ПРОЕКТ

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛОВДИВ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
ВТОРА КАТЕДРА ПО ВЪТРЕШНИ БОЛЕСТИ
СЕКЦИЯ ЕНДОКРИНОЛОГИЯ
И БОЛЕСТИ НА ОБМЯНАТА

Д-Р САВА ВАЛЕНТИНОВ ПЕТРОВ

ЕНДОКРИННИ НАРУШЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧНО ЛЕЧЕНИЕ С ОПИЕВИ АГОНИСТИ

АВТОРЕФЕРАТ
НА ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД ЗА ПРИСЪЖДАНЕ НА ОБРАЗОВАТЕЛНА И НАУЧНА СТЕПЕН „ДОКТОР”

Научни ръководители:
Проф. д-р Мария Миткова Орбецова, д.м.
Проф. д-р Янко Тодоров Илиев, д.м.

Шифър на специалността „Ендокринология и болести на обмяната”: 03.01.16

ПЛОВДИВ, 2016

БЛАГОДАРНОСТИ:

Изказвам благодарности на **родителите и семейството ми** за безрезервната подкрепа през целия ми период на развитие.

Изказвам и благодарности на хората, без които този труд нямаше да бъде факт:

1. Научните ми ръководители: **проф. д-р Мария Орбецова д.м.** и **проф. д-р Янко Илиев д.м.** за гласуваното доверие и предоставено предизвикателство.

2. **Екипите** на: АГПСПП – Филипополис„ ООД, с ръководител **д-р Люба Хаджийска**; „АГПСМП- д-р Тинка Начева" ООД с ръководител **д-р Тинка Начева**; Държавна психиатрична болница-Пазарджик с ръководител **д-р Дора Атанасова** и активното участие на **д-р Асен Бешков**; „Групова практика за извънболнична специализирана медицинска помощ – психиатрична Надежда" ООД с ръководител **д-р Мира Алтънкова**, „Групова практика за извънболнична специализирана психиатрична помощ – Коев и сие"ООД с ръководител **д-р Георги Коев** за изключителното разбиране и помощ в работата с този труден контингент пациенти.

3. **Екипът** от Централна Клинична Лаборатория на УМБАЛ „Свети Георги", с ръководител **доц. д-р Таня Денева** д.м., за професионализма при работата с биологичен материал, контаминиран в голям процент от HBV, HCV и HIV.

4. **Екипът** МДЛ „Писанец" с ръководител **д-р Маруся Писанец д.м.н.** за предоставената възможност за вземане на кръв на територията на техен обект.

5. **Доц. Дойчин Бояджиев** за безкористното и професионално обучение по статистика.

6. **Доц. Емилияна Конова д.м.** за така необходимата ми помощ в професионалното ми развитие.

7. Всички медицински сестри и лаборанти, които подходиха изключително професионално, на фона на изключително затруднен венозен достъп, спазвайки всички условия и правила за безопасна работа.

Съдържание:

По-често използвани съкращения в дисертацията:
Съкращения на български език:
ЗД – захарен диабет
КНЖ – качество на живот
НЦН – Национален Център по Наркомании
ОГТТ - орален глюкозотолерантен тест
ПЛМ - поддържащо лечение с метадон
ПУН – проблемна употреба на наркотици
ХХГ ос - хипоталамо-хипофизо-гонадна ос
ХХТ ос –хипоталамо-хипофизо-тиреоидна ос
ХХН ос – хипоталамо-хипофизо-надбъбречна ос
Съкращения на английски език:
ACTH - адренокортикотропен хормон
DHEA-S - дехидроепиандростерон сулфат
E2 – естрадиол
FSH – фоликулостимулиращ хормоан
fT3 – свободен трийодтиронин
fT4 – свободен тироксин
GH - растежен хормон
GnRH – гонадотропин-рилизинг хормон
HBV – вирусен хепатит „B”
HCV – вирусен хепатит „C”
HIV – човешки имунодефицитен вирус
IFG-1 – инсулин растежен фактор 1
LH – лутеинизиращ хормона
TSH – тиреостимулиращ хормон
POMC – проопиомеланокортин
PRL – пролактин
T – тестостерон
TGF-β - Ttransforming growth factor-β
TIDA-система - тубуло-инфундиболарана допаминова система

Дисертационният труд съдържа 37 таблици и 32 фигури. Цитирани са 10 източника на кирилица и 268 на латиница.

I. Въведение

Употребата на опиоидни средства е значим здравен и социален проблем на съвременното общество, засягащ гражданите на Европейския съюз и заплаха за сигурността и здравето на Европейското общество. В Европейския съюз има повече от 2 милиона употребяващи наркотици. Заболеваемостта от вирусен хепатит „С" (**HCV**) и човешки имунодефицитен вирус (**HIV**), с изява на синдром на придобита имунна недостатъчност (**СПИН**) сред употребяващите наркотици представлява сериозно предизвикателство за общественото здраве. Тенденцията в световен мащаб показва трайно повишаване на употребата на опиати от всякакво естество - морфин, кодеин, тебаин, и носкапин (наркотин), полусинтетични, като хероин/диацетилморфин, дихидрокодеин, дезоморфин и синтетично произведени опиати като метадон.

Зависимостите към психоактивни вещества са разстройства със сложна био-психо-социална генеза и се отличават с хронично-рецидивиращ ход на протичане. Както при всички останали хронични състояния, тяхното лечение е продължителен процес, и постигането на стабилна продължителна ремисия и трайно възстановяване може да изисква дълго време и много епизоди на лечение. Зависимостите към вещества увреждат многофакторно нормалното функциониране на организма и предполагат мултицентричен подход в лечебния процес. Терапевтичният подход включва преценка от мултидисциплинарен екип и работа, насочена към съответните проблемни сфери – соматичен и психичен статус, семейни, социални и психологични фактори. На първо място в подхода и лечението на пациентите с хронична наркотична зависимост, застава специалистът по психиатрия, профилиран за работа с този специфичен контингент лица. Работата на психиатъра обаче, трябва да бъде подкрепена от мултидисциплинарен екип от специалисти, с цел подобряване на общо соматичния и психичен статус на пациентите от тези групи.

Редица проучвания сочат негативно влияние на опиоидите върху ендокринната система. При острата и хронична употреба на опиоиди се засягат всички ендокринни оси, като в зависимост от продължителността на експозиция, дозата, вида и начина на приложение на даден опиат, могат да бъдат засегнати различни функционални нива от ендокринната система. Най-честата клинична изява сред лицата, употребяващи опиати, е засягането на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос и симптомите, свързани с нарушената й функция. Относно негативното влияние на опиоидите върху останалите ендокринни оси обаче, има противоречиви и непълни данни. Научните съобщения, докладващи влияние върху хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос са с разнопосочни сведения. Участието на опиоидите в регулацията на апетита и енергийния баланс е безспорен факт.

Пациентите, подложени на хронична метадонова терапия, са с разнопосочна генеза на проблемите си, като на преден план най-често излизат въпроси относно социално-битови и психо-емоционални трудности. Обзети от мисълта за зависимост и начините за набавяне на необходимия опиат, наркозависимите загубват реална преценка за здравословното си състояние и общо соматичния си статус. Медицинските специалисти, отговорни за лечението и помощта на наркозависими, се фокусират предимно върху психичната и психо-емоционалната компонента в подхода

си. Особеностите, присъщи на работата с този контингент, както и резистентността на самите пациенти, водят до неглежиране на проблеми и състояния, възникнали вследствие увреди на важни системи и органи – сърдечно-съдова, дихателна, ендокринна, репродуктивна, опорно-двигателна. Лицата, злоупотребяващи с наркотични средства и пациентите, включени в групи за лечение на зависимости са в активна и творческа възраст, най-много в обсега на 20-40 годишна възраст. Проблемите, възникващи поради нарушена функция на ендокринната система, и по-конкретно засягането на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос и хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос, водят до нарушено качество на живот и намаляване на възможността за репродукция.

В тази връзка, проучване, фокусирано върху пациенти, подложени на хронична метадонова терапия, би дало ясна представа до каква степен и с каква сила настъпват нарушения във функцията на ендокринната система - в хипоталамо-хипофизо-гонадната и хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос. Използването на международни научни анкети за оценка на еректилната функция и качествтото на живот на изследваните лица, стандартизирани и валидирани на български език, би дало ясна представа за съпътстващите психо-соматични проблеми на зависимите, влиянието на хроничната употреба на опиати върху еректилната функция и качеството на живот. Пациентите, включени в програмите за лечение на зависимости са хора, показали воля и желание за промяна на психо-емоционалното си състояние, осъзнавайки необходимостта да помогнат, както на себе си, така и на близките за тях хора. Натрупването на допълнително познания относно придружаващите соматични и по-конкретно ендокринни нарушения, при хронично метадоново лечение, би допринесло за по-пълен и пълноценен подход в лечението на тази група пациенти. Добиването на опит и натрупването на научна информация с активното търсене на латентни проблеми в две фундаметални ендокринни оси, свързани с функцията на гонади и щитовидна жлеза, би дало насоки и евентуален подход при разрешаване на проблеми, свързани с репродукцията и обмяната на веществата при лицата, употребяващи наркотични вещества. Оценяването на еректилната функция и качеството на живот хвърля светлина върху интимните проблеми при тази млада възрастова група, които често остават скрити, но имат много голямо влияние върху личностната характеристика и социалните взаимоотношения. Подобна научно-изследователската разработка е пионерна за България и българската ендокринна школа и има за цел да обърне внимание върху специфичните проблеми на този контингент лица, в активна и творческа възраст.

II. ЦЕЛ И ЗАДАЧИ

1. Цел

Да се установи, какво е влиянието на хроничната експозиция на метадон върху състоянието на хипофизо-гонадната и хипофизо-тиреоидната ендокринни оси, въглехидратната обмяна и липидната обмяна, както и да се оцени еректилната функция и качеството на живот при наркозависими пациенти.

2. Задачи

1. Определяне на антропометрични, клинични, биохимични, хормонални и метаболитни показатели при наркозависими лица, провеждащи хронично лечение с опиев агононист – метадон.
2. Сравняване на биохимичните, хормонални и метаболитни показатели при лица на лечение с метадон спрямо контролна група клинично здрави лица, сходни по възраст и ИТМ, неупотребяващи психоактивни вещества.
3. Анализиране факторите на метадонова употреба – средна дневна доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон сред изследвания контингент лица.
4. Анализиране на взаимовръзката между факторите на метадонова употреба и хормоналните показатели, покаващи функционалното състояние на ХХГ и ХХТ оси.
5. Анализиране на взаимовръзката между факторите на метадонова употреба и биохимичните показатели, отразяващи метаболитния статус на изследваните наркозависими лица.
6. Оценка на еректилната функция и качеството на живот на пациентите, подложени на хронично лечение с метадон, чрез използване на стандартизирани анкетни методи –IIEF и SF 36v.2, както и сравнителен анализ на резултатите спрямо контролната група здрави лица.
7. Анализиране на взаимовръзката между факторите на метадонова употреба и влиянието им върху еректилната функция и качеството на живот на наркозависимите лица.

III. МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

1. Дизайн на проучването

С оглед изпълняването на поставените цел и задачи се проведе срезово, обсервационно, тип случай - контрола проучване при българска популация от пациенти подложени на хронично поддържащо лечение с метадон и сходни по пол, възраст и ИТМ клинично здрави и неупотребяващи психоактивни вещества контроли.

2. Подбор на клиничната и контролна група лица

Набирането на лица, подходящи за участие в проучването се осъществи лично от дисертанта. За целите на настоящето проучване, за периода 2013-2015 година се проведе изследване в общо пет програми за лечение с опиеви агонисти и агонисти-антагонисти на територията на четири областни града на Република България: гр. Пловдив - „АГПСПП – Филипополис„ ООД; гр. Стара Загора - „АГПСМП - д-р Тинка Начева” ООД; гр.

Пазарджик - Държавна психиатрична болница - Пазарджик; гр. София - „Групова практика за извънболнична специализирана медицинска помощ – психиатрична Надежда” ООД и „Групова практика за извънболнична специализирана психиатрична помощ – Коев и сие” ООД. Всички програми за лечение с опиеви агонисти и агонисти-антагонисти на територията на Република България бяха информирани за провеждащото се проучване лично от докторанта или чрез помощта на Националния център по наркомании.

В проучването са включени 145 пациента на лечение с метадон – 119 мъже и 26 жени. За целите на сравнителните анализи е използвана сходна по възраст, ИТМ и етническа принадлежност контролна група от 38 клинично здрави и неупотребяващи психоактивни вещества лица.

Проучването отговаря на стандартите и критериите за научност и етичност и е одобрено от Комисията по Научна етика към Съвета по научно-изследователска дейност при Медицински Университет - Пловдив с протокол № 3/26.06.2014 г.

Проведените заложени анамнестични, антропометрични и лабораторни изследвания на всички участници в проучването са направени при изричното им съгласие и след предварително подписване на „Информирано съгласие“ за участие в проекта (приложение ?). Включените в проучването лица изпълват критериите за подбор на пациенти и контроли. Получените клинични и параклинични данни от изследването на пациенти и контроли са нанасяни в предварително подготвена „Пациентска карта” (приложение ?).

КРИТЕРИИ ЗА ПОДБОР НА ПАЦИЕНТИТЕ

Включващи критерии:

- ✓ Подписано лично от пациента информирано съгласие;
- ✓ Пациенти, подложени на хронична терапия с метадон най-малко за период от шест месеца в етап на рехабилитация и поддържащо лечение;
- ✓ Лица на възраст между 20 и 40 години;
- ✓ Преминали успешно (отрицателни) уринни тестове за хероин, марихуана;

Изключващи критерии:

- ✓ Пациенти с анамнеза за хронично ендокринно заболяване;
- ✓ Прием на хормонални препарати или медикаменти, повлияващи хормоналния статус, въглехидратния и липидния метаболизъм до 3 месеца преди началото на проучването;
- ✓ Спиране на лечението с метадон през последните шест месеца
- ✓ Бременност;
- ✓ Пациенти с позитивни уринни тестове за хероин и марихуана;

3. Място на провеждане на изследването

Снемането на анамнеза и попълването на анкетни карти се осъществяваше на място, на адреса на регистрация на програмите за лечение с опиеви агонисти и агонисти-антагонисти с помощта на психолози, работещи към програмите. Вземането на биологичен материал/кръв се провеждаше в зависимост от условията и местонахождението на програмата - клиника по Ендокринология на УМБАЛ „Свети Георги” ЕАД, манипулационни към програми или в център за вземане на кръв към лаборатория „Писанец”. Всички проби са изработени в ЦКЛ към УМБАЛ „Свети Георги” ЕАД.

4. Характеристика на проведените изследвания

На всеки пациент бяха снети следните данни: антропометрични данни, пол, възраст, продължителност на лечение с метадон, актуална дневна доза метадон, време преди последния прим на метадон, продължителност на експозиция на хероин преди започването на субституиращото лечение с метадон, анамнеза за главни и второстепенни симптоми на ендокринна дисфукнция, а на жените, вкл. и гинекологична анамнеза. Пациентите от женски пол се изследваха за полови хормони при спазване на условието да са във фоликуларна фаза на менструалния цикъл, когато това бе възможно.

5. МЕТОДИ НА ИЗЛСЕДВАНЕ

5.1 Клинични методи: Анамнеза; **Обективни показатели:** ръст, тегло и индекс на телесна маса (BMI); **Оценка на метадоновата употреба:** *продължителността на лечение (П)*, *средна дневна доза (Д)* на метадон през последните 3 месеца; изчислен бе факторът *„Индекс на експозиция на метадон",* по следната формула: *П х Д = Е,* П = продължителност в месеци, Д = доза в мл, Е = Индекс на експозиция на метадон.

5.2. Клинико-лабораторни методи

Всички клинико-лабораторни изследвания са извършени в Централна Клинична лаборатория при УБМАЛ „Свети Георги" – ЕАД. За всички изследвани показатели се извършва системен вътрелабораторен контрол на качеството чрез фирмени контролни материали. Външна оценка на показателите се осъществява чрез участие в НСВОК и международна прорграма Labquality, за което лабораторията разполага със съответните сертификати.

Кръвта за клинико-лабораторните изследвания е осигурена чрез затворена система за вземане на биологичен материал (Primavette 2.6 ml, KABE LABORTECHNIK, кат. № 09590070). Биологичният материал е вземан сутрин (между 9 и 12:00 ч.). Спазвани са стандартните изисквания за вземане на биологичен материал, максимално атравматично и 30-минутен покой непосредствено преди изследването. След съсирване на кръвта вакуетата се центрофугира на 2500 rpm за 10 min.

5.2.1 Хормонални показатели

LH, FSH, E2, T, DHEA-S, TSH, FT4, FT3, анти-TPO и анти-Tg антитела, PRL, IRI - хемилуминисцентен имунохимичен анализ с оригинални китове на фирма Beckman Coulter, Inc., USA на анализатор Access 2 ImmunoassaySystem, BeckmanCoulter, Inc., USA.

Inhibin B - определена имунометрично чрез ELISA анализ с кит на фирма Beckman Coulter, Inc., USA при строго спазване на производителя. Пробите са замразени на – 20^0C до извършване на анализа, но не повече от 2 месеца.

Стероиден профил - метод на тандем масспектрометрия. Използвана е системата HPLC: A Thermo Accela LC system (Waltham, MA) за извършване на анализа.. Хроматографското отделяне е извършвано с помощта на Zorbax Eclipse Plus C18 2.1x100m, 1.8 микрон. колонки. Тандем масспектрометрията е осъществена на апарат TSQ Vantage triple-quadrupole MS.

5.2.2. Клинично-химични анализи

Глюкоза, Общ холестерол HDL – холестерол, Триглицериди са изследвани на клинично-химичен анализатор Beckman Coulter, модел AU 480, по оригинални програми. *LDL-холестерол* е изчисляван по следната формула

Total Cholesterol – HDL – (Triglycerides/5)**,** когато триглицеридите не надвишават 4.5 mmol/L.

6. Анкетни методи

6.1. Анкета: Международна анкета за оценка на еректилната функция – International Index of Erectile Function (IIEF)

6.2. Анкета: Оценка на качеството на живот (SF 36 v.2)

7. Използвани статистически методи

Данните са обработвани на програма за статистическа обработка SPSS *(SPSS Inc., IBM SPSS Statistics),* версия 21.0 и Microsoft Office Excel 2010.

- *Графичен анализ* – за визуализация на получените резултати*;*
- *Дескриптивна статистика* – точкови оценки на параметри – намиране на средни стойности, стандартни отклонения, стандартни грешки на средните;
- *Дескриптивна статистика* – интервални оценки на параметри – персентилни стойности, определяне на доверителни интервали за математическото очакване;
- *Тест на Стюдънт за две независими извадки* – за сравняване на средните на независими извадки при проверка на хипотези за равенство на средните стойности (*Independent Samples T-Test*);
- *Тест на Левене (Levene's test)* - за сравняване на две дисперсии;
- *Точен тест на Фишер* – проверка на статистическата значимост на влияние между параметри (Fisher's exact test);
- *ANOVA* – еднофакторен дисперсионен анализ за влияние на фактор с повече от две нива;
- x^2 *(Chi2) - тест (критерий на Пирсън)* - за статистическа проверка на хипотези при номинални скали на измерване.

Използваното критично ниво на значимост е α=0,05. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато P стойността (P-value) е по-малка от α.

IV. Резултати и Обсъждане

1. Характеристика на изследваните лица

1.1. Селекция на пациентите

В настоящия дисертационен труд изследваме ефекта на метадон-поддържащото лечение върху някои от най-често използваните хормонални и клинико-химични показатели при анализиране функционалното състояние на хипоталамо-хипофизо-гонадната и хипоталмо-хипофизо-тиреоидна оси, липидния профил и въглехидратния метаболизъм. Интерпретирането на резултатите и анализирането на отклоненията, които се установяват при изследвания контингент лица, са съобразени с всички обективни и субективни данни за пациентите, налични към момента на проучването. За периода м. януари 2013 до м. май 2015 година се проведе срезово проучване в програми за лечение с опиеви агонисти и агонисти-антагонисти на територията на четири областни града. В проведеното проучване бяха обхванати общо 765 наркозависими. След прилагане на заложените в проучването критерии, бяха селектирани и взеха участие общо 145 пациенти на лечение с метадон.

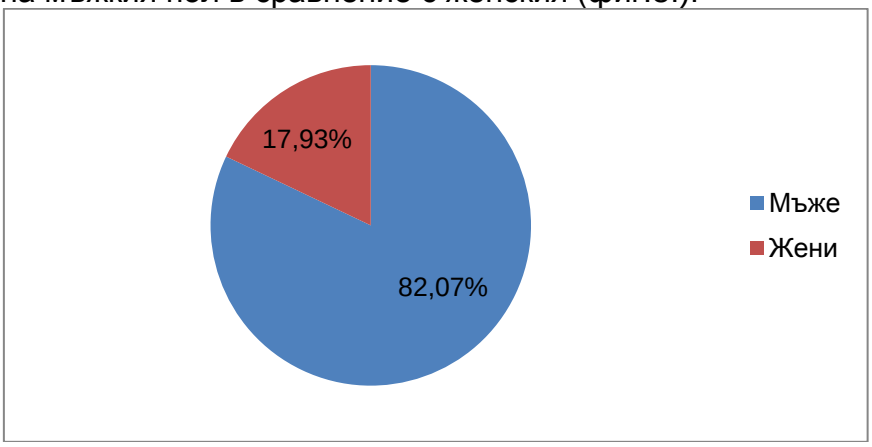
1.2. Възраст и пол

Средната възраст на всички участници е 31.28±4.26 год., от които 119 са мъже на средна възраст 31.63±4.13 год. и 26 са жени на средна възраст 29.23±4.56 год. Нашите данни показват, че участниците в метадоновите програми, включени в проучването, са на относително по-млада възраст, в сравнение с данните, цитирани в световната литература, където се докладва средна възраст на пациентите от 34 до 38 годишна възраст [43, 38].

Установи се статистически значима разлика във възрастта между мъже и жени от пациентската група ($t=2.61$, $p<0.05$). Предвид липсата на разлика в продължителността на лечение с метадон и времето на злоупотреба с хероин, вероятна причина за по-високата възраст на мъжете е по-късното начало на употреба на наркотични вещества при мъжки пол.

Контролната група лица включва 38 здрави доброволци на средна възраст 30.21±1.61 год. – 22 мъже на средна възраст 30.18±1.47 год. и 16 жени на средна възраст 30.25±1.84 год.

Данните от нашето проучване показват значително по-висока честота на мъжкия пол в сравнение с женския (фиг.5.).

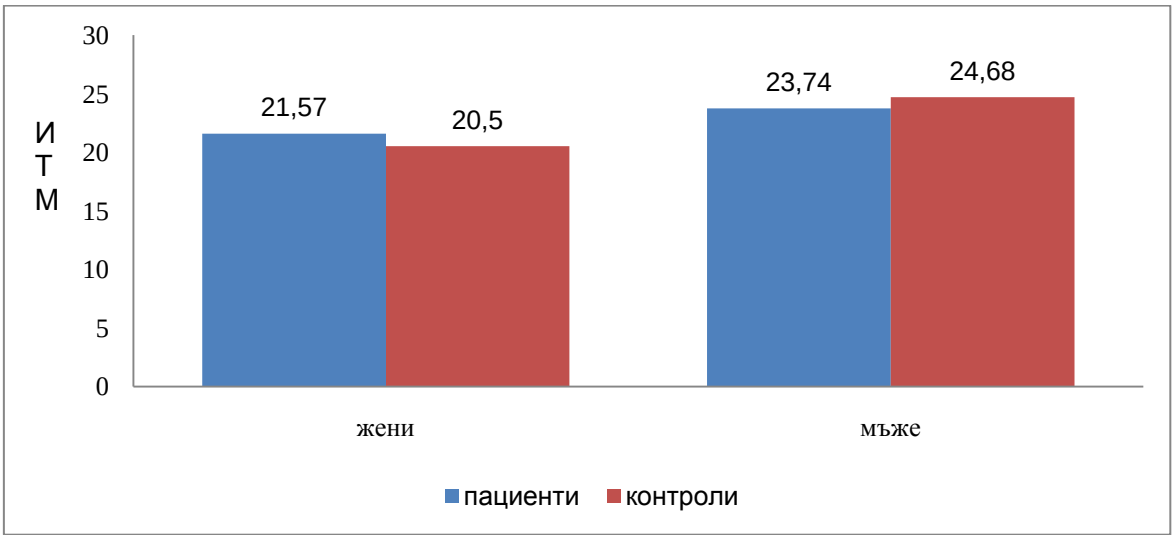


Фиг. 1. Процентно разпределение по пол на пациентите.

Според литературните данни злоупотребата и пристрастяването към психоактивни вещества са по-често срещани сред мъжкия пол. От лицата със зависимости, мъжете са два до три пъти повече спрямо жените. Отчита се тенденция към повишаване честотата на жените към зависимости, както и фактът, че жените успяват много по-трудно да се излекуват от определена зависимост. Установяват се и различни причини при мъже и жени за прибягване към опиатна употреба. При жените се отчита по-висока честота на съпътстващи психични заболявания, семейни и битови проблеми, свързани с отглеждане на деца, като най-често опиатното вещество е изписано от медицинско лице. При мъжете, като основни причини за започване на наркотични вещества, се изтъква по-голям стрес в работата и съчетана употреба на алкохол, канабис и тютюнопиушене. Високият процент пациенти от мъжки спрямо женски пол се обяснява и с факта, че мъжете преобладават като участници в метадоновите програми, обхванати от нашето проучване. Подобна дисоциация в пола се установява и при други подобни клинични проучвания. Междугруповите анализи са извършвани по пол за да бъде елиминарано влиянието на този фактор.

Контролната група лица са сходни по ИТМ и възраст с изследвания контингент ($p>0.05$) (фиг.6.), поради което, тези фактори бяха елиминирани от по-нататъшни анализи, като показатели, оказващи влияние върху между

груповите различия при сравняване на различните показатели в изследването.



Фиг. 2 Индекс на телесна маса при пациенти и контроли, жени и мъже.

Всички жени от контролната група са с редовен менструален цикъл. В пациентската група 5 от общо 26 жени (19.23%), са с нарушения в менструалния цикъл по типа на олиго-аменорея. Тези данни съвпадат и с докладваните в литературата съобщения за нарушения в менструалния цикъл, при жени на хронично лечение с опиеви агонсти, по типа на олиго-аменорея.

1.3. Лечение с метадон

Средна дневна доза метадон на всички пациенти, участващи в проучването е 9.89±4.01 мл. (респ. 98.9±40.10 мг.), 9.85±4.12 мл. за мъже и 10.09±4.10 мл. за жени. Нашите клинични данни съвпадат и с докладваните данни за средна дневна доза в България, която е 100 мг/дн [3]. Изчислената медиана на средна дневна доза метадон на всички пациенти е 100 мг, респ. 10 мл./дн. Използвайки медианата, от стойността на този показател, пациентите се разселиха в две групи: на ниска (до стойността на медианата, вкл.) и на висока доза (над медианата) метадон (табл. 4.). Не се установяват статистически значими разлики в средна дневна доза на метадон между двата пола (p>0.05). Преобладават пациентите в групата с ниска доза и при двата пола, мъже n=65 (54.62 %) и жени n=16 (61.54 %).

Табл. 1. Средна дневна доза (мл/дн) метадон и разпределение по групи мъже/жени

Група мъже	Ниска (≤10 мл/дн) 6.86±2.294 мл/дн	Висока (>10 мл/дн) 13.44±2.695 мл/дн
Брой (%)	65 (54.62%)	54 (45.38%)
Група жени	Ниска (≤10 мл/дн) 7.40±1.649 мл/дн	Висока (>10 мл/дн) 14.40±2.924 мл/дн
Брой (%)	16 (61.54%)	10 (38.46%)
Общо, брой (%)	81 (55.82%)	64 (44.18%)

Пациентите от мъжки пол от групата с ниска доза са със средна продължителност на лечение с метадон от 31.45±23.45 месеца, а тези от висока доза с продължителност на лечение от 39.31±28.10 месеца. Пациентите от женски пол от групата с ниска доза са със средна продължителност на лечение с метадон от 27.63±19.43 месеца, а тези от висока доза с продължителност на лечение от 30.80±13.06 месеца. Използвайки теста на Fisher не се установява сигнификантна връзка между пола и използваната средна дневна доза метадон (p>0.05).

Средната продължителност на лечение с метадон на всички пациенти участващи в проучването е 33.91±24.57 месеца, 35.02 ±25.85 месеца за мъже и 28.85±17.04 месеца за жени. Изчислената медиана на средната продължителност на лечение с метадон на всички пациенти е 28 месеца. Използвайки медианата, пациентите се разделиха в две групи: с краткотрайна (до стойността на медианата, вкл.) и с дълготрайна продължителност (над медианата) на лечение с метадон (табл. 5.). При пациентите от мъжки пол е по-голям броят с дълготрайна продължителност (n=65; 54.61%), спрямо тези с краткотрайна (n=54; 45.38%), докато при женски пол е се наблюдава обратното. Очаквано, не се установи статистически значима разлика (p>0.05) в групите относно доза на лечение с метадон спрямо групите с краткотрайна и дълготрайна продължителност на лечение с метадон и при двата пола. Не се установяват статистически значими разлики в продължителността на лечение с метадон между двата пола (p>0.05). Използвайки теста на Fisher не установява сигнификантна връзка между пола и продължителността на лечение с метадон (p>0.05). Продължителността на лечение с метадон е важен фактор за очакваните нежелани токсо-фармакологични ефекти, които биха могли да възникнат при продължителното лечение и детоксификация. Докладваната средна продължителност на лечение, според различни източници, варира в широки граници от 12-36 м. до 7.5 години.

Табл.2. Средна продължителност (в месеци) на лечение метадон и разпределение по групи мъже/жени

Група мъже	Краткотрайна продължителност (≤28 м.) 13.98±7.30 мес.	Дълготрайна продължителност (>28м.) 54.35±21.226 мес.
Брой (%)	57 (47.90%)	62 (52.1%)
Група жени	Краткотрайна продължителност (≤28 м.) 17.56±7.09 мес.	Дълготрайна продължителност (>28м.) 46.90±11.60 мес.
Брой (%)	16 (61.54%)	10 (38.46%)
Общо, брой (%)	73 (50.34%)	72 (49.66%)

С цел обективизиране експозицията на пациентите към метадон, изчислихме и анализирахме фактора *експозиция на метадон (Е)*. Средната стойност на Е за всички пациенти, участващи в проучването е 359.02±349.68 Е, за мъже този коефицент е 374.35±375.08, за жени - 288.85±184.45. Не се установи статистически значима разлика между мъже и жени по фактора Е (p>0.05). Изчислената медиана на фактора Е на всички пациенти е 264.

Използвайки медианата на Е, пациентите се разделиха в две групи: с ниска (до стойността на медианата, вкл.) и с висока експозиция (над медианата) на метадон (табл. 6.). При пациентите от мъжки пол е по-голям броят с ниска (n=60, 50.42%), спрямо тези с висока (n=50, 49.58%) експозиция. Подобно съотношение се наблюдава и при женски пол: с ниска експозиция - n=14 (53.85%), с висока експозиция - n=12 (46.15%). Не се установяват статистически значими разлики в индекса експозиция на метадон между двата пола (p>0.05). Използвайки теста на Fisher не се установява сигнификантна връзка между пола и експозицията на метадон (p>0.05).

Табл. 3. Средна експозиция на метадон и разпределение по групи мъже и жени.

Група мъже	Ниска експозиция (≤264) 119.20±71.85	Висока експозиция (>264) 633.83±380.96
Брой (%)	60 (50.42%)	59 (49.58%)
Група жени	Ниска експозиция (≤264) 145.44±73.90	Висока експозиция (>264) 456.17±118.45
Брой (%)	14 (53.84%)	12 (46.16%)
Общо,брой (%)	74 (51.03%)	71 (68.97%)

Пациентите бяха обследвани анамнестично за продължителността на прием на хероин, преди започването на лечението с метадон. Средната продължителност на употреба на хероин за изследваната популация лица е 6.61±4.0 години, за мъже 6.32 ±3.68 години и 7.96±5.11 години за жени. Нашите данни показват относително по-нисък период на хероинов абузус, в сравнение с литературните данни, където докладваната средна продължителност на злоупотреба с хероин варира в широки граници - 20-42 години [134]. Вероятни причини за това са по-младата възраст на включените пациенти и по-добрата организация на лечение на хероинова зависимост в България. Тъй като не се знае точната чистота на употребяваното наркотично вещество е много трудно да се изчисли експозицията на хероин, както се използва подобен похват за метадона.

1.4. Носителство на HBV, HCV и HIV

Резултатите относно честота на хепатит “B”, “C” и HIV сред изследвания контингент лица е представен в табл. 7. От всички пациенти, 5 (3.45%) са със съчетание на HBV и HCV, като всички лица са от мъжки пол. При клинично здравите лица не се регистрира заболеваемост. Средната честота на HCV и HIV сред изследваната група лица е по-ниска в сравнение с докладвани от други източници информация, където заболеваемостта от HIV е между 0.7 и 6%, а за HCV е между 60.1 и 82.3 %.

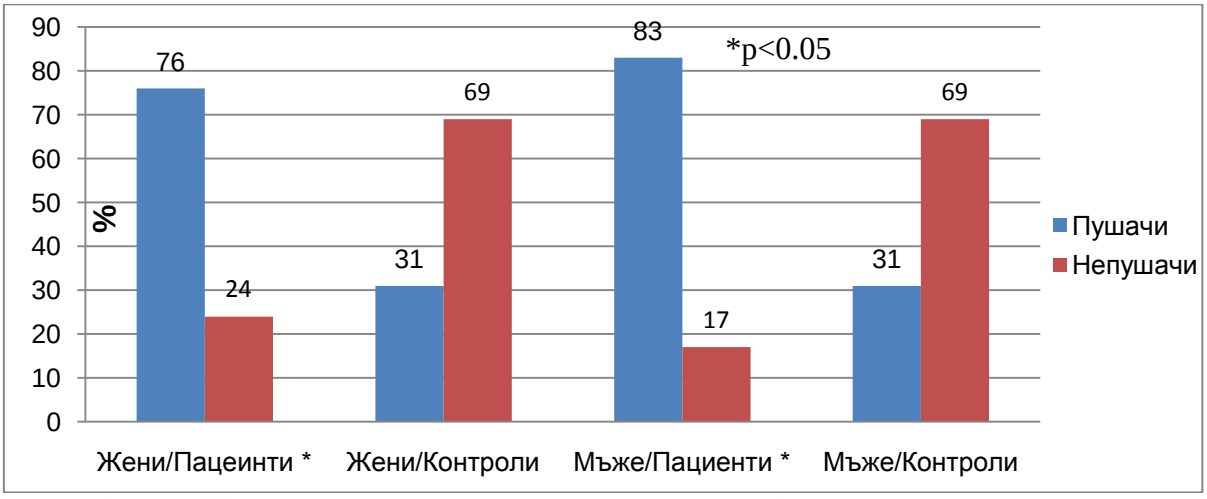
Табл. 4. Заболеваемост от хепатит „B” и хепатит „C” по пол сред изследваните пациенти.

	HBV		**HCV**		**HIV**	
Групи	HBV (+)	HBV (-)	HCV (+)	HCV (-)	HIV (+)	HIV (-)
мъже брой (%)	6 (5%)	113 (95%)	76 (63.2%)	42 (36.8%)	2 (1.5 %)	117 (98.5 %)

Жени брой (%)	3 (12%)	22 (88%)	8 (32%)	17 (68%)	1 (4%)	24 (96%)
Общо Брой (%)	**9 (6.3%)**	**135 (93.7%)**	**84 (57.9%)**	**60 (42.1%)**	**3 (2%)**	**141 (98%)**

1.5. Тютюнопушене

В изследваната популация се отчете тютюнопушенето, като общоприет рисков фактор. Установи се статистически значима разлика между пациенти и контроли, със сигнификантно по-висок процент на разпространение на тютюнопушенето сред пациенти от метадоновите програми, касаещо и при двата пола. Процентното разпределение на тютюнопушенето при пациенти и контроли по пол е представено на Фиг.7.



Фиг. 3. Процентно разпределение на пушачи/непушачи при пациенти и контроли, жени и мъже.

Установи се връзка между тютюнопушенето и наркозависимостта (x^2=37.73, p=0.04). Характерно явление е съпътстващата зависимост и към други вещества, както например високата честота на тютюнопушене и алкохолната зависимост сред таргетния контингент лица, цитирана в множество клинични проучвания.

1.6. Индекс на телесна маса

Не се установяват статистически значими разлики по отношение на ИТМ между отделните подгрупи пациенти, разпределени по доза, продължителност на лечение с метадон и индекс на експозиция на метадон, както и на последните с контролната група лица (p>0.05) (Табл. 8, 9, 10).

Табл. 5. ИТМ при отделните групи пациенти, разпределени по доза на лечение с метадон, мъже и жени

Мъже	n	$\bar{X}$ ИТМ	S_x	Жени	n	$\bar{X}$ ИТМ	S_x
Ниска	65	23.21	2.71	Ниска	16	21.90	2.71
Висока	54	24.39	4.17	Висока	10	21.02	2.28
Общо	119	23.74	3.48	Общо	26	21.57	2.55

Табл. 6. ИТМ при отделните групи пациенти, разпределени по продължителност на лечение с метадон, мъже и жени							
Мъже	n	$\bar{X}$ ИТМ	S_x	Жени	n	$\bar{X}$ ИТМ	S_x
Ниска	57	23.35	2.08	Ниска	16	21.24	2.59
Висока	62	24.10	4.38	Висока	10	22.09	2.52
Общо	119	23.74	3.48	Общо	26	21.57	2.55

Табл. 7. ИТМ при отделните групи пациенти, разпределени по индекс на експозиция на метадон, мъже и жени							
Мъже	n	$\bar{X}$ ИТМ	S_x	Жени	n	$\bar{X}$ ИТМ	S_x
Ниска	60	23.33	2.29	Ниска	14	21.71	2.64
Висока	59	24.17	4.36	Висока	12	21.41	2.54
Общо	119	23.74	3.48	Общо	26	21.57	2.55

Групирането на лицата от мъжки и женски пол - пациенти и контроли, по ИТМ според критериите на СЗО, е представено на табл.11

Табл.8. Разпределение на участниците в проучването по ИТМ				
	Пациенти		Контроли	
Разпределение по ИТМ бр. (%)	Мъже n=119	Жени n=25	Мъже n=22	Жени n=16
Поднормено (<18.5 кг/м^2)	2 (1.68%)	4 (16%)	*	1 (6.25%)
Нормално (18.5-24.9 кг/м^2)	87 (73.10%)	18 (72%)	12(54.54%)	15 (93.75%)
Наднормено (25-29.9 кг/м^2)	23 (19.33%)	3 (12 %)	9 (40.90 %)	0
Затлъстяване I ст. (30-34.9 кг/м^2)	5 (4.20%)	0	1 (4.54 %)	0
Затлъстяване II ст. (35-39.9 кг/м^2)	1 (0.84%)	0	0	0
Затлъстяване II ст. (≥40 кг/м^2)	1 (0.84%)	0	0	0

Не се установиха статистически значими разлики между пациентите, групирани по ИТМ, по изследваните фактори: средна дневна доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон, което показва, че приложението на метадон няма определено влияние върху телесното тегло.

Обобщение:

1. Участващите в проучването лица са в активна творческа възраст.
2. Мъжкият пол е с по-голяма честота сред пациентите, участващи в програми за метадоново лечение.

3. Средната дневна доза на използвания метадон и продължителността на лечение на зависимите, във включените програми, съвпада с информацията от национални и международни доклади.

4. Потвърждава се високата честота на трансмисивни инфекции, характерно за наркозависимите лица. Най-висока е честота на HCV.

5. Потвърждава се съчетанието на зависимости (тютюнопушен, зависимост към наркотици), цитирано в редица научни проучвания.

6. Факторите на метадонова употреба (доза, продължителност и експозиция) не индуцират сигнификантни промени в телесното тегло.

2. Оценка на ендокринната система и метаболизма

2.1 Нарушения в хипоталамо-хипофизо-гонадната ос, в пролактин и нивата на DHEA-S при изследваните пациенти

За оценка на функцията на ХХГ ос изследвахме LH, FSH, E2, Inh B, T, PRL. Използвахме съотношението Inh B/FSH, като по-чувствителен маркер за функционалното състояние на гонадите по отношение на сперамтогенезата, в сравнение с поотделно изследваните показатели. Аналогично съотношението T/LH е по-чувствителен показател за функционалното състояние на Лайдиговите клетки.

При 7 от пациентките не бе възможно вземнаето на кръвни проби в ранна фоликулинова фаза от менструалния цикъл При 5 от жените на лечение с метадон се установи ексцесивно високи стойности на FSH (>20 mIU/ml), като хипергонадотропен-хипогонадизъм Поради рязко отличаващите се стойности на FSH и невъзможността да се изключат аналитични неточности, тези пациенти са изключени от статистическите анализи, за да не се повлияее силно стандартното отклонение, което да затрудни интерпретациите на разликите. В случаи, че се приемат за достоверни, получените резултати показват директно токсо-фармакологично действие на метадона. При три от пациентките бе установено високи стойности на серумен пролактин (>1000 μg/L) поради, които бяха изключени от статистическата обработка на резултатите на ХХГ ос, която се извърши за 119 мъже и 11 жени пациенти.

2.1.1 Резултати при изследваните мъже

При мъжете от пациентската група установихме сигнифакантно по-високи нива на LH ($p<0.01$) спрямо контролната група, както и сигнификантно по-ниски нива на тестостерон ($p<0.05$) и съотношение T/LH ($p<0.001$). Нивата на FSH са по-високи в пациентската група спрямо контролната, но не се установи статистическа значимост ($p>0.05$). Статистически значими различия между пациенти и контроли не се установиха също така в стойностите на Inhibin B, E2 и съотносшението InhB/FSH ($p>0.05$).

По отношение нивата на DHEA-S и PRL, при пациентите се отчете значителна супресия в концентрацията на DHEA-S ($p<0.001$) и PRL ($p<0.05$) спрямо контролната група. Стойностите на изследваните хормонални показатели при пациенти и контроли са представени в табл. 12.

Табл. 9. Сравнение на хормоналните показатели на хипоталамо-хипофизарно-гонадна ос между изследваните мъже и здравите контроли

Показатели	Пациенти n=119	Контроли n=22	Значимост (p)	t
LH (IU/L)	5.67±3.16	3.68±1.46	0.004**	2.88
FSH (mIU/ml)	6.34±8.43	4.061.99	0.176	1.26
Testosterone (ng/ml)	3.99±1.97	5.11±1.56	0.02*	-2.51
Estradiol (pmol/L)	106.71±65.48	124±49.29	0.09	1.06
Inhibin B (μIU/mL)	203.80±91.93	191.74±93.00	0.57	0.56
T/LH	0.85±0.46	1.54±0.84	0.000***	-5.53
InhB/FSH	65.21±68.66	61.97±45.73	0.662	0.21
DHEAS (μg/dL)	222.33±101.03	500.14±69.82	0.000***	-11.19
Prolactin (μg/L)	156.15±83.25	215.33±101.90	0.016*	-2.50
** p <0.05; p <0.01; *** p <0.0001*				

При съмнение за тестостерон-дефицитно състояние е необходима комплексна оценка на данните от анамнезата, физикалния статус на пациента, както и евентуално от проведени анкети, даващи представа за белези на андроген-дефицитно състояние, като например ADAM (androgen deficiency in adult men) и IIEF. От хормонална гледна точка, препоръките на 5-тия Международния конгрес по сексуална медицина, проведен в Париж през 2009 год. и включващ 190 мултидисциплинарни експерта от 33 страни, и Endocrine Society (САЩ, 2010 год.) поставят граници за нисък общ тестостерон от 300 до 350 ng/dL или от 3.0 до 3.5 ng/ml, като пациентите с тестостерон по-нисък от 230 ng/dL имат нужда от провеждане на тестостерон-заместително лечение. Ако се приеме 3.5 ng/ml, като долна граница за нормално тестостероново ниво, то 57 пациента (47.9%) и само 2 здрави лица (9.1%) са с тестостерон-дефицитно състояние. При долна граница от 3 ng/ml, 40 пациента или 33.6% от пациентската група и едно здраво лице (4.5%) се асоциират с тестостерон-дефицитно състояние. В критериите за иницииране на тестостерон-заместително лечение попадат 18 лица от пациентската група (15.13%).

Участниците в проучването се разделиха на две групи според нивото на общ тестостерон: лица с нисък тестостерон (≤3.5 ng/ml, n=82) и лица с нормален тестостерон (>3.5 ng/ml, n=59). След извършване на междугрупов анализ на участниците и анализиране на факторите - средна дневна доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон, се установи, че лицата в групата с нисък тестостерон са със сигнификантно по-високи показатели за метадоновоа употреба ($p<0.05$), в сравнение с лицата в групата с нормален тестостерон (табл.13.)

Табл.10. Показатели на метадонова употреба при пациенти с нисък и нормален тестостерон.			
Показатели на	Лица с нормален	Лица с нисък	p; t

метадонова употреба	тестостерон (≥3.5 ng/ml) n=82	тестостерон (<3.5 ng/ml) n=59	
Доза мл/дн	7.45±5.64	9.51±4.32	0.02; 2.35
Месеци	25.50±26.08	35.19±27.33	0.035; 2.13
Експозиция	263.07±352.51	389.43±384.84	0.045; 2.02

Тестостероновият дефицит сред наркозависимите, провеждащи хронично лечение с метадон е състояние, което се съобщава в редица клинични проучвания. Докладваните литературни данни сочат за директен супресиращ ефект на метадона върху хипоталамуса, с резултат - потискане нивата на тестостерон. Изявата на хипогонадотропен-хипогонадизъм с потискане на тестостероновия синтез и секреция е едно от най-често докладваните ендокринни последствия от хроничната употреба на опиоиди, засягащо основно мъжете. Предполага се, че опиоидите водят до нарушения в пулсовата гонадотропинова секреция, както и че оказват влияние върху рецепторната чувствителност и отговора на предния дял на хипофизата към GnRH, като и двата механизма водят до качествени и количествени нарушения в секрецията на LH и FSH, респективно и до понижаване на тестостероновите нива.

Резултатите от нашето проучване са в подкрепа на докладваните данни за тестостеронов дефицит, но се отличават с по-вероятно директно токсо-фармакологично действие на метадона върху тестисите, с потискане на тестостероновите нива и покачване на LH. Хормоналната констелация от повишени нива на LH, нисък тестостерон и съотношение T/LH са в полза на предилекционно засягане функцията на Лайдиговите клетки. Според A. Jakubovic, метадонът оказва директен потискащ ефект върху синтеза на рибонуклеинова киселина (РНК) и протеини. Според данни от други проучвания се доказва негативно влияние върху функцията на тестисите, при лица с данни за хероинова и метадонова употреба, с потискане на тестостероновите нива и влошаване параметрите на семенната течност. Допуска се и смесен – централен и периферен, супресиращ ефект на действието на метадона. Възникването на хипогандотропен хипогонадизъм при хронична експозиция на опиоди, по механизъм на повишаване серумните нива пролактин чрез TIDA, цитирано в някои клинични проучвания, не бе потвърдено от нашето проучване.

Нашите клинични данни са в подкрепа на различни научни студии, докладващи супресиращ ефект на дълготрайната употреба на метадон върху секрецията на DHEA-S. Сред изследваната група мъже се установява и тенденция за понижаване нивата на естрадиола, въпреки че не се установиха статистически значими разлики.

При извършване на дисперсионен анализ на средните величини за показателите LH, FSH, E2, T, T/LH, InhB/FSH, DHEA-S и PRL в отделните групи пациенти, според фактора – средна дневна доза на лечение с метадон, не се установиха статистически разлики между групите с ниска и висока доза метадон ($p>0.05$). Нивата на глюкопротеина Inhibin B са сигнификантно по-ниски в групата пациенти на висока доза, спрямо пациентите на ниска доза ($p<0.05$). Сравнението на средните стойности на хормоналните показатели

на отделните групи пациенти, разпределени по доза, спрямо контролната група лица установи сигнификантни разлики в нивата на LH, T, индекса T/LH, DHEA-S и PRL (табл. 14.).

Табл.11. Статистически показатели от дисперсионния анализ на средните по фактор „доза на лечение“ между отделните групи участници

мъже показатели	контроли vs. ниска доза p; t	контроли vs. висока продължителност p; t	ниска доза vs. висока доза p; t
LH	0.05; -2.85	0.07; - 2.78	0.68; 0.41
FSH	0.53; -1.44	0.21; - 1.26	0.39; - 0.87
Testosteron e	0.02; 2.40	0.02; 2.36	0.98; 0.03
Estradiol	0.14; 1.50	0.72; 0.36	0.46; - 0.74
Inhibin B	0.18; - 1.34	0.67; 0.43	0.02; 2.43
T/LH	<0.001; 4.82	<0.001; 4.54	0.91; 0.11
InhB/FSH	0.50; - 0.68	0.49; 0.63	0.15; 1.44
DHEAS	<0.001; 8.53	<0.001; 12.50	0.12; 1.56
Prolactin	0.04; 2.07	0.03; 2.34	0.56; 0.59

Нивата на изследваните хормонални показатели в отделните групи лица, разделени според фактора средна дневна доза, е представен на табл.15.

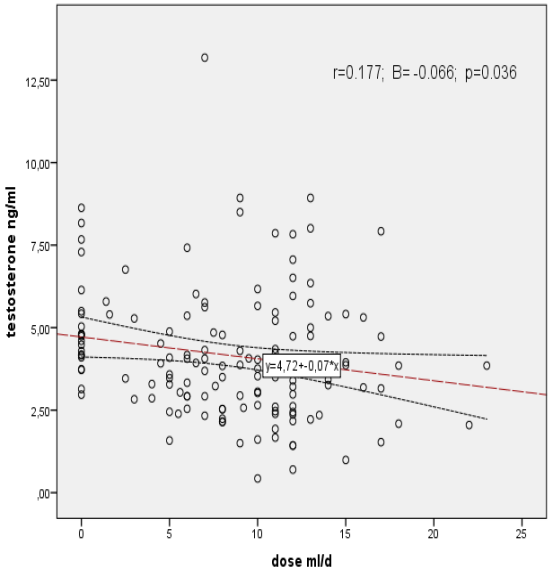
Табл**.** 12. Сравнение на хормоналните показатели на ХХГ ос, серумен пролактин и DHEA-S, при пациенти от мъжки пол, при отделните групи пациенти, разделени по фактора средна дневна **доза** (в мл./дн.) на лечение с метадон

Група мъже Показатели	Контролна група n=22	Ниска (≤10 мл/дн) 6.86±2.294 n=65	Висока (>10 мл/дн) 13.44±2.695 n=54
LH (IU/L)	3.68±1.46	5.78±3.33††	5.54±2.98‡
FSH (mIU/ml)	4.06±1.99	5.72±5.25	7.07±5.98
Testosterone (ng/ml)	5.10±1.56	3.99±1.97†	3.98±1.89‡
Estradiol (pmol/L)	124.00±49.29	102.26±52.80	115.84±86.94
Inhibin B (μIU/mL)	191.74±93.0	223.51±95.44	182.28±83.58∓
T/LH	1.53±0.86	0.86±0.45†††	0.85±0.47‡‡‡
InhB/FSH	61.97±45.73	73.98±78.31	55.46±55.12
DHEAS (μg/dL)	500.142±69.82	246.64±114.08†††	206.74±89.79‡‡‡
Prolactin (μg/L)	215.33±101.90	160.39±90.71†	145.39±61.80‡

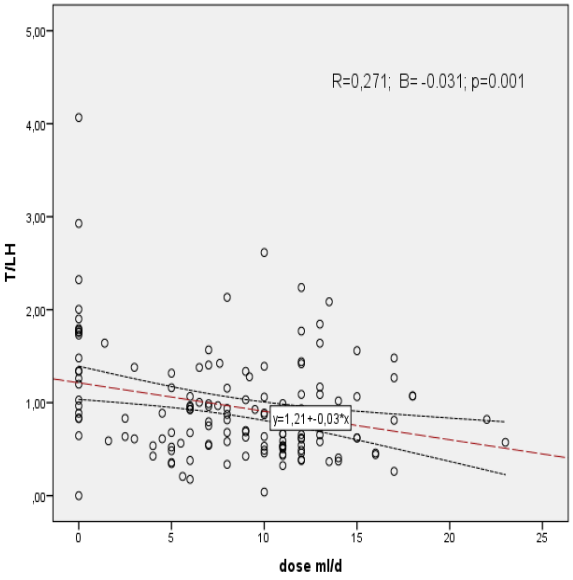
†p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 между контроли и пациенти с ниска доза
‡p<0.05, ‡‡p<0.01, ‡‡‡p<0.001 между контроли и пациенти със висока доза

T̄p<0.05, T̄T̄p<0.01, T̄T̄T̄p<0.001 между пациенти с ниска и висока доза

При извършване на линеен регресионен модел се установи отрицателна корелационна зависимост между средна дневна доза метадон с нивата на тестостерон (r=0.177, B= - 0.066, p=0.036) (фиг. 8.) и индекса T/LH (r=0.271, B= - 0.031, p=0.001) (фиг.9.).

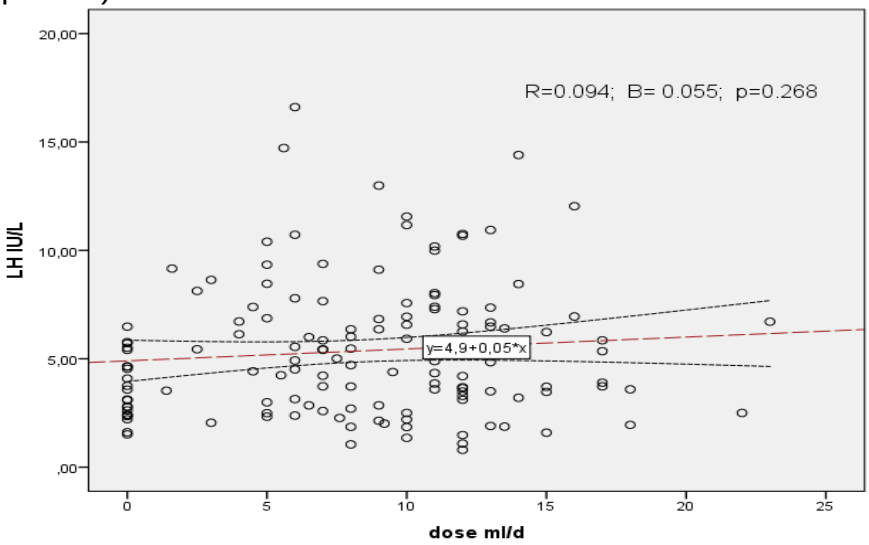


Фиг. 4. Линеен регресионен модел на средна дневна доза метадон и серумен тестостерон.



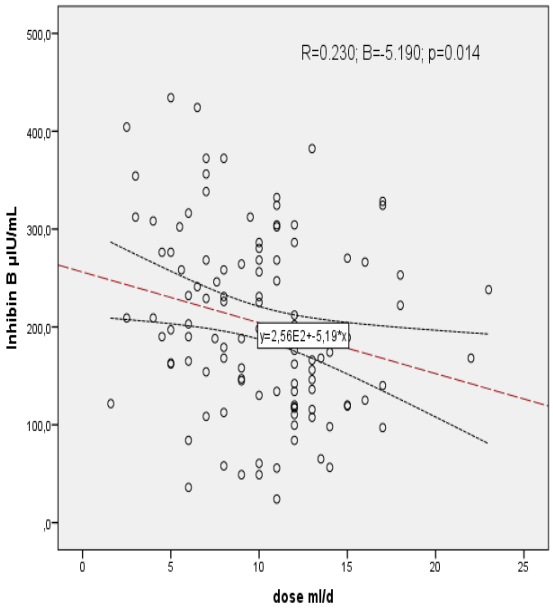
Фиг. 5. Линеен регресионен модел на средна дневна доза метадон и индекс T/LH.

Въпреки, че не се отчете статистически значимост, прави впечатление завишаване на LH при по-високи дози метадон (r=0.094, B= 0.055, p=0.268) (фиг.10.).

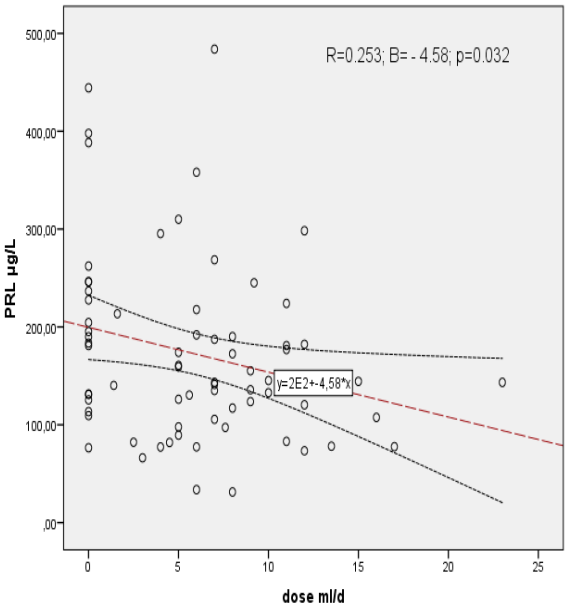


Фиг. 6. Линеен регресионен модел на средна дневна доза метадон и нивата на LH.

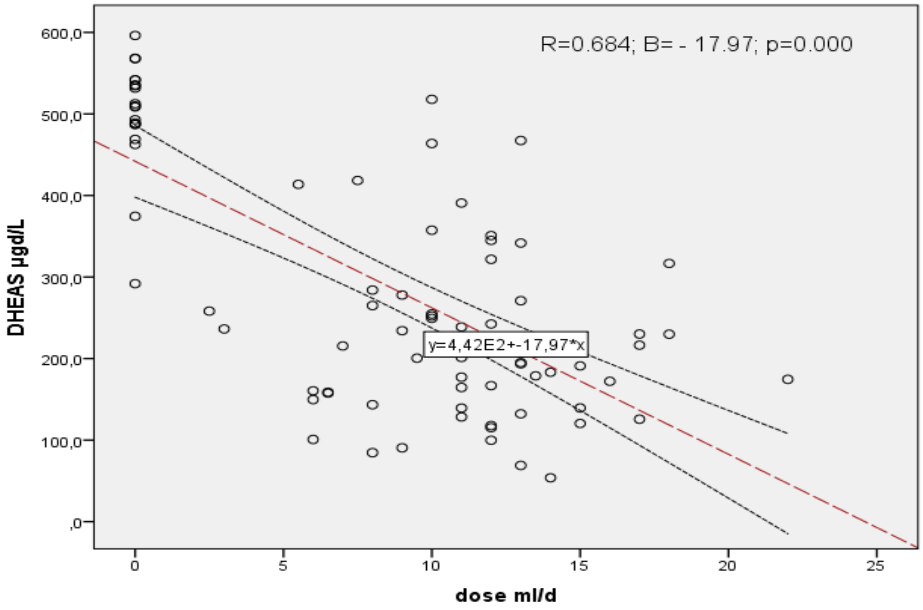
Отчете се отрицателна корелационна зависимост между средна дневна доза метадон и нива на Inh B. Линейният регресионен модел на средна дневна доза на лечение с метадон и нивата на Inhibin-B е представен на фиг.11 (r=0.230, b= - 5.190, p=0.014) Отчете се отрицателна корелационна зависимост между нивата на DHEA-S (r=0.684, b= - 17.97, p<0.001) и PRL (r=0.253, b= - 4.58, p=0.032) спрямо средната дневна доза лечение с метадон. Линейните регресионни модели са представени на фиг.12. и 13.



Фиг. 7. Линеен регресионен модел на средна дневна доза метадон и серумен Inhibin B.



Фиг. 8. Линеен регресионен модел на средна дневна доза метадон и серумен PRL.



Фиг.9. Линеен регресионен модел на средна дневна доза метадон и нива на DHEA-S

Данните за дозо-зависима супресия на тестостерона от настоящето клинично проучване са в унисон с данните от подобни проучвания. От извършения регресионен анализ става ясна отрицателната корелационна зависимост между средната дневна доза метадон и концентрацията на тестостерон. Установява се, че увеличаването на дозата с 1 мл (10 мг)/дн., при хронично лечение с метадон, с продължителност минимум 3 месеца, намалява нивата на тестостерона с 0.066 ng/ml, което означава, че при лицата на по-висока доза метадон, може да се очакват по-ниски стойности на тестостерон. Тези данни биха могли да ни дадат ясна представа за необходимостта от придържане към възможно най-ниски дози по време на лечението с метадон.

Така нареченият OPIAD (опиоид индуциран андрогенен дефицит) възниква няколко часа след приложението на опиоиди. Mendleson и сътр. докладват потискане на тестостероновото ниво с над 50% след 7 до 9 часа от приложението на 30–80 мг орален опиоид (ацетилметадол) при наркозависими. Кастратни нива на тестостерон се установяват и при няколко пациента, като тези нива се задържат средно около 24 часа, като след това, за период от 48 до 72 часа се възстановяват към нормални стойности. При нашите пациенти, кръвните проби за проведените изследвания са вземани между 1 и 3 часа след приема на метадон, когато е пик на абсорбция, но не и пик на серумната му концентрация, респ. степента на супресиращ ефект върху гонадната ос. Преходността на супресивния ефект на метадона върху ХХГ ос и възстановяването на нормални нива на гонадотропини и периферни гонадни хормони е доказана и от други автори. Woody показва, че тестостероновите нива достигат най-ниски стойности средно 5½ часа след оралното приложение на метадон. След период от 24 часа тестостеронът се връща към изходните – нормални стойности. Това може да обясни и резултатите от нашето изследване, показващи по-високи нива на LH при

пациентите на метадоново лечение. Може да се предположи, че периодът на взимане на кръвни изследвания е с най-ниски нива на метадон в кръвта, което води до своебразно освобождаване на ХХГ ос от супресиращия му ефект и покачване нивата на гонадотропните хормони. Тъй като оста е хронично и продължително супресирана, нивата на периферните хормони не могат да се възстановят мигновено до изходните стойности. За по-задълбочена оценка на тестостероновото ниво е необходимо изследване на секс-хормон свързващия глобулин и албумин, с изчисляване на свободния и бионаличния тестостерон. Уместно е изследване на ниво на метадон в кръвта, както и изследване хормоните на ХХГ ос при лица на хероин и сравняване на резултатите между лица на хероин и такива, провеждащи лечение с опиев агонист. Това е възможно да се осъществи в бъдещи разработки на екипа, които да бъдат съпоставени с данните от текущото проучване.

От проведената задълбочена литературна справка, не се откриха източници, даващи информация за влиянието на метадона върху функционалното състояние на тестисите, и по-специално върху нивата на Inhibin B. Данните от нашето проучване показват отрицателна корелационна зависимост между дозата метадон и нивата на Inhibin B, като пациентите на по-високи дози метадон са със значително по-ниски нива на Inhibin B. Ниските нива на Inibin B, който се приема за функционален маркер тестикуларна активност, са отново в подкрепа на теорията за директно токсично действие на метадона върху мъжката гонада. Inhibin B може да се използва и като маркер за директна токсична увреда на тестисите. По-високите дневни дози метадон водят до по-висока степен на супресия на нивата на Inhibin B.

В полза на тестикуларната хипофункция е тенденцията за завишаване нивата на FSH при пациентите на по-висока средна дневна доза метадон. По-високите дози метадон, потискат в по-голяма степен нивата и на DHEA-S, с което може да се предполага и директно влияние върху надбъбречната андрогенна продукция.

Дисперсионният анализ на средните в отделните групи пациенти, според фактора продължителност на лечение с метадон, не установи статистически значими различия в нивата на изследваните показатели между групите с краткотрайна и дълготрайна продължителност. При сравнение на средните стойности на отделните хормонални показатели на дефинираните групи, според фактора продължителност на лечение с метадон и контроли, се установиха сигнификантни разлики в нивата на LH, T, DHEA-S и индекса T/LH между контроли и пациенти с краткотрайна и дълготрайна продължителност на лечение ($p<0.05$). Установиха се сигнификанно по-ниски стойности на серумен PRL в групата с дълготрайна продължителност на лечение с метадон спрямо контролната група (табл. 16).

Табл.13. Статистически показатели от дисперсионния анализ на средните по фактора продължителност на лечение между отделните групи участници

мъже показатели	контроли vs. краткотрайна продължителност p; t	контроли vs. дълготрайна продължителност p; t	краткотрайна продължителност vs. дълготрайна продължителност p; t
LH	0.02; -3.14	0.01; - 2.52	0.20; 1.28

FSH	0.19; -1.32	0.13; - 1.54	0.22; 1.23
Testosterone	0.02; 2.30	0.02; 2.45	0.67; 0.42
Estradiol	0.12; 1.57	0.49; 0.69	0.54; - 0.61
Inhibin B	0.51; - 0.66	0.70; - 0.38	0.70; 0.39
T/LH	<0.001; 5.08	<0.001; 4.36	0.48; - 0.70
InhB/FSH	0.53; - 0.64	0.64; 0.46	0.17; 1.38
DHEAS	<0.001; 12.09	<0.001; 8.89	0.24; - .120
Prolactin	0.18; 1.37	0.07; 0.10	0.37; 0.89

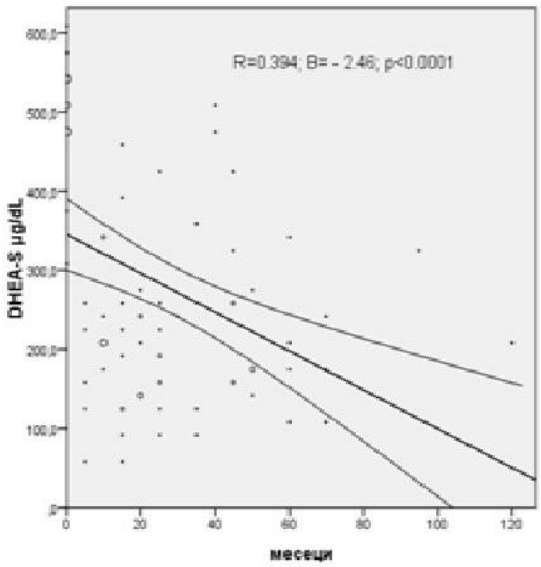
Нивата на изследваните хормонални показатели в отделните групи лица, разделени според фактора продължителност на лечение, е представен на табл.17.

Табл. 14. Сравнение на хормоналните показатели на ХХГ-ос, серумен пролактин и DHEA-S, при пациенти от мъжки пол, при отделните групи пациенти, разделени по фактора продължителност на лечение с метадон (в месеци).

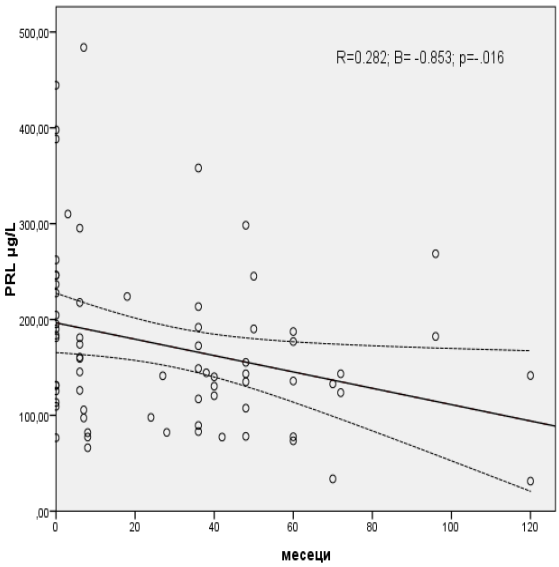
Мъже хормонални показатели	Контролна група n=22	Краткотрайна продължителност (≤28 м.) 13.98±7.30 n=57	Дълготрайна продължителност (>28м.) 54.35±21.226 n=62
LH (IU/L)	3.68±1.46	6.05±3.41††	5.31±2.90‡
FSH (mIU/ml)	4.06±1.99	7.33±11.44	5.43±3.96
Testosterone (ng/ml)	5.10±1.56	4.07±1.88†	3.91±2.06‡
Estradiol (pmol/L)	124.00±49.29	99.95±48.48	110.83±74.34
Inhibin B (μIU/mL)	191.74±93.0	207.35±93.38	200.56±91.26
T/LH	1.53±0.86	0.82±0.41†††	0.88±0.50‡‡‡
InhB/FSH	61.97±45.73	74.36±86.38	56.67±45.63
DHEAS (μg/dL)	500.142±69.82	209.91±92.03†††	240.47±112.28‡‡‡‡
Prolactin (μg/L)	215.33±101.90	169.85±103.34	148.48±70.19‡

†статистически значима разлика между контроли и пациенти с ниска доза †p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001
‡статистически значима разлика между контроли и пациенти със висока доза ‡p<0.05, ‡‡p<0.01, ‡‡‡p<0.001
T̄статистически значима разлика между пациенти с ниска и висока доза T̄p<0.05, T̄T̄p<0.01, T̄T̄T̄p<0.001

При извършване на линеен регресионен модел се установи отрицателна корелационна зависимост между средната продължителност на лечение с метадон и показателите DHEA-S (r=0.394, b= - 246, p<0.001) (фиг. 14.) и PRL (r=0.282, b= - 0.853, p<0.05) (фиг. 15.).



Фиг. 10. Линеен регресионен модел на средна продължителност на лечение с метадон и DHEA-S



Фиг. 11. Линеен регресионен модел на средна продължителност на лечение с метадон и серумен PRL

Продължителността на лечение с метадон не оказва сигнификантен негативен потискащ ефект върху функцията на хипоталамо-хипофизо-гонадната ос. Установява се по-висока степен на потискане нивата на DHEA-S, при продължителна употреба на метадон.

След дефиниране на индекса „Експозиция на метадон" и групиране според медианата се осъществи дисперсионен анализ между средните в отделните групи пациенти. Установиха се сигнификантно по-ниски нива на LH при пациенти с висока експозиция на метадон, спрямо тези с ниска ($p<0.05$). При сравнение на средните стойности на отделните хормонални показатели на дефинираните групи, според експозицията на метадон и контроли, се установиха сигнификантно по-високи нива на LH в групата с ниска експозиция, спрямо контроли ($p<0.001$). Установиха се сигнификатно по-ниски нива на T, DHEA-S и индекса T/LH при пациенти с ниска и висока експозиция на метадон спрямо контролната група ($p<0.05$) (табл.18.). Нивата на серумен PRL в групата с висока експозиция на метадон са сигнификанно по-ниски, спрямо контролната група (табл. 18).

Табл.15. Статистически показатели от дисперсионния анализ на средните по фактора екпозиция на метадон между отделните групи участници

мъже показатели	контроли vs. ниска експозиция p; t	контроли vs. висока експозиция p; t	ниска експозиция vs. висока продължителност p; t
LH	0.01; -3.54	0.07; - 2.78	0.01; 2.64
FSH	0.18; -1.36	0.21; - 1.26	0.20; 1.30
Testosteron	0.03; 2.27	0.02; 2.36	0.52; 0.65

e			
Estradiol	0.28; 1.10	0.72; 0.36	0.99; - 0.01
Inhibin B	0.32; - 0.99	0.67; 0.43	0.20; 1.29
T/LH	<0.001; 5.44	<0.001; 4.54	0.11; - 1.59
InhB/FSH	0.63; - 0.48	0.49; 0.63	0.40; 0.83
DHEAS	<0.001; 11.17	<0.001; 12.50	0.58; - 0.50
Prolactin	0.14; 0.85	0.03; 2.34	0.23; 1.22

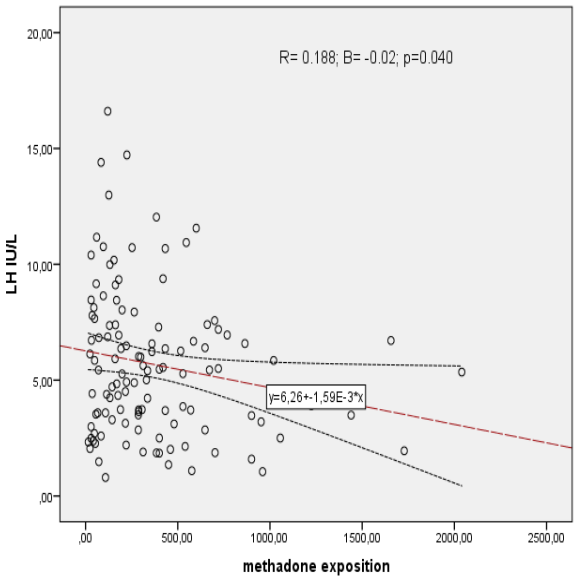
Нивата на изследваните хормонални показатели в отделните групи лица, разделени според фактора експозиция, е представен на табл.19.

Табл. 16. Сравнение на хормоналните показатели на ХХГ-ос, серумен пролактин и DHEA-S, при пациенти от мъжки пол, при отделните групи пациенти, разделени по фактора експозиция на метадон.

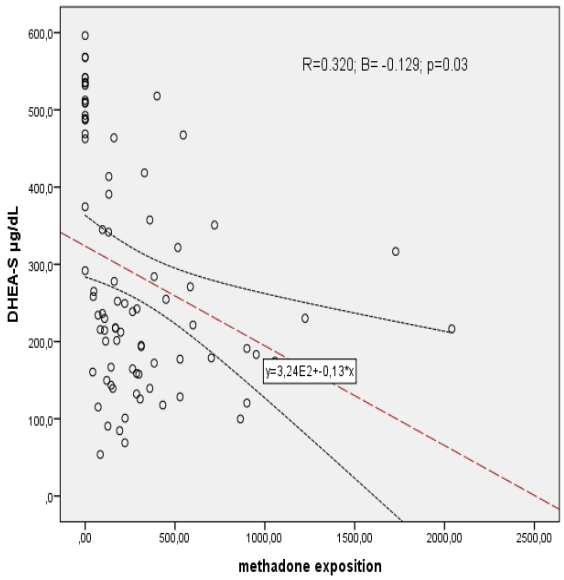
Група **Мъже** **Показатели**	Контролна група n=22	Ниска експозиция (≤264) 119.20±71.85 n=60	Висока експозиция (>264) 633.83±380.96 n=59
LH (IU/L)	3.68±1.46	6.41±3.49†††	4.92±2.61₸₸
FSH (mIU/ml)	4.06±1.99	7.33±11.17	5.33±3.97
Testosterone (ng/ml)	5.10±1.56	4.11±1.83†	3.88±2.11‡
Estradiol (pmol/L)	124.00±49.29	106.64±55.49	106.77±74.57
Inhibin B (μIU/mL)	191.74±93.0	215.05±93.46	192.76±89.84
T/LH	1.53±0.86	0.79±0.40†††	0.92±0.50‡‡‡
InhB/FSH	61.97±45.73	70.61±78.73	59.81±57.03
DHEAS (μg/dL)	500.142±69.82	215.561±97.44†††	229.53±105.84‡‡‡
Prolactin (μg/L)	215.33±101.90	170.31±99.50	142.51±62.83‡‡

†p<0.05, ††p<0.01, †††p<0.001 между контроли и пациенти с ниска доза
‡p<0.05, ‡‡p<0.01, ‡‡‡p<0.001 между контроли и пациенти със висока доза
₸p<0.05, ₸₸p<0.01, ₸₸₸p<0.001 между пациенти с ниска и висока доза

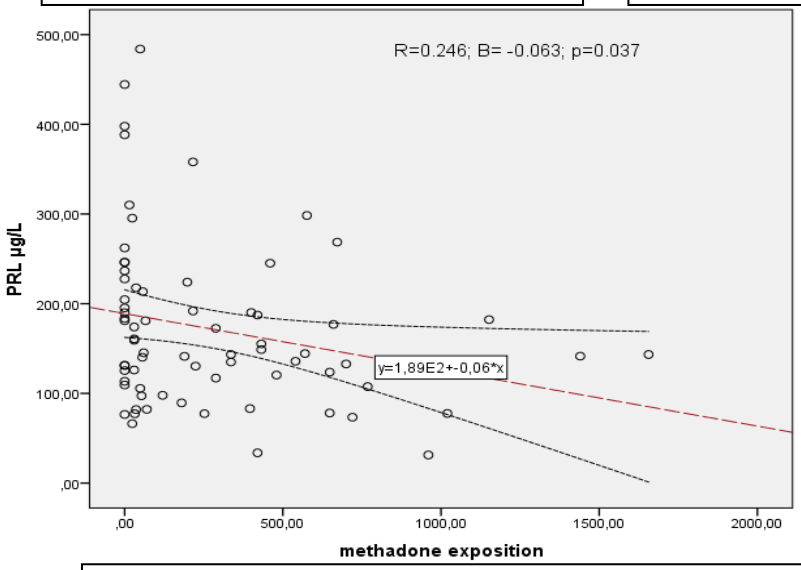
При извършване на линеен регресионен модел се отчете отрицателна зависимост между фактора експозиция на метадон и показателите LH (R=0.188, B= - 0.02, p<0.05) (фиг. 14.), DHEA-S (r=0.320, b= -0.129, p<0.05) (фиг. 15.) и PRL (r=0.246, b= -0.063, p<0.05) (фиг. 16.). Въпреки, че не се отчете сигнификантност, прави впечатление тенденцията към понижаване на тестостерона при по-високата експозиция на метадон.



Фиг. 12. Линеен регресионен модел на средна експозиция към метадон и нива на LH



Фиг. 13. Линеен регресионен модел на средна експозиция към метадон и нива на DHEA-S



Фиг. 14. Линеен регресионен модел на средна експозиция към метадон и нива на

Като събирателен фактор за влиянието на метадона, Е успява да отчете по-детайлно негативното влияние на метадоновата експозиция върху ХХГ ос. Ниската експозиция на метадон, представляваща съвкупност от ниска средна дневна доза и краткотрайна продължителност на лечение, изглежда оказва директно токсично увреждане на гонадата, с потискане нивата на тестостерон и релативно покачване стойностите на LH. По-високата експозиция на метадон, която инкорпорира и по-висока средна дневна доза с по-продължителна употреба, дава представа за друг патологичен механизъм, докладван в по-голям процент от научните проучвания, а именно централен супресиращ механизъм на метадон

поддържащото лечение. Нашите данни са в подкрепа на комбинирано токсо-фармокологично действие на метадона, като в зависимост от дозата и продължителността на лечение се проявяват различни механизми на негативно влияние върху ХХГ ос.

С цел оценка на влиянието на изследваните фактори - средна дневна доза метадон, продължителност на лечение и експозиция на метадон, както и на факторите, които биха могли да окажат влияние върху състоянието на ХХГ ос, като възраст и ИТМ, се осъществи множествена линейна регресия. Извърши се проверка за мултиколинеарност, с цел преценка какъв тип регресия е уместно да се използва. Очаквано се установи, че в корелационната матрица има коефициент по-голям от 0.7, между фактора продължителност на лечение с метадон (в месеци) и експозицията на метадон (табл.20.). Поради тази причина се проведе стъпкова, множествена линейна регресия, с включване на факторите средна дневна доза, продължителност на лечение, експозиция на метадон, ИТМ и възраст.

Табл. 17. Проверка за мултиколинеарност

		Месеци	Доза	Експозиция
Месеци	Корелационен коефициент	1.00	.27**	*.91***
	Сигнификантност	.	.003	.000
	Брой участници	119	119	119
Доза	Корелационен коефициент	.268**	1.00	.60**
	Сигнификантност	.003	.	.000
	Брой участници	119	119	119
Експозиция	Корелационен коефициент	.91**	.60**	1.00
	Сигнификантност	.000	.000	.
	Брой участници	119	119	119

***. p< 0.01*

Относно влиянието върху показателя LH, множественият регресионен анализ доказва единствено събирателния компонент - Експозиция на метадон, като фактор оказващ влияние (adjusted R, r^2=0.027, B= (-) 0.188, F=4.3, p=0.04). По отношение нивата на T, като фактори с най-силно влияние, се включват ИТМ и възрастта (табл. 21.).

Табл. 18. Модел множествена линейна регресия за тестостерон

Модел	R	R^2	Adjusted R^2	F	Sig.
1	0,21	.046	.040	6.76	.010
2	.285	.081	.068	6.10	.003

1. Предиктори: (Constant), ИТМ. B=(-)0.215

2. Предиктори: (Constant), ИТМ, възраст. ИТМ B=(-) 0.200, Възраст B=(-)0.187

При анализиране на факторите, влияещи върху нивата на Inhibin B се установява, че дозата на метадона и възрастта оказват най-силен супресиращ ефект, който е супресиращ (табл.22).

Табл. 19. Модел множествена линейна регресия за InhibinB					
Модел	R	R^2	Adjusted R^2	F	Sig.
1	.230	.053	.044	6.18	.014
2	.314	.099	.082	6,02	.003
1. Предиктори: (Constant), Доза. B=(-)0.230					
2.Предиктори: (Constant), Доза, възраст. ИТМ B=(-)0.222, Възраст B=(-)0.214					

По отношение влиянието върху съотношението T/LH, множественият регресионен анализ доказва факторите средна дневна доза на метадона и ИТМ като компоненти, оказващи негативен ефект (табл.23.).

Табл. 20. Модел множествена линейна регресия за съотношение T/LH					
Модел	R	R^2	Adjusted R^2	F	Sig.
1	.27	.074	.067	11.03	,001
2	.32	.10	.092	8.07	,000
1. Предиктори: (Constant), Доза. B=(-)0.271					
2. Предиктори: (Constant), Доза, ИТМ. ИТМ B=(-)0.272, Възраст B=(-)0.176					

Множественият линеен регресионен модел за DHEA-S доказа супресиращ ефект на фактора средна дневна доза на лечение с метадон (adjusted R^2=0.461, B= (-) 0.684, F=71.03, p=0.000), а за показателя пролактин – продължителността на лечение (adjusted R^2=0.067, B= (-) 0.282, F=6.06, p=0.016).

2.1.1 Резултати при изследваните жени

Установените от нас хормонални показатели на хипоталамо-хипофизарно-гонадна ос на лицата от женски пол не се отличават сигнификантно между пациенти и контроли (табл. 24). С гранична значимост са нивата на тестостерона, който е по-висок при пациентите*.

Табл. 21. Сравнение на хормонални показатели на хипоталамо-хипофизарно-гонадна ос при изследваните жени.			
Хормонални показатели	Пациенти n=11	Контроли n=16	Значимост (p)
LH (IU/L)	6.30±1.84	4.94±2.53	0.139
FSH (mIU/ml)	6.59±3.04	7.19±2.12	0.550
Testosterone (ng/ml)	0.81±0.71	0.44±0.16	0.052*

Estradiol (pmol/L)	205.18±159.25	192.81±103.98	0.809
Inhibin B (μIU/mL)	34.95±77.96	31.77±15.30	0.302
T/LH	0.15±0.14	0.09±0.05	0.432
InhB/FSH	5.30±12.0	5.05±1.26	0.528
DHEAS (μg/dL)	158.41±77.91	235.25±134.80	0.105
Prolactin (μg/L)	194.69±89.45	257.10±100.39	0.406

При сравняване на показателите на ХХГ ос между групите пациенти, дефинирани по факторите доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон, също не се установиха статистически значими разлики между отделните групи.

Обобщение:

Резултатите на нашето проучване потвърдиха супресивния ефект на метадон върху нивата на тестостерон при мъже, провеждащи хронично лечение. Няколко клинични проучвания сочат подобрение на общия статус и психчиеското състояние на мъже с изява на OPIAD, при което е инициирано провеждане на заместително лечение с тестостерон. Това би могло да бъде добър подход при мъже с нива на тестостерон под 230 ng/ml. Не бива да се забравя и факта, че засегнатият контингент лица са в репродуктивна възраст и приложението на екзогенен тестостерон би влошило сперматогенезата до степен на хормонална кастрация. Най-добрият подход е придържане към възможно най-ниските дневни дози метадон.

Съществува оскъдна информация в наличните литературни данни за нивата на тестостерон при жени, провеждащи лечение с метадон, което прави резултатите от настоящето проучване ценни за международната литература. Отбелязват се повишени тестостеронови нива при пациентките. Граничната сигнификантност спрямо контролната група, вероятно е поради ограничаващия фактор на нашето проучване, а именно малкият брой пациенти от женски пол. Не се отчита разлика между пациенти и контроли по отношение на основния полов хормон естрадиола. Най-вероятно яйчникът е по-резистентен на токсо-фармакологичното действие на метадона. Естрогените водят и до повишаване на свързващите белтъци в кръвта, което може да се спекулира като причина и за по-ниски нива на серумен „свободен" метадон, който да оказва супресивния си ефект. Малкият брой обхванати жени и липсата на статистически значими различия с контролната група не позволяват оформянето на категорични изводи.

От анализираните фактори на метадонова употреба се установява, че дозата е с най-силен негативен ефект върху функционалното състояние на мъжката гонада, изявяващо едновременно негативно влияние върху тестостероновата секреция и нивата на Inhibin B. По отношение на тестостероновите нива, ИТМ и възрастта са фактори, които оказват най-изразен негативен ефект. Съотношението T/LH е по-чувствителен маркер за състоянието на Лайдиговите клетки, като ИТМ отново оказва силно влияние, но тук основно място заема средната дневна доза на метадон. По отношение функцията на Сертолиевите клетки, дозата на метадона е основен супресиращ фактор с манифестно редуциране нивата на Inhibin B, при по-

високи дози. Всеки мл/дн, при продължителна употреба на метадон (повече от 3 месеца) редуцира нивата на Inhibin B с 2.2 μIU/mL. Показателят експозиция на метадон обединява патофизиологичните ефекти на супресия, като чрез него ясно личи и централния супресиращ ефект на метадон върху ХХГ ос.

Изводи:

1. Хроничното лечение с метадон при мъже оказва директен токсичен ефект върху гонадите, водещо до понижаване на тестостероновите нива и покачване нивата на LH.
2. ИТМ и възрастта са факторите, оказващи най-силно влияние върху нивата на тестостерон при мъжа.
3. По-високите дози на метадон имат негативен ефект върху функционалното състояние на тестисите, изявяващо се с понижаване нивата на Inhibin B.
4. Средната дневна доза на лечение с метадон е с най-силен негативен ефект върху нивата на Inhibin B, следван от фактора възраст.
5. По-високите стойности на индекса на експозиция на метадон водят до понижаване нивата на LH. Установява се, че този фактор е с най-силен супресивен ефект върху нивата на LH.
6. Дозата на лечение с метадон и ИТМ са основните фактори, оказващи влияние върху съотношението T/LH, който е чувствителен показател за Лайдиговата функция.
7. При лицата с тестостерон-дефицитно състояние се наблюдават по-високи абсолютни стойности на всеки от анализираните фактори, асоциирани с употребата на метадон, са в по-високи стойности
8. Установяват се полово дефинирани различия в токсичния ефект на метадона, като женският пол изглежда по-резистентен на токсо-фармакологичното влияние от хроничното лечение с метадон.

2.2 Показатели от стероиден профил

По линия на подписано научно сътрудничество между Лабораторията за допингов контрол към Антидопинговия център при Министерство на младежта и спорта и МУ-Пловдив, бяха изследвани общо 25 уринни проби (22 мъже и 3 жени) за компоненти на стероиден профил. Средните стойности на всеки един стероиден показател за мъже и жени подложени на хронично лечение с метадон са представени на табл. 25 и табл. 26.

Табл. 22 Показатели от стероиден профил на мъже на лечение с метадон

Стероиден показател	n	Minimum	Maximum	$\bar{X}$	S^x
Testosterone ng/ml	22	8	210	48,92	48,39
Estrogen ng/ml	22	8	97	35,25	21,46
Androsterone ng/ml	22	319	12144	2587,66	2514,33
Etiocholanolone ng/ml	22	527	11243	2991,42	2489,410
Dihydrotestosterone ng/ml	22	8	71	24,59	17,142
DHEA ng/ml	22	21	211	82,89	52,120
5alfa 17-OH diol ng/ml	22	21	261	78,44	59,982

5alfa Androstane-3alfa,17beta-diol ng/ml	22	16	415	122,58	122,173
5beta Androstane-3alfa,17beta-diol ng/ml	22	134	1121	557,23	287,623
5alfa Androstane-3beta,17beta-diol ng/ml	22	93	314	152,54	57,366
Доза мл/дн	22	5	18	11,44	3,766
Продължителност на лечение в месеци	22	6	120	35,86	28,42
ИТМ	22	18,93	26,37	22,80	2,17
Възраст в години	22	28	40	33,41	2,92

Табл. 23 Показатели от стероиден профил на жени на лечение с метадон

Стероиден показател	n	Minimum	Maximum	$\bar{X}$	S^x
Testosterone ng/ml	3	4	53	20,01	28,256
Estrogen ng/ml	3	20	31	26,54	5,544
Androsterone ng/ml	3	545	1993	1268,96	1023,261
Etiocholanolone ng/ml	3	451	3484	1521,87	1701,326
Dihydrotestosterone ng/ml	3	9	20	14,70	5,492
DHEA ng/ml	3	11	114	53,17	54,098
5alfa 17-OH diol ng/ml	3	14	66	32,40	29,254
5alfa Androstane-3alfa,17beta-diol ng/ml	3	36	203	119,75	117,924
5beta Androstane-3alfa,17beta-diol ng/ml	3	186	286	236,10	70,979
5alfa Androstane-3beta,17beta-diol ng/ml	3	-	-	-	-
Доза мл/дн	3	7	12	8,67	2,887
Продължителност на лечение в месеци	3	18	69	43,00	25,515
ИТМ	3	19,57	25,28	22,2733	2,86706
Възраст в години	3	23	31	27,67	4,163

На базата на статистическа информация предоставена от Антидопинговия център се изведоха следните изводи:

1. На по-младите пациенти им е по-лесно да усвояват и съответно реагират по-бързо на метадоновата терапия.

2. За хората с по -висок ИТМ е необходимо да се прилага по-голямо количество метадон.

По-задълбочен статистически анализ би могъл да се извърши след изработване на референтни стойности за българска популация на стероидните прекурсори. Резултатите от нашето изследване на стероиден профил, сред лица на хронично лечение с метадон, може бъде база за провеждане на бъдещи по-задъболчени и фокусирани изследвания относно отклоненията възникващи в стероидогенезата и хипоталамо-хипофизо-надбъбречнокоровата функция при лица подложение на хронична експозиция на опиоиди.

2.3. Хормонална и имунологична оценка на щитовидната жлеза

При изследване на хипоталамо-хипофизо-тиреодната ос при 9 пациента (6 мъже и 3 жени) се установи първичен хипотиреоидизъм и те бяха изключени от анализа, тъй като нямаше на разположение медицинска документация, която да обективизира наличието на предходно и/или настоящо лечение. Тази находка е в подкрепа на първична увреда на щитовидната функция.

Данните за хормонална оценка на тиреоидната функция бяха обединени при мъже и жени пациенти. Установихме статистически значими разлики по-ниски нива на TSH, кореспондиращи с по-висок fT4 при пациентите спрямо здравите контроли (табл.27).

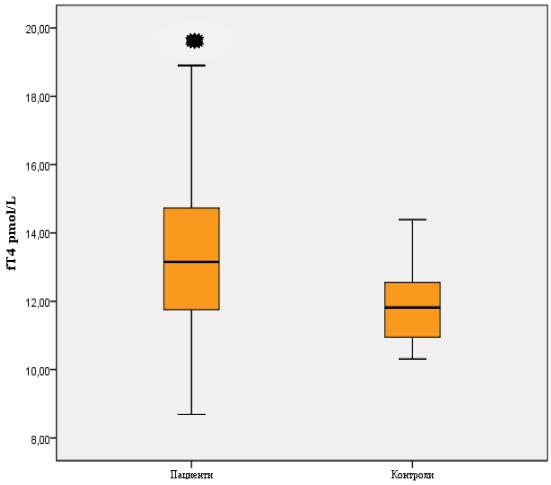
Табл. 24. Сравнение на хормонални показатели на щитовидната жлеза между пациенти и контроли, общо мъже и жени.

Показатели	Пациенти n=136	Контроли n=38	Значимост (p)
TSH (mIU/L)	1.72±1.05	1.96±0.85	0.035*
fT4 (pmol/L)	13.45±2.63	11.80±1.39	0.000***
fT3 (pmol/L)	5.38±0.81	4.95±1.25	0.563

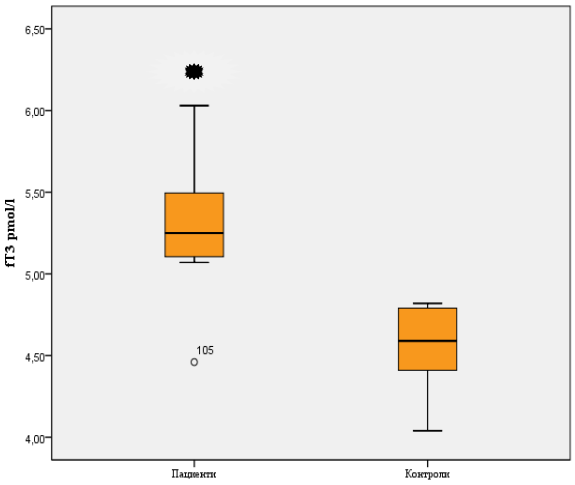
** p контроли <0.05; *** p <0.001*

При сравнението между пациенти и контроли от мъжки пол се установихме статистически значими по-високи нива на fT4 при пациентите (13.35 ± 2.12 pmol/l), спрямо контролите (11.79 ± 0.97 pmol/l) p=0.001 (фиг.17.). Не се установиха сигнификантни разлики в нивата на TSH и fT3.

При сравнителния анализ между пациенти и контроли - жени се установихме статистически доловима разлика в нивата на fT3 (5.31 ± 0.43 pmol/l за пациенти v.s. 4.53 ± 0.32 pmol/l за контроли, p=0.003) (фиг.18.).



Фиг.15. Нива на fT4 при пациенти и контроли от мъжки пол.

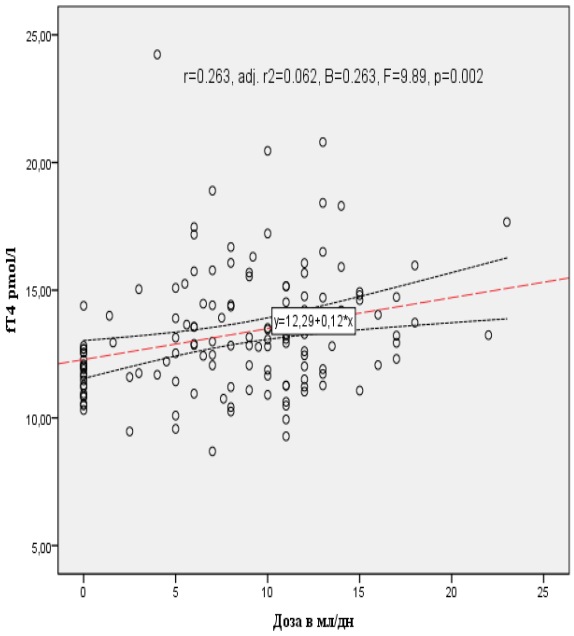


Фиг.16. Нива на fT3 при пациенти и контроли от женски пол.

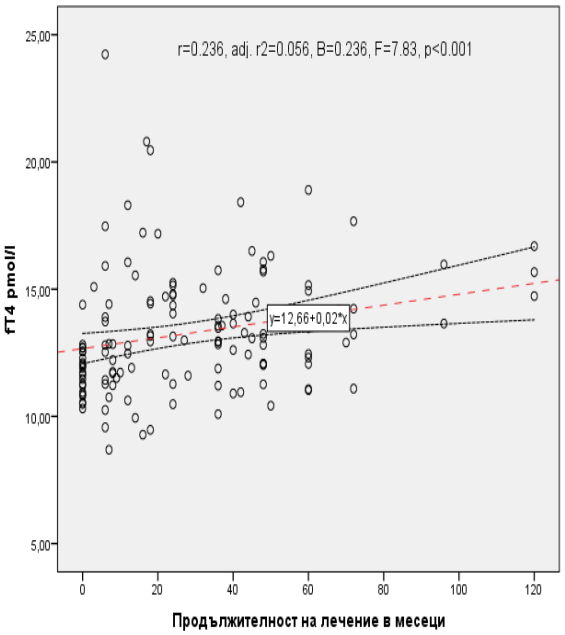
Не се установи статистическа значимост между нивата на TSH и fT4 при пациенти и контроли от женски пол.

Не се установиха статистически значими разлики в нивата на TSH, fT4 и fT3 между групите пациенти дефинирани според факторите доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон.

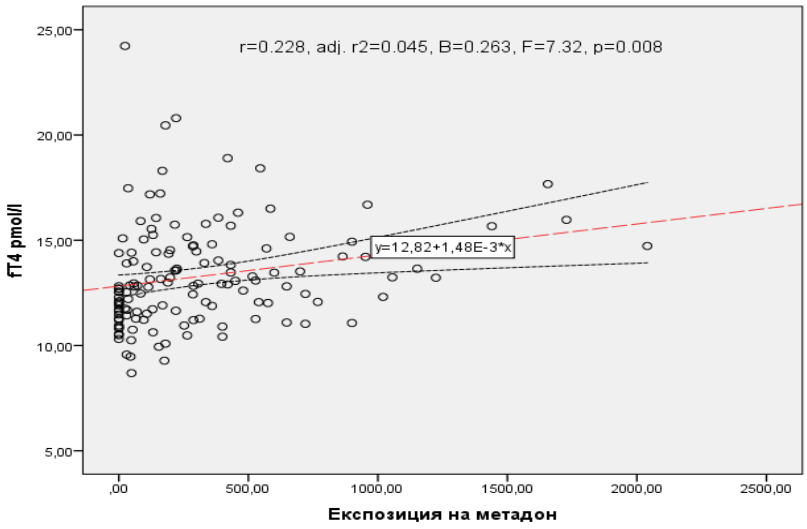
При извършване на линеен регресионен модел се наблюдава положителна зависимост между нивата на fT4 с факторите доза на лечение с метадон, продължителност на лечение и експозиция на метадон (фиг.19, 20, 21).



Фиг. 17. Линеен регресионен модел на средно дневна доза и нива на fT4



Фиг. 18. Линеен регресионен модел на продължителност на лечение с метадон и нива на fT4



Фиг. 19. Линеен регресионен модел на експозиция на метадон и нива на fT4.

При извършване на многофакторен, стъпков регресионен анализ се установи, че с най-голямо влияние върху нивата на fT4 оказва дозата на лечение с метадон (r=0.263, adjusted r^2=0.062, b= 0.263, f=9.9, p=0.002). Въпреки, че се отчита статистическа значимост между факторите на експозиция на метадон и нивата на тиреоидните хормони, влиянието което оказва употребата на метадон е сравнително ниско. 6.2% от вариациите на fT4 и тенденциите за покачване, при изследвания контингент лица, се обясняват от дозата на метадона

Не се установиха корелационни зависимости между нивата на TSH и fT3 с изследваните фактори за метадонова експозиция. При пациентите, не се установиха статистически значими разлики в стойностите на изследваните тиреоидни хормони между мъже и жени. Не установихме статитистически значими разлики в нивата на тиреоидните хормони между лицата с нисък и нормален тестостерон.

С цел оценка на имунологичния статус на щитовидната жлеза на участниците в проучването, чрез хемилуминисцентен имунохимичен анализ бяха изследвани серумните нива на анти-тиреопероксидазни (TpoAb) и анти-тиреоглобулинови антитела (TgAb). За положителни стойности, съгласно референтните стойности на кита се приемаха TpoAb >9 IU/ml и TgAb >4 IU/ml. От пациентската група петима пациенти бяха с положителни TpoAb, от които трима мъже (5.66%) и две жени (18.8%). TgAb позитивираха при един мъж (1.89%) и една жена (9.09%), респ.; положителни стойности и на двете антитела се устантовиха при един мъж и една жена от пациентската група. В контролната група един мъж (4.54%) и две жени (7.69%) бяха с положителни TpoAb. С положителни TgAb е единствено един мъж, при който респективно са положителни и двете анти-тиреоидни антитела. Не се установиха статистически значими разлики в показателите за автоимунно ангажиране на щитовидната жлеза между пациенти и контроли, и за двата пола. Честота на положителни анти-тиреоидни антитела при клинично-здрава популация лица според редица научни студии варира между 2.86 и 12.5% за мъже и 7.86 и 15.36% за жени, което съвпада с данните от настоящето проучване. От направената литературна справка, не се установиха източници, докладващи повишена имуногенност на щитовидната жлеза при пациенти на хронично лечение с метадон.

Резултатите от нашето клинично проучване съвпадат отчасти с данни от подобни проучвания. Според някои автори, както наблюдаваме и ние, метадонът е причина за еутиреоидна хипертироксинемия. От друга страна, започването на лечение с него на наркозависими използващи хероин, води до корекция на високите нива на общ тироксин. Ефектът от повишаването на общия Т4 по време на лечение с метадон се обяснява с това, че се завишава концентрацията на тироксин-свързващия белтък. Този механизъм не, обаче, може да обясни данните от нашето проучване, показващи сигнификантно по-високи нива на свободните Т4 и Т3. Пациентите с еутиреоидна хипертироксинемиа, най-често не изявяват никаква клинична картина. При установяване на подобна хормонална констелация е необходимо извършване на разширен диференциално-диагностичен процес. Употребата на някои вещества може да доведе до изява на еутиреоидна хипертироксинемия, от които: орални контрацептиви, амиодарон, пропранолол, хепарин, перфеназин, клофибрат, литии, хероин.

Анамнестичните данни за хронична чернодробна недостатъчност, HIV или малигнен процес, също трябва да бъдат взети под внимание. Тъй като в нашето проучване се установяват високи нива на свободния тироксин, механизмът по който може да бъде обяснено явлението е с изява на процес, инхибиращ свързването на T4 към TBG. Подобен процес се индуцира от прилагането на хепарин подкожно. Този процес се осъществява чрез стимулирането на липопротеин липазата от хепарина, в резултат на което се повишава нивото на свободните мастни киселини, а те от своя страна инхибират свързването на T4 към TBG. Изолираната хипертироксинемия, при употреба на пропранолол, възниква на базата на блокиране на извънтиреоидната конверсия на T4 в T3 [50]. До момента, точният механизъм на метадон-иднуцираната хипертироксинемия, с повишаване нивата на fT3 и fT4, не е напълно изяснен.

Нашите клинични данни, както и всички данни от направената литературна справка доказват, че експозицията на метадон води до директен токсичен ефект върху щитовидната жлеза, като по-високите дози метадон, водят до по-изразено повишаване на нивата на свободен T4. Сумарно, не се установява клинически значимо нарушение във функцията на щитовидната жлеза, както и промени в имуногенността ѝ. Може да се спекулира инициален процес на деструкция с освобождаване на по-голямо кличество тиреоидни хормони в циркулацията. Друг възможен механизъм е повлияване активността на дейонидазите. Данните са първоначални, представляват интерес за по-нататъшно целенасочено проспективно проучване. В достъпната литература няма категорични данни за естеството на увреда на щитовидната жлеза при хронично лечение с метадон.

И З В О Д И:

1. Хроничното лечение с метадон води до лекостепенно повишаване на нивата на fT4 при мъже и fT3 при жени с намаляване нивата на TSH.
2. Дозата на лечение с метадон има най-силно изразен ефект върху функционалното състояние на щитовидната жлеза, най-вероятно по типа на деструкция.
3. Употребата на метадон не влияе върху имуногенността на щитовидната жлеза.

2.4. Оценка на метаболитните показатели – кръвна захар и ИРИ на гладно, липиден профил

При сравнителен анализ на средните стойности на изследваните метаболитни показатели, между пациенти и контроли, от мъжки пол, се установихме статистически значими разлики в нивата на глюкоза. При всички останали показатели, не се установиха статистически значими разлики (табл.28).

Табл. 25. Сравнение на метаболитни показатели между пациенти и контроли от мъжки пол

Показатели	Пациенти n=35	Контроли n=18	Значимост (p), t
Кръвна захар (mmol/l)	5.29±0.61	4.93±0.40	0.026*, t=0.25

IRI (μIU/mL)	8.75±5.06	8.38±5.12	0.81
HOMA - IR	2.07±1.22	1.82±1.08	0.47
Chol (mmol/l)	5.03±1.50	4.92±0.59	0.80
TG (mmol/l)	1.41±0.93	1.41±0.90	0.99
HDL-chol (mmol/l)	1.32±0.44	1.44±0.55	0.41
LDL-chol (mmol/l)	3.06±1.20	2.84±0.74	0.50
AIP	-0.312±0.32	-0.064±0.34	0.83
Cri I	4.02±1.43	3.84±1.33	.68
Cri II	2.46±1.15	2.31±1.16	0.67
** p <0.05*			

Въпреки, че не се установиха статистически значими разлики при останалите метаболитни показатели, прави впечатление тенденцията към по-високи нива на IRI, HOMA - IR, холестерол, LDL-холестерол и индексите на атерогенен риск при пациентската група (табл.26).

Извършихме междугрупов анализ на пациентите, по факторите доза на метадон, продължителност на лечение, експозиция на метадон. Между пациентите на ниска и висока доза метадон, се установи статистически значима разлика в IRI и HOMA – IR. Пациентите на висока доза се представиха със сигнификантно по-високи нива на IRI и HOMA – IR в сравнение с пациентите на ниска доза (табл.29).

Табл. 26. Сравнение на метаболитни показатели между пациенти на ниска и висока доза метадон, мъже

Показатели	Пациенти на ниска доза n=23	Пациенти на висока доза n=12	Значимост (p)
Кръвна захар (mmol/l)	5.22±0.64	5.44±0.54	0.309
IRI (μIU/mL)	7.21±3.49	11.70±6.34	0.01*; t=-2.71
HOMA - IR	1.67±0.81	2.84±1.52	0.005**; t=-2.99
Chol (mmol/l)	5.0±1.56	5.10±1.47	0.854
TG (mmol/l)	1.32±0.88	1.59±1.04	0.434
HDL-chol (mmol/l)	1.41±0.48	1.12±0.24	0.07
LDL-chol (mmol/l)	2.98±1.21	3.24±1.23	0.552
** p <0.05,** p <0.01*			

Пациентите на висока средна дневна доза метадон (>10 мл., респ. >100 мг/дн) са с HOMA-IR >2.5, което показва развитие на инсулинова резистентност при този контингент лица. 6 пациента или общо 50% от групата на лицата с висока средна дневна доза метадон са с инсулин на гладно > 15 μIU/ml, което също е критерий в полза на състояние на инсулинова резистентност с компенсаторна хиперинсулинемия. Този факт

предполага негативен токсо-фармакологичен ефект на метадона върху въглехидратния метаболизъм.

Установените въглехидратни нарушения са предизвикателството за извършване на по-задълбочена оценка на въглехидратния метаболизъм в бъдещи научни проучвания. Най-точни методи за оценка на инсулиновата чувствителност са еугликемичната инсулинова клamп-техника и модифицираният минимален модел по Bergman след интравенозно глюкозно обременяване. Тези две техники са трудно приложими в ежедневната практика, особено сред изследвания контингент лица, изискват сложна апаратура и обучен персонал. Добра алтернатива за оценка на нарушенията във въглехидратния метаболизъм е провеждането на орален глюкозо-толерантен тест с проследяване на инсулина в хода на теста. Предвид естеството на таргетния контингент пациенти в нашето проучване не беше релизируемо провеждането на ОГТТ. За оценка на инсулиновата резистентност използвахме HOMA-индекс.

В нашето клинично проучване не се установиха статистически значими зависимости между ИТМ, тиреоидна функция и влошените показатели на инсулинова чувствителност, вероятно поради факта, че изследваният контингент лица са сходни по ИТМ и са в еутиреоидно състояние.

Между пациентите с краткотрайна и дълготрайна продължителност на лечение, както и между пациентите с ниска и висока експозиция на метадон, не се установихме статистически значими разлики в нивата на изследваните метаболитни показатели. Между показателите за атерогенен риск не съществуват статистически значими разлики между отделните групи пациенти, дефинирани по факторите доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон.

Показателят кръвна захар е в отрицателна сигнификантна зависимост с тестостерона (r=-0.334, p=0.014) и TSH (r=-0.298, p=0.032) и в положителна корелационна зависимост с общия холестерол (r= 0.297, p=0.036), LDL-холестерола (r=0.344, p=0.014), DHEA-S (r=0.673, p=0.006) и дозата на лечение с метадон (r= 0.290, p=0.035). При изграждане на множествена стъпкова регресия, DHEA-S показва с най-силна положителна корелация с кръвната захар (adj. r^2=0.415, f=9.50, b=0.681, p=0.01).

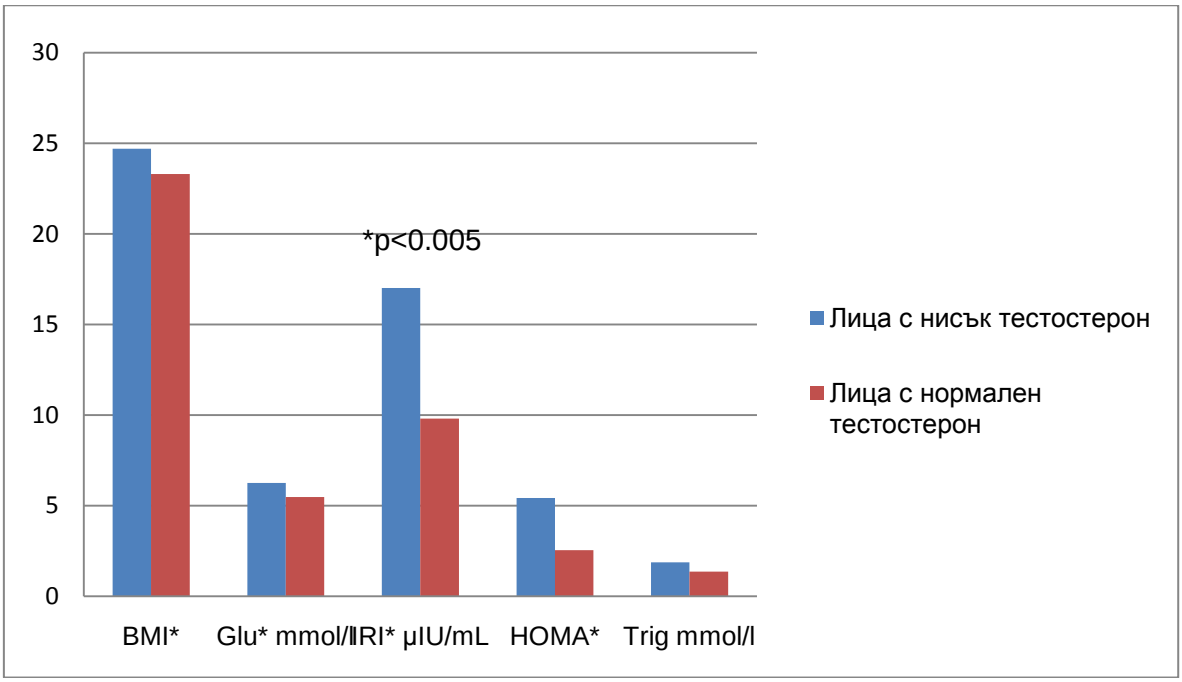
Наблюдава се очакваната положителна корелация на показателите IRI и HOMA-IR с триглицеридите (r= 0.311, p=0.028 и r=0.332, p=0.019, респ.), ИТМ (r=0.396, p=0.003 и r=0.40, p=0.003, респ.) и показателите за атерогенен риск AIP (r= 0.389, p=0.005 и r=0.368, p=0.009, респ.) и CriI (r= 0.333, p=0.018 и r= 0.323, p=0.022, респ.). IRI и HOMA-IR са в отрицателна корелационна зависимост с HDL-холестерола (r= -0.366, p=0.009 и r= -0.287, p=0.043, респ.). Влошените показатели за инсулинова чувствителност водят до тенденция към покачване на ИТМ и влошаване на липидния метаболизъм при пациентите от метадоновите програми по същите механизми, както в общата популация.

Очаквано, общият холестерол корелира положително с кръвната захар (вж. по-горе), триглицеридите (r=0.422, p=0.002), LDL-холестерола (r= 0.873, p=0.0001) и факторите за атерогенен риск Cri I (r=0.522, p=0.0001) и Cri II (r=0.5244, p=0.0001). Интересни са установените сигнификантни отрицателни корелации между общия холестерол и тестостерон (r=-0.282, p=0.047) и общия холестерол и fT4 (r=-0.347, p=0.015). При изграждане на множествен регресионен линеен модел, включваю всички антропометрични и

хормонални показатели, най-силно влияние върху показателя общ холестерол оказват fT4 и тестостерон (табл.30.).

Табл. 27. Множествена линейна регресия за общ холестерол					
Модел	R	R^2	Adjusted R^2	F	Sig.
1	,526	,276	,260	16,78	<0,0001
2	,641	,410	,383	14,97	<0,0001
1. Предиктори: (Constant), fT4. B=(-)0.526					
2. Предиктори: (Constant), fT4, тестостерон. fT4 B=(-)0.487; Testosterone B=(-)0.368					

Анализирахме влиянието на тестостероновите концентрации върху показателите на метаболизма, като установихме статистически значими разлики в показателите ИТМ, кръвна захар, ИРИ на гладно, HOMA-IR и триглицериди между лица с ниски и нормални тестостеронови нива (p<0.005) (фиг.22.).



Фиг.20. Метаболитни показатели при лица с нисък и нормален тестостерон

Тестостерон-дефицитното състояние се асоциира с множество негативни метаболитни ефекти. Редица проучвания посочват отрицателна корелационна връзка между нивата на тестостерона и кръвна захар на гладно, независимо от възрастта, затлъстяването и разпределението на мастната тъкан. Установена е и връзка между тестостероновия дефицит и захарния диабет. Мъже със захарен диабет имат статистически значимо по-ниски нива на тестостерон в сравнение с контроли на еднаква възраст и ИТМ. Няколко клинични проучвания сочат ниските нива на тестостерон, като предсказващо състояние за развитие на диабет при мъже. Други две студии доказват положителна корелационна връзка между нивата на тестостерон и чувствителността към инсулин, както при здрави мъже, така и при диабетици. Установена е асоциация между нивата на тестостерон при мъжа и контрола и давността на ЗД. Посочва се и, че мъжете с тестостерон под 25-тия

персентил са с четири пъти по-висок риск от развитие на ЗД в сравнение с лицата над 25-тия персентил. Нашите данни са потвърдителни по отношение на тестостерон-дефицитното състояние и негативното му влияние върху глюкозния и липидния метаболизъм са в унисон с данните от други проучвания. Хроничното лечение с метадон, само по себе си се асоциира с развитие на тестостерон-дефицитно състояние, което има редица негативни ефекти по отношение на въглехидратния и липиден метаболизъм.

При сравнителен анализ на средните стойности на изследваните метаболитни показатели, между пациенти и контроли от женски пол, се установи статистически значима разлика в нивата на триглицеридите и индексите за атерогенен риск AIP и CriI. При всички останали показатели, не се установиха статистически значими разлики (табл.31.).

Табл. 28. Сравнение на метаболитни показатели между пациенти и контроли, жени

Показатели	Пациенти n=10	Контроли n=14	Значимост (p), t
Кръвна захар (mmol/l)	4.75±1.08	4.80±0.41	0.875
IRI (μIU/mL)	6.65±2.64	5.51±2.47	0.290
HOMA – IR	1.39±0.63	1.19±0.59	0.431
Chol (mmol/l)	4.89±0.89	4.45±0.52	0.166
TG (mmol/l)	1.49±0.81	0.72±0.22	0.002**; t=3.41
HDL-chol (mmol/l)	1.24±0.32	1.43±0.29	0.148
LDL-chol (mmol/l)	2.96±0.87	2.72±0.46	0.393
AIP	0.03±0.31	-0.31±0.18	0.003**; t=3.40
Cri I	4.15±1.31	3.23±0.65	0.032*; t=2.29
Cri II	2.53±1.03	1.98±0.56	0.431
** p <0.05, ** p <0.01*			

При междугрупов анализ на пациентите от женски пол, по факторите доза на метадон и експозиция на метадон, не установихме статистически значими разлики в нивата на изследваните метаболитни показатели. По фактора продължителност на лечение с метадон се установява, че жените с дълготрайна са с по-високи нива на триглицериди, спрямо тези с краткотрайна продължителност на лечение с метадон (2.08±0.72 vs. 0.89±0.28, p=0.021; t=-2.78). Очаквано, показателят за атерогенен риск, AIP е сигнификантно по-висок при пациентите с дълготрайна продължителност, спрямо пациентите с краткотрайна продължителност на лечение [0.272±0.21 vs. (-) 0.21±0.14, p=0.06; t=-3.53]. При женски пол основните метаболитни нарушения вследствие хроничната експозиция на метадон, се изявяват с нарушения в липидния метаболизъм.

Не се установиха статистически значими разлики в нивата на изследваните метаболитни показатели между мъже и жени, както в пациентската, така и в контролната група.

Съществуват разнопосочни данни в литературата описващи влиянието на метадона върху глюкозния метаболизъм. Проучванията извършвани върху животински модели и хора, изследващи влиянието на опиоидите върху глюкозния метаболизъм са разнопосочни. Интратекалното приложение на морфин води до дозо-зависимо понижаване на кръвната захар, като специфичността на опиоидното действие е доказано чрез антагонизиране с налтрексон. Howard и сътр. посочват, че мъже на хронично лечение с метадон имат шест пъти по-голям шанс да бъдат диагностицирани за захарен диабет в сравнение със здрави контроли. Повишен риск за изява на диабет се съобщава и при жени. Същевременно в тези проучвания се посочва, че не се установява зависимост между употребата на метадон и наличие на инсулинова резистентност. В нашето проучване се установяват високи нива на инсулин на гладно, респ. по-високи стойности на HOMA-индекс в групата пациенти провеждащи лечение с висока средна дневна доза метадон (>10 мл., респ. 100 мг/дн).

В проучване на Fareed и сътр. се посочва, че 25 % от пациентите на лечение с метадон страдат и от захарен диабет, което е много по-висок процент от общата популация – 9.6 %. Резултатите от нашето проучване също сочат повишени стойности на кръвна захар на гладно при пациенти от мъжки пол и повишени нива на триглицериди при пациенти от женски пол сравнени със здрави контроли. Механизмът на влошаване на глюкозния метаболизъм при хронично лечение с метадон не е напълно изяснен. Отклоненията в метаболитните показатели може да се дължат на дълготрайната употреба на хероин преди започване на лечението и съпътстващите инфекции от интравенозното му приложение. В проучване на Ghodse се сочи повишен риск от развитие на захарен диабет при наркозависими, в следствие инсулинова резистентност. Ceriello и сътр. посочват влошен глюкозен толеранс и хипергликемичен ефект от приложението на морфин, което се показва с повишаване на гликирания хемоглобин при тези лица. Тази авторска студия предполагат, че влошаването на въглехидратния метаболизъм вероятно се дължи на модификация на инсулиновата секреция от панкреаса. Sadava и сътр. смятат, че инсулиновата резистентност при пациенти на хронично лечение с метадон се дължи на редукцията на два гликолитични ензима в черния дроб хексокиназа и фосфофруктокиназа-1.

Нашите клинични данни не могат да дадат дефинитивен извод по отношение на механизмите на развитите на хипергликемично състояние и инсулинова резистентност, но служат за основа на бъдещи целенасочени проспективни проучвания за изясняване на нарушенията във въглехидратния и ли липидния метаболизъм. Може да се спекулира за наличие на директен ефект върху инсулиновата чувствителнот, аграviран от хипогонадно състояние.

И З В О Д И:

1. Хроничното лечение с метадон води до покачване на кръвната захар на гладно при пациенти от мъжки пол.
2. Пациенти на лечение с по-висока доза метадон са с повишени нива на ИРИ на гладно и влошен HOMA-индекс, като по-високата доза на метадон се асоциира и с покачване на кръвната захар на гладно.

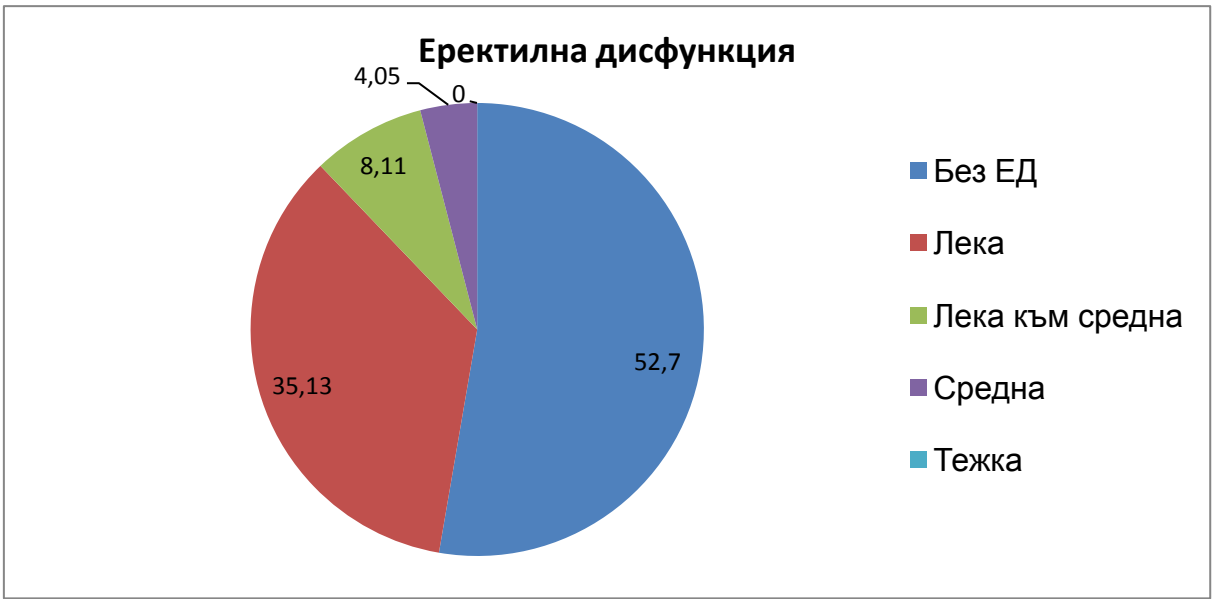
3. Метадон индуцираното тестостерон-дефицитното състояние при мъже се асоциира с по-изразени промени в метаболитните показатели: ИТМ, глюкоза и ИРИ на гладно, респ. HOMA-индекс и триглицериди.
4. Хроничното лечение с метадон при жени води до влошаване предимно на липидния профил с покачване на триглицеридите.

3. Оценка на еректилната функция

Анкетна форма, оценяваща еректилната функция - IIEF попълниха общо 96 мъже, от тях 74 пациенти и 22 здрави контроли. Пет от изследваните пациенти дадоха силно занижени резултати поради липса на постоянен полов партньор за периода, засягащ проучването, поради което бяха изключени от обработката. Резултатите са представени на фиг. 23. Средната цифрова оценка по отделните компоненти на анкетата е както следва: за пациенти EF 23.88±4.98; OF 8.07±2.09; SD 7.17±1.61; IS 10.09±3.08; OS 7.19±1.93 и за контроли EF 29.27±0.77; OF 9.14±1.36; SD 9.05±0.95; IS 13.05±1.62; OS 9.26±87;

Установява се статистически значима разлика при всички компоненти от анкетата между пациенти и контроли ($p<0.001$). Според оценъчната скала на анкетата, средната стойност на компонента EF на изследваните пациенти отговаря на еректилна дисфункция - лека степен.

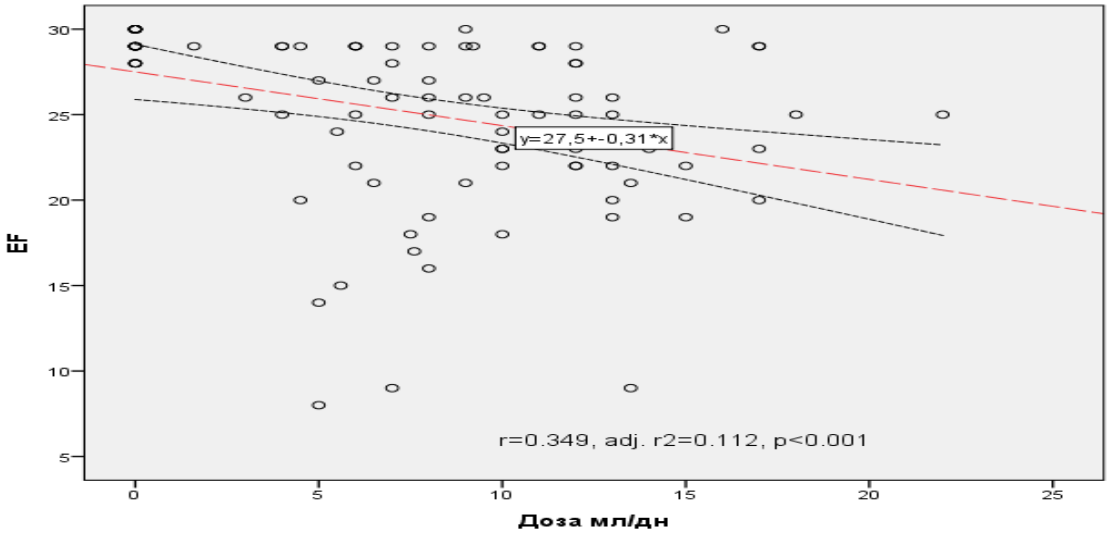
Участниците в проучването бхяа разделени според резултата от компонента EF на анкетата на следните групи: без еректилна дисфункция, лека ЕД, лека към средна ЕД, средна ЕД, тежка ЕД. Всички мъже, които не провеждат лечение са с в групата без ЕД. Разпределението на пациенти по групите дефиниране според ЕД е представено на фиг.24.



Фиг.21. Степени на еректилна дисфункиця при пациенти на хронично лечение с метадон.

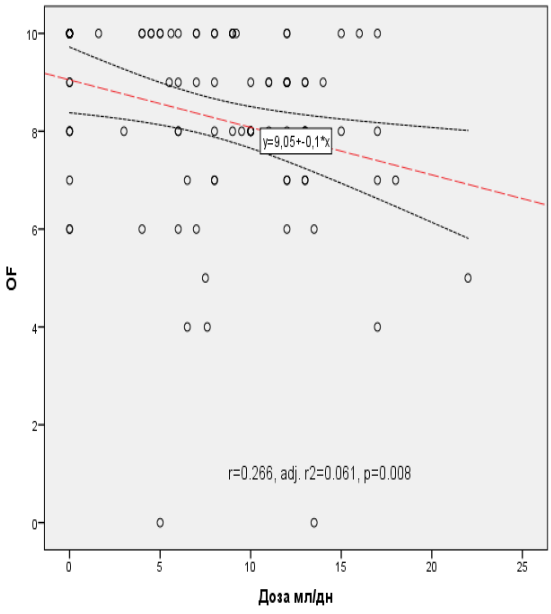
Използвайки теста на Kruskal-Wallis не се установиха статистически значими разлики в нивата на ИТМ, възраст и тестостерон между отделните групи лица, дефинирани по компонента EF.

При изследването на зависимостите между *компонента EF* и факторите на експозиция на метадон се изяви линеен регресионен модел единствено със средната дневна доза на лечение с метадон (фиг. 25.), като се отчете отрицателна корелационна зависимост между средна дневна доза метадон и резултат от компонента EF. Не се установиха зависимости между останалите фактори – продължителност на лечение и експозиция на метадон, с компонента EF.

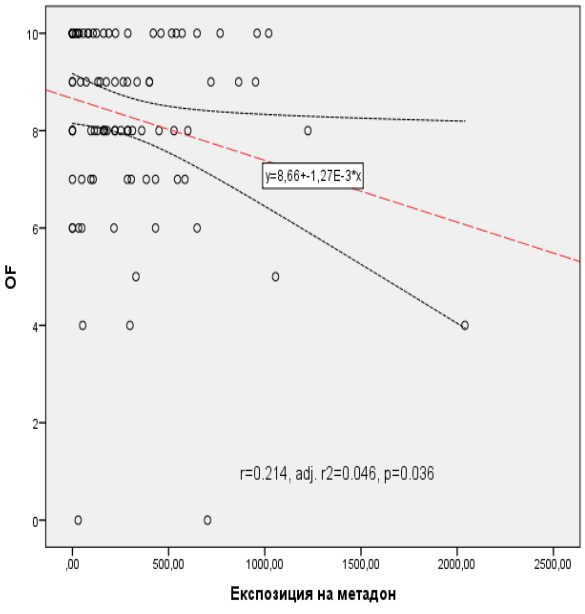


Фиг. 22. Линеен регресионен модел на компонента EF и средна дневна доза на метадон.

За компонента *оргазмена функция (OF)*, съществуват отрицателни корелационни зависимости с факторите средна дневна доза и експозиция на метадон (фиг.26, 27). Факторът средна дневна доза на метадон е със значително по-силно въздействие върху компонента OF (r=0.266, adj. r^2=0.061, b= (-) 0.266, f=7.228, p=0.008), спрямо фактора експозиция на метадон (r=0.214, adj. r^2=0.046, b= (-) 0.214, f=4.54, p=0.036).



Фиг. 23. Линеен регресионен модел на компонента OF и средна дневна доза метадон.



Фиг. 24. Линеен регресионен модел на компонента OF и експозицията на метадон.

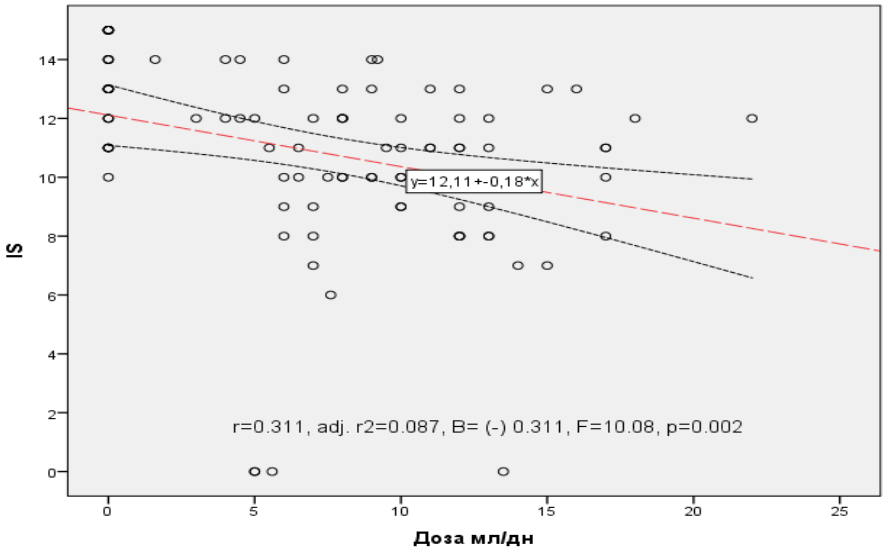
За компонента *сексуално желание (SD)* се установяват отрицателни корелационни зависимости и с трите обследвани фактора: доза на лечение с метадон (r=0.484, adj. r^2=0.226, B=(-)0.484, F=28.78, p=<0.001), продължителност на лечението (r=0.279, adj. r^2=0.068, B=(-)0.279, F=7.92, p=0.006) и експозицията на метадон (r=0.308, adj. r^2=0.085, B=(-)0.308, F=9.68, p=0.002), както и с кръвната захар на гладно (r=0.292, adj. r^2=0.065, B=(-)0.292, F=4.28, p=0.044). При изграждане на множествен линеен стъпков регресионен модел факторът, който е с най-силно влияние е *дозата на лечение с метадон* (табл.32.).

Табл. 29. Модел множествена линейна регресия за SD

Модел	r	r^2	Adjusted r^2	f	Sig.
1	.448	.201	.183	11.54	.001

1. Предиктори: (Constant), Доза метадон (в месеци). B=(-)0.448

При анализиране на компонента от анкетата – *удовлетворение от сексуалния акт (IS)*, се установява отрицателна сигнификантна зависимост единствено с фактора *доза на лечение с метадон* (r=0.311, adj. r^2=0.087, B=(-)0.311, F=10.08, p=0.002) (фиг.28.)



Фиг.28. Линеен регресионен модел на компонента IS и средна дневна доза метадон.

За компонента *общо удовлетворение (OS)*, се установяват отрицателни сигнификантни зависимости с дозата на метадон (r=0.308, adj. r^2=0.086, B=(-)0.308, f=9.88, p=0.002), LH (r=0.254, adj. r^2=0.055, B=(-)0.254, f=6.49, p=0.012), холестерола (r=0.34, adj. r^2=0.095, B=(-)0.340, f=5.5, p=0.024) и LDL-холестерола (r=0.327, adj. r^2=0.085, B=(-)0.327, f=5.02, p=0.03). При изграждане на множествен линеен стъпков регресионен модел факторите с най-силно влияние, които се включват в модела, са LH и общият холестерол (табл.33).

Табл. 30. Множествена линейна регресия за OS

Модел	r	r^2	adjusted r^2	f	Sig.
1	,361	,131	,109	6,16	0,017
2	,496	,246	,208	6,53	0,004
1. Предиктори: (Constant), LH. B=(-)0.361					
2. Предиктори: (Constant), LH, холестерол. LH B=(-)0.361; Холестерол B=(-)0.340					

Лечението на наркозависимите лица с метадон е доказало своята ефективност в редуцирането на престъпността, трансмисивно предаваните инфекции, подобряване качеството на живот. Наред с положителните ефекти, поддържащата метадонова терапия има и негативни странични ефекти, най-силно изразен от които е сексуалната дисфунцкия, които често водят до самоволно преустановяване на провежданото лечение. Съществуват няколко хипотези за взаимовръзката между употребата на метадон и изявата на сексуална дисфункция. Една от най-популярните е невроендокринологичният ефект, който упражнява метадона върху TIDA система и ХХГ ос. Хроничната стимулация на μ-опиоидните рецептори от метадона води до компрометиране на допаминовия супресиращ контрол върху секрецията на пролактина и последващ ефект върху сексуалната функция. Високи нива на серумен пролактин водят до потискане на GnRH или промяна в неговата пулсативна синхронизация, което води до промяна в пулсативността на гонадотропините и занижаване нивата на половите хормони, основно тестостерона. Мъжете с нисък тестостерон изявяват и нисък сексуален интерес. В нашето изследване не установихме завишени нива на серумен пролактин, дори обратното, наблюдаваме сигнификантно по-ниски нива на пролактинемия при пациентската група, вероятно поради дисрегулация в TIDA системата. Сексуалната активност служи като естествено удовлетворение, наслада и положителна емоция при хора и животни. Сексуалното поведение е съвкупност от стимулиращи и потискащи механизми в мозъка. Съществуват множество механизми на стимулация в мозъка, включващи множество невротрансмитери, като допаминът е най-добре проучван във времето в научните изследвания. Едно от първите доказателства е подобряването на сексуалното поведение и повишаване на либидото при пациенти на лечение за болест на Паркинсон с L-dopa (3, 4-dihydroxy-l-phenylalanine) – прекурсор на допамина. Именно дисфункцията на TIDA система, предизвикана от хроничното влияние на метадона и промяната в пулсативността на GnRH може да бъде един от възможните патофизиологични механизми за възникване на секуална дисфункция, дори без абсолютно покачване нивата на серумния пролактин.

При извършените корелационни анализи не установихме взаимовръзки между компонентите от анкетата за оценка на еректилната функция и нивото на тестостерон. Основните фактори, които оказват влияние са характеристиките на употреба на метадон – средна дневна доза, продължителност на лечение и събирателният фактор експозиция на метадон. Това красноречиво показва, че сексуалното поведение и желание не се влияят единствено от биологичните фактори като ниво на гонадни хормони и пролактин. Психогенната компонента и социалната подкрепа могат да окажат силно влияние върху сексуалното желание и поведение. При наркозависимите лица се съчетават множество негативни социално-битови

фактори, които очевидно оказват потискащ ефект върху сексуалната функция на този контингент лица. Въпреки, че сексуалната дисфункция не е животозастрашаващо явление, тя не бива да се пренебрегва, тъй като може да доведе до отказ от придържане към терапията, промяна в социалния живот и качеството на живот на пациентите, провеждащи заместително лечение с метадон. При изграждане на мултидисциплинарен екип от специалисти, в това число и психолози, нарушенията в сексуалната функция е необходимо е да се вземат под внимание като сериозен съпътстващ фактор, оказващ влияние върху цялостното лечение на наркозависмите лица. Диагностицирането на сексуална дисфункция и бъдещето й лечение при мъже, лекувани с опиеви агонисти, би спомогнало за подобряване качеството им на живот и оптимизиране на резултатите от детоксифициращото лечение.

И З В О Д И:

1. Пациентите, провеждащи хронично лечение с метадон се представят с влошени показатели на еректилната функция, спрямо контролната група клинично здрави мъже на същата възраст.

2. Според оценъчната система на проведената анкета IIIEF, наркозависимите лица в настоящето клинично проучване са средно с лека степен на еректилна дисфункция.

3. От анализираните фактори средната дневна доза на лечение с метадон оказва най-силно негативно влияние върху всички показатели на еректилна функция. За компонентите– еректилна функция (EF) и удовлетворение от сексуалния акт (IS), се явява единственият повлияващ фактор. Средната дневна доза метадон оказва най-силно негативно влияние върху показателите за оценката на оргазмената функция (OF) и сексуалното желание (SD).

4. Продължителността на лечение и експозицията на метадон имат по-слаб негативен ефект върху еректилната функция.

5. Негативно влияние върху показателя общо удовлетворение (OS) оказват нивата на общия холестерол и LH, където основният негативно влияещ фактор е също средната дневна доза на лечение с метадон.

4. Оценка качеството на живот

Анкетата за оценка на качеството на живот, SF 36 v.2, бе попълнена от общо 100 участника, от които 76 пациенти на хронично метадон-поддържащо лечение (66 мъже и 10 жени) и 24 клинично здрави лица (19 мъже и 5 жени), служещи като контролна група. Анализиран е факторът пол, както и оценено влиянието му, чрез сравнения между пациенти и контроли, по пол. Вътрегруповият анализ в пациентската група по факторите: доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон е извършен по отделно за мъжки и за женски пол, след което резултатите са сравнени.

При сравняването на отделните компоненти от анкетата, между пациенти и контроли мъже се отчетоха статистически значими разлики по всички компоненти (табл.34).

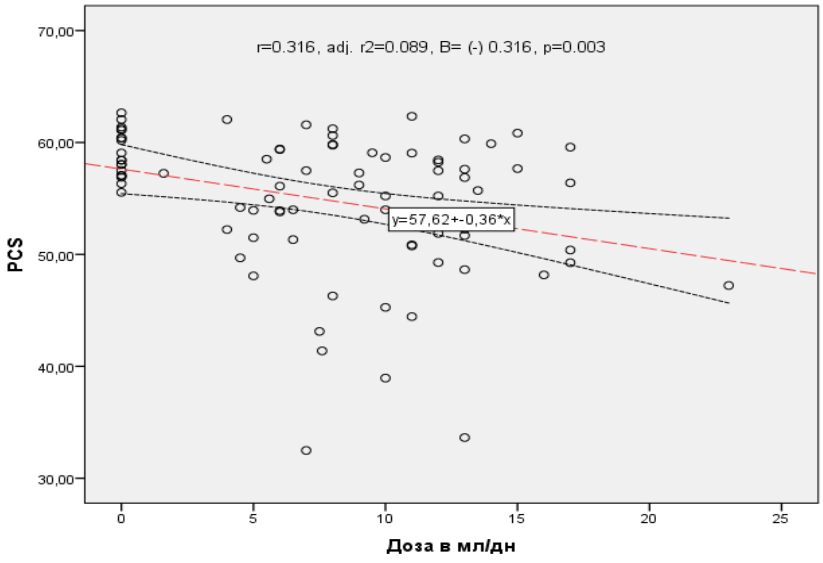
Табл.31. Оценка качеството на живот при пациенти и контроли от мъжки пол.

Показател на анкетата	Група	n	$\bar{X}$	S^x	Значимост p; t

PF	**Пациенти**	**66**	**89.23**	**11.32**	**0.000***
	Контроли	19	100	0	**t= - 3.286**
RP	**Пациенти**	**66**	**83.43**	**22.67**	**0.017***
	Контроли	19	96.38	9.16	**t= - 2.43**
BP	**Пациенти**	**66**	**74.77**	**27.09**	**0.026***
	Контроли	19	89.26	11.22	**t= - 2.27**
GH	**Пациенти**	**66**	**62.30**	**19.82**	**0.000***
	Контроли	19	87.63	10.40	**t= - 5.35**
VT	**Пациенти**	**66**	**56.73**	**21.04**	**0.000***
	Контроли	19	76.44	16.77	**t= - 3.80**
SF	**Пациенти**	**66**	**78.79**	**25.19**	**0.026***
	Контроли	19	92.76	16.83	**t= -2.27**
RE	**Пациенти**	**66**	**80.05**	**25.52**	**0.014***
	Контроли	19	95.18	11.89	**t= -2.50**
MH	**Пациенти**	**66**	**64.09**	**18.56**	**0.001****
	Контроли	19	79.74	13.79	**t= - 3.41**
PCS	**Пациенти**	**66**	**53.70**	**6.42**	**0.001****
	Контроли	19	59.04	2.09	**t= - 3.60**
MCS	**Пациенти**	**66**	**45.21**	**10.74**	**0.005****
	Контроли	19	52.96	7.99	**t= - 2.92**
*(p<0.05), **(p<0.01), ***(p<0.001)*					

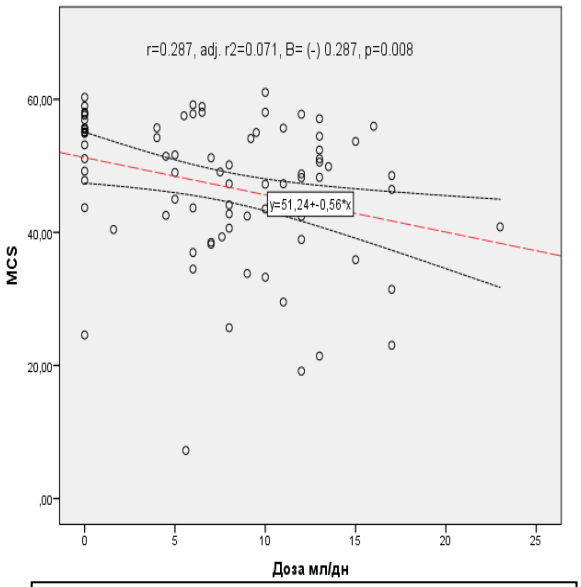
При извършване на междугрупов анализ в пациентската група по факторите: средна дневна доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон, не се установихме статистически значими разлики между отделните подгрупи, дефинирани по горе споменатите фактори.

Като сборни компоненти, даващи комплексна оценка за психическото и физическото здраве, се анализираха PCS (обобщен показател за физическите компоненти) и MCS (обобщен показател за менталните компоненти) и взаимовръзките им с обследваните фактори за излагане на метадоново действие. Отчете се отрицателна сигнификантна зависимост между компонента PCS и фактора средна дневна доза на метадон (фиг.29.).

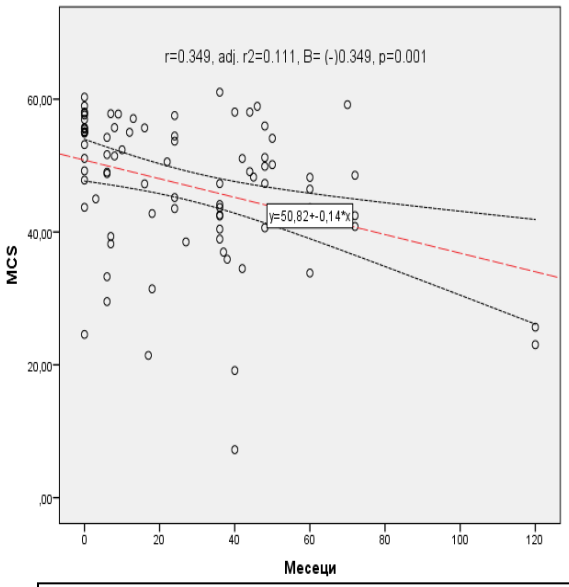


Фиг.26. Линеен регресионен модел на показателя PCS и средна дневна доза на метадон.

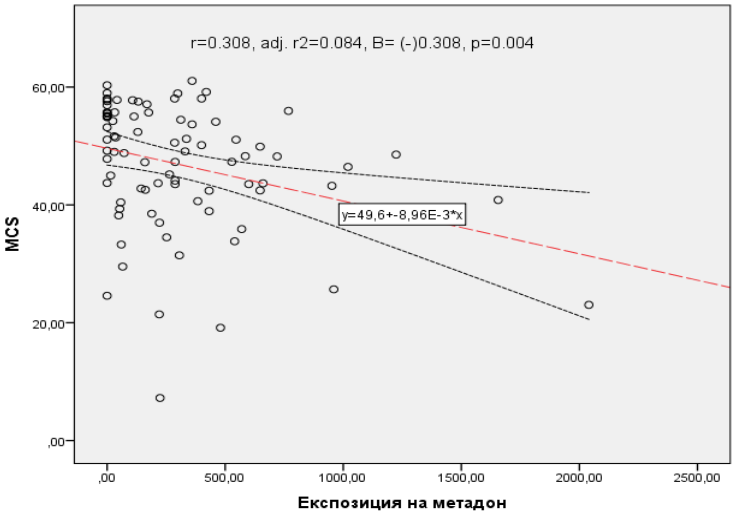
За компонента MCS, даващ обобщена оценка за менталното състояние на анкетирания, линейният регресионен модел установи отрицателна статистически значима зависимост и с трите изследвани фактора – доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон (фиг.30, 31, 32).



Фиг. 27. Линеен регресионен модел на MCS и средна дневна доза на метадон.



Фиг. 28. Линеен регресионен модел на MCS и продължителността на лечение с метадон.



Фиг. 29. Линеен регресионен модел на MCS и фактора експозиция на метадон.

При множествения регресионен анализ факторът продължителност на лечение с метадон се оказва с най-силно влияние върху показателя MCS.

Табл. 32. Модел множествена линейна регресия за MCS

Модел	r	r^2	adjusted r^2	f	Sig.
1	.349	.122	.111	11.53	.001
1. Предиктори: (Constant), Продължителност на лечение с метадон (в месеци). B=(-)0.349					

Общо 79 лица (60 пациенти и 19 контроли) попълниха и двете анкети (SF 36 v.2 и IIEF). Установи се силно положителна сигнификантна зависимост между обобщените показатели за физическо (PCS) и психическо (MCS) здраве и компонентите от анкетата за еректилна функция (табл.36.).

Табл.33. Положителна корелационна зависимост между показателите от анкетите SF 36 v.2 и IIEF.

Компоненти на анкетата SF 36 v.2	Компоненти на анкетата IIEF				
	EF	OF	SD	IS	OS
PCS	n=79	n=79	n=79	n=79	n=79
r	0.536***	0.285*	0.447***	0.364**	0.333**
p-value	<0.000	0.011	<0.000	0.001	0.003
MCS	N=79	N=79	N=79	N=79	N=79
r	0.273*	0.065	0.358**	0.339**	0.231*
p-value	0.015	0.570	0.001	0.002	0.040
** p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001*					

При сравнителен анализ на средните величини за анализираните компоненти от анкетата за качество на живот, между пациенти и контроли от женски пол, използвайки Mann-Whitney U-тест, установихме статистически значима разлика единствено в компонентите физическо функциониране (PF), цялостно възприятие на здравното състояние (GH) и виталност (VT) (табл.37.).

Табл.34. Оценка на качеството на живот при пациенти и контроли от женски пол.

Компоненти на анкетата	Група	n	$\bar{X}$	S_x	Значимост p
PF	**Пациенти**	**10**	**88.50**	**9.73**	**0.013***
	Контроли	5	100	0	
RP	**Пациенти**	**10**	**73.12**	**30.34**	0.206
	Контроли	5	95.0	11.18	
BP	**Пациенти**	**10**	**80.30**	**18.29**	0.768
	Контроли	5	82.40	11.52	
GH	**Пациенти**	**10**	**59.10**	**19.82**	**0.003****
	Контроли	5	86.80	5.63	
VT	**Пациенти**	**10**	**58.75**	**14.93**	**0.028***
	Контроли	5	76.25	81.15	
SF	**Пациенти**	**10**	**76.25**	**29.73**	0.513
	Контроли	5	90.0	16.30	
RE	**Пациенти**	**10**	**73.33**	**25.70**	0.055
	Контроли	5	98.33	3.72	
MH	**Пациенти**	**10**	**69.50**	**15.71**	0.440
	Контроли	5	79.0	6.52	
PCS	**Пациенти**	**10**	**52.44**	**5.80**	0.099

	Контроли	5	57.72	1.97	
MCS	**Пациенти**	**10**	**45.70**	**9.46**	0.206
	Контроли	5	53.82	1.86	
**(p<0.05), **(p<0.01)*					

Предвид малкия брой жени пациенти, нямаше възможност да се осъществи между групов анализ по факторите доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон при тях.

При сравнителен анализ на средните величини за анализираните компоненти от анкетата за качество на живот между мъже и жени пациенти, не се установиха статистически значими разлики при нито един от компонентите.

В проучване на Teoh. сътр. се установява, че поддържащото метадоново лечение има положително влияние върху редукцията на интравенозното приложение на хероин, на престъпността и подобряване на социалната адаптация. Пациентите на метадон показват подобрение в качеството на живот по всички компоненти от проведената анкета, като не се установява разлика през периода на лечение – 2-ра, 6-та и 8-ма година от лечението. Най-чувствително подобрение се отбелязва физическото здраве на индивидите, което се потвърждава и от други подобни клинични проучвания. Социалният статус отбелязва най-малък ръст на подобрение, особено в ранните етапи от лечение.

Проведеното от нас проучване съпоставя единствено лица на метадоново лечение и такива, които не са наркозависими. Дизайнът на проучването не може да оцени адекватността и ползите от хроничното лечение с метадон върху качеството на живот, тъй като нямам данни от първоначална оценка на качеството на живот преди включването в метадоновите програми. Съпоставяне на две напълно различни групи лица от социална, битова и психична гледна точка – наркозависими и обща популаиця не може адекватно да посочи приносите от хроничното лечение с метадон. Идеите, заложени инициално, бяха да се оцени и качеството на живот на лица на хероинова употреба, не провеждащи метадоново лечение, но предвид достъпа до този специфичен контингент, подобен дизайн бе невъзможен за реализация.

Резултатите от нашето проучване сочат, че средната дневна доза на метадон оказва силно и единствено влияние върху сбпрната компонентата, даваща оценка за физическото здраве на индивида. Психическото състояние се влияе, както от средната дневна доза, така и от продължителността на лечение, респ. от фактора експозиция на метадон. В проучване проведено в Танзания, страна която се характеризира с голям процент на хероинова употреба и разпространение на HIV, стартирането на метадоново лечение води до подобряване на физическото и психическото здраве. Тази тенденция не се запазва с времето и пациентите не могат да достигнат до нива на качество на живот сходни с тези при друг контингент пациенти, като например хипертоници и диабетици.

За формиране на показателя качество на живот играят важна роля и редица семейни, битови, социални и икономически фактори. Изключително трудно е да се отдиференцира самостоятелното влияние на употребата на метадон върху анализираните компоненти от анкетата. Но, данните от нашето проучване установяват изключително интересни корелации между

качеството на живот и сексуалната функция на индивида, което се установява и в други научни проучвания. Необходимо активно търсене на проблеми свързани със сексуалното желание и функция при лекуваните в метадоновите програми млади хора от страна на специалистите, работещи с този контингент лица. След започване на субституиращо метадоново лечение, се очаква подобряване на качеството на живот, асоциращо се с преустановяване на интра-венозната хероинова употреба, се очаква постигане на намаляване на престъпните събития и постигане на по-добра социална адаптация. Необходимо е да се предвид, че наред с позитивните си ефекти, самата продължителна употреба на метадон може да инуцира допълнително негативно влияние по комплексни механизми.

И З В О Д И:

1. Мъжете, на хронично метадоново лечение, показват статистически значимо по-ниски резултати по всички компоненти от анкетата за качество на живот спрямо контролната група клинично здрави лица на същата възраст.

2. Общият резултат, даващ оценка за физическото здраве (PCS), се влияе негативно единствено от фактора доза на лечение с метадон.

3. Общият резултат, даващ оценка за психическото здраве (MCS), се влияе негативно и от трите анализирани фактора: доза, продължителност на лечение и експозиция с метадон, като с най-силен ефект се оказва продължителността на лечение.

4. Качеството на живот и еректилната фунцкия са в силно сигнификантна положителна зависимост.

5. Съществуват различия по пол при наркозависимите лица по отношение на компонентите от анкетата за качество на живот, като жените са по-слабо засегнат и спрямо мъжете.

V Заключение

Проведеното научно-изследователско, срезово проучване тип случай-контрола, сред българска популация наркозависими лица на хронична поддържаща терапия с метадон оценява различни аспекти от състоянието на ендокринната система, сексуалната функция и качеството на живот сред таргетния контингент лица. Изследвани са хормонални показатели, даващи оценка на две фундаментални ендокринни оси, а именно хипоталамо-хипофизо-гонадната ос и хипоталамо-хипофизо-тиреоидната ос, както и базисни метаболитни показатели, даващи частична оценка на състоянието на въглехидратния и липидния метаболизъм. Анализирани са в детайли факторите на метадоновата употреба – средна дневна доза и продължителност на лечение и влиянието им върху ендокринно-метаболитния статус при наркозависимите лица. Като иновативен подход е изчислен и факторът експозиция на метадон, който е допълнителен показател за акумулиращото въздействие на опиевия агонист.

Включените от нас хормонални и биохимични показатели обективизират в оптимална степен докладваните в литературната справка ендокринно-метаболитни нарушения, вследствие на хронична употреба на метадон. Нашето проучване намира по-голяма честота на андроген-дефицитно състояние сред изследвания контингент мъже, което се съобщава в научната литература. Макар, че са налице редица ограничения на проучването, по отношение броя на изследваните лица поради трудности

при вземане на кръвни проби и копплаянса на пациентите, проучването се опитва да изясни патогенетичните механизми на потискане на гонадната функция. Установяваме определено влияние на факторите на метадоновата експозиция – средна дневна доза, продължителност на лечение и експозиция на метадон. За първи път в света изследвахме функционалното състояние на гонадите чрез измерване нивата на Inhibin B и установихме, че факторът средна дневна доза на метадон, в най-голяма степен оказва негативно влияние върху нивата на функционалния маркер. Установихме, че андроген-дефицитното състояние се асоциира с метаболитни нарушения. С потвърдителен характер са и установените нарушения във функцията на щитовидната жлеза. Предвид андроген-дефицитното състояние и макар лекостепенните промени на щитовидната функция, нашият екип препоръчва активен скрининг за намалена костна плътност, въпреки младата възраст на наркозависимите лица. Установените отклонения от страна на кръвно-захарните стойности и липидния профил, поставят въпроса за периодичен контрол на метаболитните показатели сред наркозависимите лица с цел превенция на късни последствия в резултат на дисгликемични и дислипидемични състояния, съпътстващи хроничното лечение с метадон. Настоящето проучване поставя основи за бъдещи по-задълбочени анализи, относно метаболитния статус на засегнатия контингент лица, с цел провеждане на функционални и разширени изследвания.

Анализирането на еректилната функция и качеството на живот хвърля светлина върху проблеми и въпроси, съпътстващи хроничната терапия с опиеви-агонисти и често оставящи на заден план за пациенти и специалисти, работещи с наркозависими. Придържането към максимално ниска и ефективна, за копиране на абстиентните и депривационни симпоми, средна дневна доза метадон, ще подобри андроген-дефицитното състояние, с подобряване на симптомите на еректилна дисфункция и качеството на живот, което би довело и до по-бърза и успешна социална адаптация.

Получените резултати от нашето пионерно за Република България проучване, могат да бъдат база за провеждане на по-разширени и целенасочени клинични проучвания в националните програми за поддържаща метадонова терапия. На базата на получените клинико-лабораторни показатели от настоящето проучване, както и данните от световната литература, изследователският екип препоръчва провеждане на внимателна и периодична оценка на ендокринната система и метаболитния статус на пациентите, провеждащи лечение с опиеви-агонисти.

VI Обобщени Изводи

1. Пациентите, провеждащи хронично поддържащо лечение с метадон са предимно мъже в творческа, репродуктивна и активна възраст. При тях се наблюдава феномен на съчетание на зависимостите.
2. Хроничното лечение с метадон при мъже води до директен токсичен ефект върху тестикуларната функция с негативно повлияване на Сертолиево-клетъчната и Лайдигово-клетъчната функции. По отношение на Inh B и функцията на Сертолиевите клетки, фактора средна дневна доза на метадон оказва най-силен негативен ефект. ИТМ и възрастта на мъжете са факторите с най-силен негативен ефект по отношение тестостероновите нива.

3. Установяват се полово детерминирани различия по токсичния ефект на метадоновото лечение върху гонадите, като женският пол изглежда по-протектиран
4. При лицата с тестостерон-дефицитното състояние се наблюдават по-високи абсолютни стойности на факторите отразяващи метадоновата употреба.
5. Хроничната употреба на метадон води до директен токсичен ефект върху тиреоидната функция, като дозата на лечение с метадон има най-силно изразен ефект върху функционалното състояние на щитовидната жлеза. При мъжете това увреждане се характеризира с повишаване на fT4, а при жените с повишаване на fT3. Метадоновото лечение не се асоциира с промяна в имуногенността на щитовидната жлеза.
6. Поддържащото лечение с метадон се характеризира с влошаване на метаболитните показатели, като средната дневна доза метадон е факторът с най-негативно влияние по отношение на въглехидратния метаболизъм. Установява се полово детерминирано различие по отношение негативния ефект на метадона върху метаболизма като при мъже се повишава кръвната захар на гладно, а при жени се завишават нивата на триглицеридите.
7. Еректилната функция е влошена по всички компоненти при лицата, провеждащи хронично лечение с метадон. Средната дневна доза метадон оказва най-изразен негативен ефект върху еректилната функция.
8. Качеството на живот е значително влошено при наркозависимте лица. Обобщеният компонент за физическо здраве се влияе негативно единствено от фактора средна дневна доза на метадон, докато обобщеният компонент за психическо здраве и от трите анализирани фактора за метадонова употреба, като в най-голяма степен негативен ефект оказва продължителността на лечение.

VII ПРИНОСИ

В резултат на нашето проучване могат да се посочат следните приноси:

Приноси с оригинален характер:

1. За първи път в България, сред популацията лица на хронично поддържащо лечение с метадон, е проведено проучване с анализ на последствията, възникващи от страна на ендокринната система и метаболитния статус.
2. За първи път в България, сред наркозависими на лечение с метадон, е изследвано качеството на живот и еректилната функция, с помощта на международни, стандартизирани и валидирани на български език анкети.
3. За първи път в световен мащаб е изследван Inhibin B и е анализарано функционалното състояние на ХХГ ос при лица на лечение с метадон.
4. За първи път в световен мащаб е проведено проучване с едновременно изследване на две фундаментални ендокринни оси, успоредно с международни стандартизирани анкети за оценка на качеството на живот и еректилната функция.

Приноси с потвърдителен характер:

1. Установява се супресия на ХХГ ос в резултат на хроничната експозиция на метадон, с предоминантно периферно потискащо действие.

2. Потвърждават се данните за възникване на изолирана хипертироксинемия, като в нашето проучване този феномен се доказа и със свободните фракции на тиреоидните хормони.
3. Доказа се очакваното влошено качество на живот и ерктилна функция сред лица на лечение с метадон.

Приноси с научно-теоретичен характер

1. Настоящето проучване доказва директен токсичен ефект върху мъжката гонада, в резултат на хроничната експозиция на метадон. Установява се потискане нивата на Inhibin B, представляващ функционален маркер за гонадната функция.
2. Нашите резултати показват изява на изолирана хипертироксинемия със засягане на свободните фракции на тиреоидните хормони.
3. Изследването може да бъде база за сравнение при евентуални бъдещи изследвания на ендокринната система, метаболитния статус, качеството на живот и еректилната функция на българска популация лица на лечение с опиеви-агонисти, както и на наркозависими, непровеждащи лечение.

Приноси с приложен клиничен характер:

1. Проведеното проучване доказва тестостерон-дефицитно състояние сред пациентите, провеждащи хронично лечение с метадон. Това е необходимо да се вземе под внимание от лекуващия екип, предвид негативните дългосрочни последствия.
2. Установяват се нарушения във въглехидратния и липидния метаболизъм сред изследваните лица, което изисква активна работа в насока предотвратяване на евентуална микро- и макро-ангиопатия в дългосрочен аспект.
3. Обръща се внимание на съпътстващи състояния, като еректилна дисфункция и влошено качество на живот, сред пациентите на хронично лечение с метадон. Повлияването им може да има позитивен ефект в процеса на детоксификация и социална адаптация на наркозависимите.
4. Проучването посочва конкретното влияние на факторите на метадонова употреба върху изследваните ендокринии и метаболитни показатели, еректилна функция и качество на живот, което може да бъде ценна информация за лекуващите специалисти, с цел минимизаране на негативните последствия от хроничното лечение с опиеви-агонисти.

VIII ПУБЛИКАЦИИ И НАУЧНИ УЧАСТИЯ ВЪВ ВРЪЗКА С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

ПУБЛИКАЦИИ СВЪРЗАНИ С ДИСЕРТАЦИОННИЯ ТРУД

1. Петров С., Орбецова М., Илиев Я., Делев Д. Опиоид индуциран андрогенен дефицит. *Научни трудове на СУБ*, „Международна конференция на младите учени" 2013; 169-173

2. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Опиоид индуциран хипогонадизъм. *Сборник МНД Асклепий* 2013; 139-144

3. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Нарушения в костната минерална плътност при хронична употреба на опиоиди. *Наука Ендокринология* 2013; 5: 197-199

4. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Влияние на опиоидните аналгетици върху репродуктивната функция. *Ендокринология* 2014; 4:133-138

5. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Тиреоидна дисфункция и метаболитни нарушения при хронична употреба на опиоиди. *Наука Ендокринология* 2014; 6: 237-240

6. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Оценка на еректилната функция при пациенти на хронична поддържаща терапия с метадон. *Сборник МНД Асклепий*, 2015; 145-147

7. Petrov S., Orbetzova M., Iliev Y., Boyadzhiev D. Chronic Treatment with Opiate Agonists in Bulgaria – Assessing Quality of Life Using SF 36 v.2. *Folia Med.* 2016. Apr-Jun; 58(2):115-21. doi: 10.1515/folmed-2016-0019.

8. Петров С., Орбецова М., Илиев Я., Бояджиев Д. Оценка на адреналната андрогенна продукция при пациенти на хронично лечение с метадон. *Сборник МНД Асклепий.* 2016; 112-117

9. Петров С., Орбецова М., Илиев Я., Бояджиев Д. Актуално състояние и съвременни тенденции при употребата на наркотични вещества. *Сборник МНД Асклепий.* 2016; 132-137

10. Petrov S., Orbetzova M., Iliev Y., Popov St., Boyadzhiev D., Hadzhiiska L. Quality of Life and erectile function in patients undergoing methadone maintenance treatment. *International Journal of Health Sciences.* Under peer-to-peer review.

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ФОРУМИ

1. Петров С., Орбецова М., Илиев Я., Делев Д. Опиоид индуциран андрогенен дефицит. Международна конференция на младите учени. Пловдив, България 13-15.06.2013 г. Орална презентация.

2. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Опиоид индуциран хипогонадизъм. Конкурс към МУ-Пловдив на МНД „Асклепий" – „Наука и младост". 12-15.05.2013 г. Орална презентация.

3. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Оценка на еректилната функция при пациенти на хронична поддържаща терапия с метадон. Юбилейна Научна Конференция по повод 70-годишнина на МУ-Пловдив „Наука за здраве". 20-23.05.2015 г. Орална презентация. Публикувано резюме в списание "Folia Medica" V.57 Suppl. 1/2015.

4. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Хаджийска Л. Оценка качеството на живот при пациенти подложени на поддържащо лечение с метадон. XXIII конференция на Българската психиатрична асоциация. 12-14.10.2015 г. Постер.

5. Петров С., Орбецова М., Илиев Я. Оценка на еректилната функция при пациенти на хронична поддържаща терапия с метадон. 50-ти юбилеен национален конгрес по ендокринология. Пловдив, България 8-10 октомври 2015. Постер.

6. Петров С., Орбецова М., Илиев Я., Бояджиев Д. Оценка на адреналната андрогенна продукция при пациенти на хронично лечение с метадон. Конкурс към МУ-Пловдив на МНД „Асклепий" – „Наука и младост". 12-14.05.2016 г. Орална презентация.

7. Петров С., Орбецова М., Илиев Я., Бояджиев Д. Актуално състояние и съвременни тенденции при употребата на наркотични вещества. Конкурс към МУ-Пловдив на МНД „Асклепий" – „Наука и младост". 12-14.05.2016 г. Орална презентация.

8. Petrov S., Orbetzova M., Iliev Y., Deneva T., Boyadzhiev D. Assesing thyroid function and immunogenicity in patients undergoing chronic treatment with methadone. 18th European Congress of Endocrinology 2016 28-31 May 2016 Munich. Poster № GP – 215. Endocrine Abstracts (2016) 41 GP215 | DOI:10.1530/endoabs.41.GP215

9. S. Petrov, M. Orbetzova, Y. Iliev, L. Hadzhiiska[3], D. Boyadzhiev. Evaluation of erectile function and hypothalamo-hypophysis-gonadal axis in patients undergoing methadone maintenance treatment. 9th European Congress of Andrology. 21-23.09.2016. Rotterdam, The Netherlands. Poster № SD 01. Abstract in *Andrology* September 2016 Volume 4, Issue 5

УЧАСТИЯ В НАУЧНИ ПРОЕКТИ

1. Главен изследовател на вътреуниверситетски проект към МУ-Пловдив, № СДП-05/2014 с тема „Метаболитен синдром и тиреоидна дисфункция при пациенти подложени на хронична метадонова терапия".