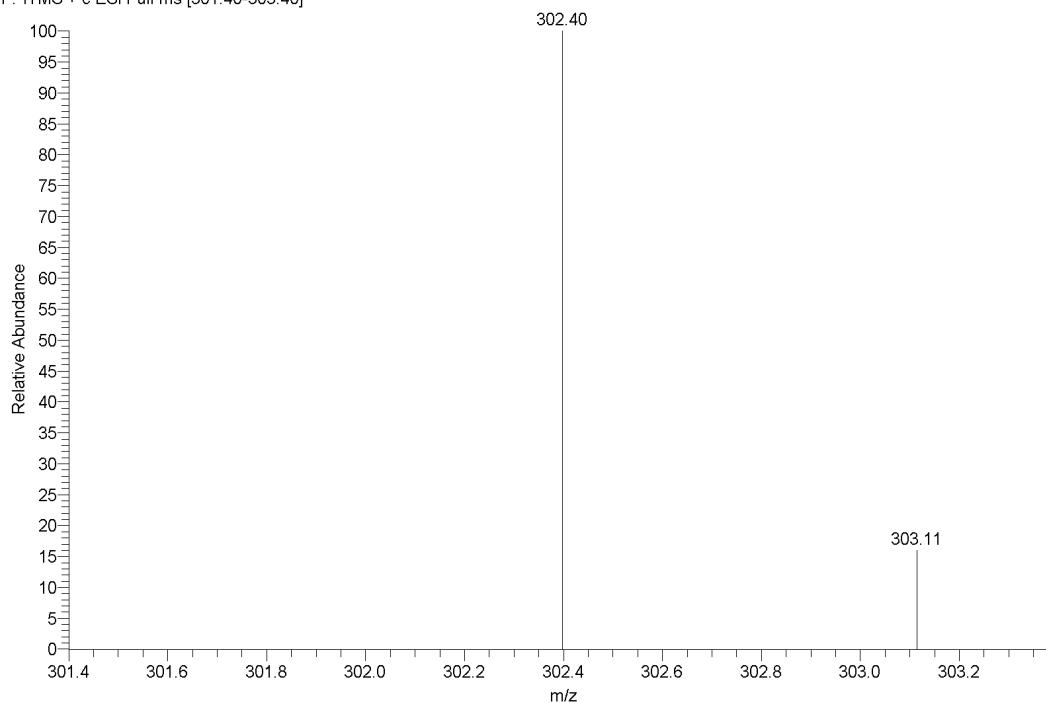
C:\Xcalibur\..artane\artane_0,5

12/5/2013 11:11:51

RT: 0.00 - 29.99 SM: 7G



artane_0,5 #1210 RT: 18.94 AV: 1 NL: 7.22E3
F: ITMS + c ESI Full ms [301.40-303.40]

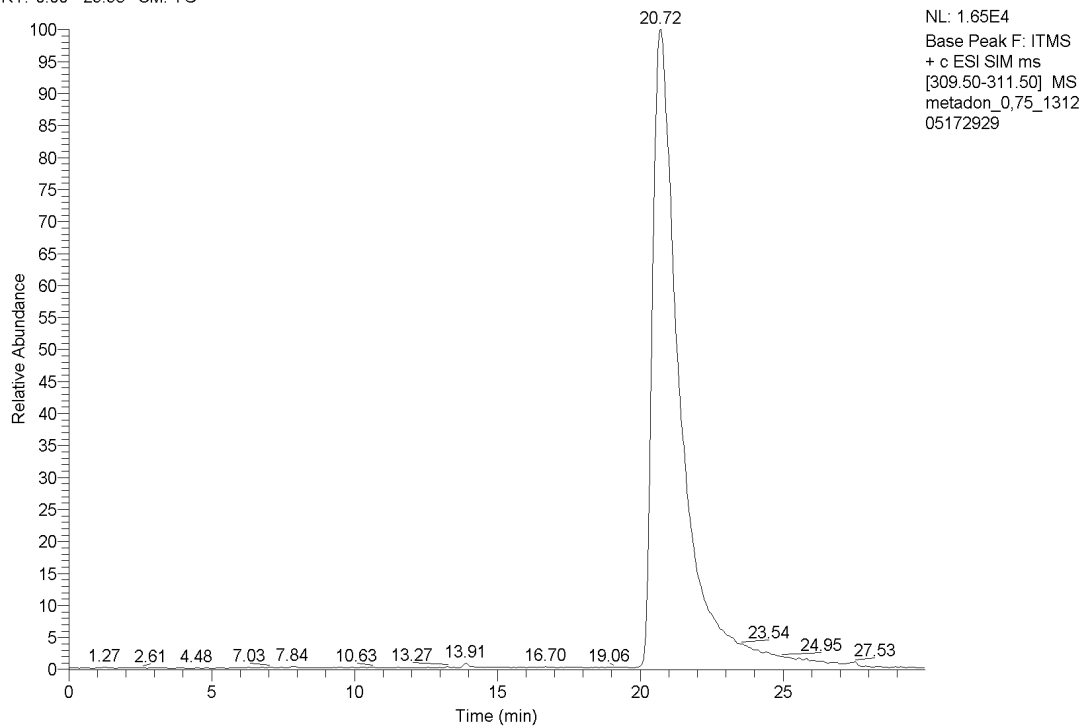


9.5.2. Maseni hromatogram humanog seruma "spajkovan" metadonom

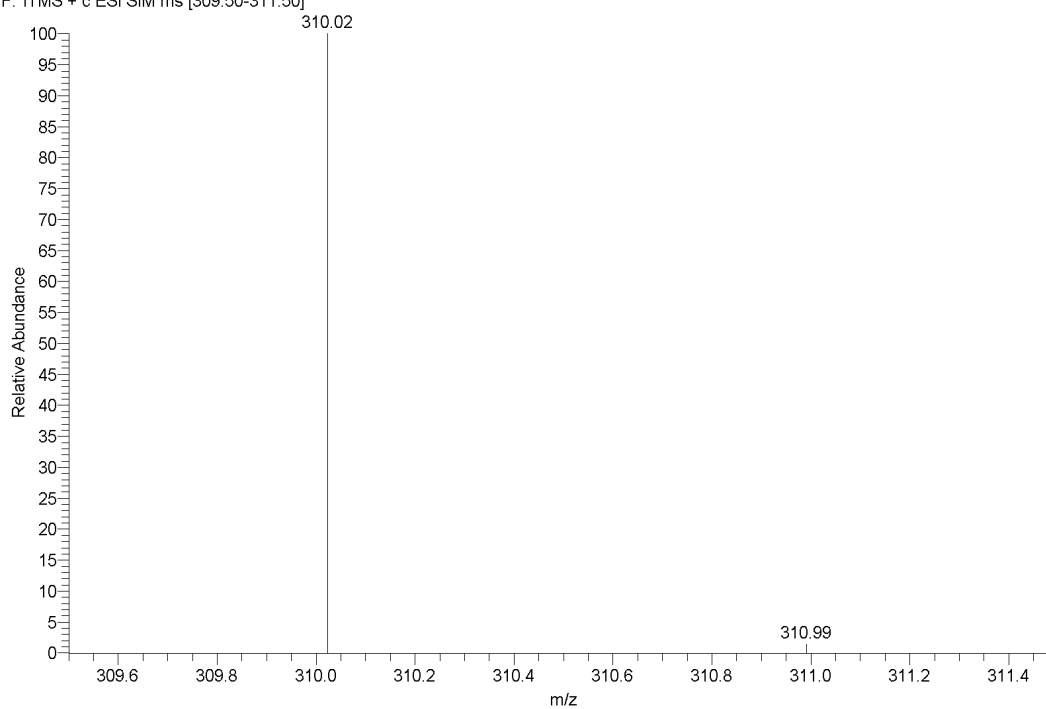
metadon_0,75_131205172929

12/5/2013 17:29:29

RT: 0.00 - 29.98 SM: 7G



metadon_0,75_131205172929 #1173 RT: 20.68 AV: 1 NL: 1.70E4
F: ITMS + c ESI SIM ms [309.50-311.50]

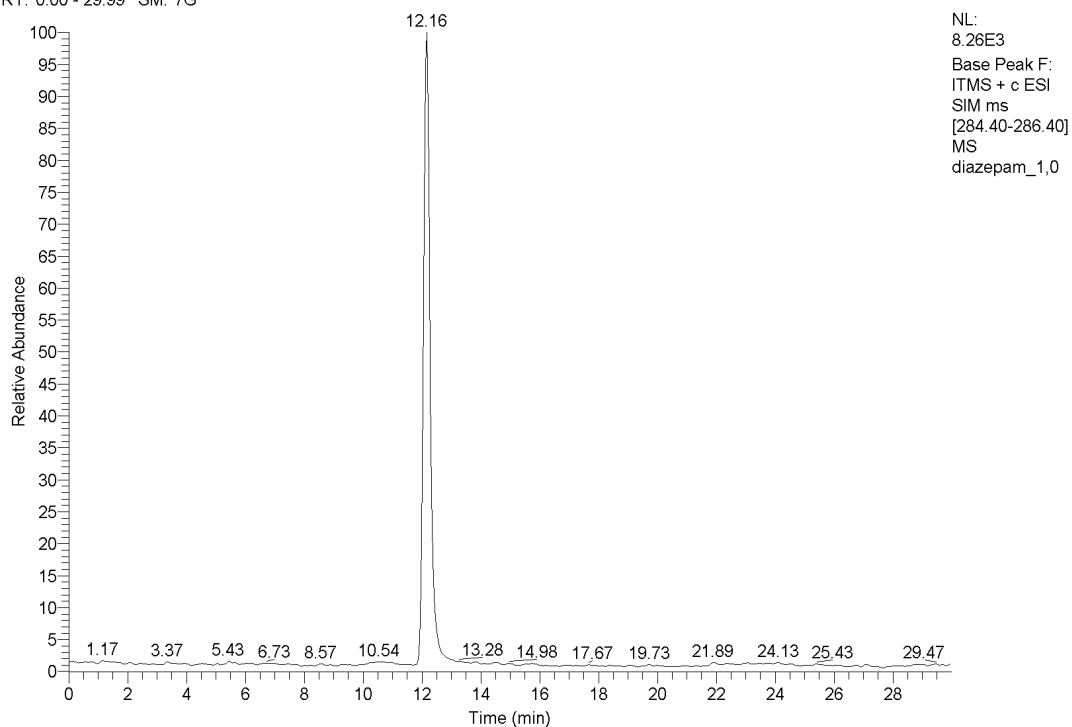


9.5.3. Maseni hromatogram humanog seruma "spajkovan" diazepamom

C:\Xcalibur\...diazepam\diazepam_1,0

12/4/2013 14:50:19

RT: 0.00 - 29.99 SM: 7G



diazepam_1,0 #814 RT: 12.16 AV: 1 NL: 9.74E3
F: ITMS + c ESI SIM ms [284.40-286.40]

