



تداخل‌های دارویی مسکن‌ها

دکتر خیراله غلامی^۱، دکتر مریم تقی زاده قهی^۲

۱. استاد گروه داروسازی بالینی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲. مرکز تحقیقات تجویز و مصرف منطقی دارو، دانشگاه علوم پزشکی تهران

■ مقدمه

داروهای ضد درد و مسکن داروهایی پرمصرف هستند که بخش قابل توجهی از تجویز نسخه‌های بدون نسخه را به خود اختصاص می‌دهند. مانند هر داروی دیگر، هنگام تجویز یک داروی مسکن باید خطر رخداد تداخل دارویی در مقابل فواید دارودرمانی مورد ارزیابی قرار گیرد. بیمار لازم است در بحث در این زمینه نقشی فعال ایفا نماید چراکه در بسیاری از موارد ممکن است این داروها به صورت OTC تجویز شوند یا در افرادی که هم‌زمان در حال استفاده از چند داروی دیگر هستند (مانند سالمندان یا مبتلایان به بیماری‌های مزمن التهابی یا مفصلی) مورد استفاده قرار گیرند. در نتیجه در نظر داشتن تداخل‌های دارویی در مورد این داروهای پرمصرف بسیار مهم می‌باشد.

■ مکانیسم ایجاد تداخل‌های دارویی

مکانیسم‌های مرتبط با تداخل‌های دارویی به‌خوبی شناخته شده‌اند و می‌توان آن‌ها را به دو دسته کلی فارماکوکینتیک و فارماکودینامیک طبقه‌بندی نمود. بخش عمده‌ای از تداخل‌ها به‌دلیل تغییرات فارماکوکینتیک دارو (شامل جذب، توزیع، متابولیسم و حذف) توسط دارو یا مواد دیگر ایجاد می‌شوند. به‌علاوه، تغییر در اثرات دارو در محل‌های اثر مختلفش در بدن با دخالت دارو، غذا یا ترکیبات دیگر تداخل‌های فارماکودینامیک را ایجاد می‌نمایند (۱). به‌طور کلی، مکانیسم‌های دخیل در تداخل‌های فارماکوکینتیک پیچیده بوده و آنزیم‌ها و مسیرهای متابولسمی مختلف در آن نقش دارند. از جمله آن‌ها می‌توان به آنزیم‌های CYP450 (CYP1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6, -3A4)،

اثر پلی مورفیسم ژنی و تفاوت‌های عملکرد آنزیم‌ها در افراد مختلف، دریچه‌ای جدید به دنیای تداخل‌های دارویی گشوده‌اند. از میان آنزیم‌های CYP2C9 و CYP2C6، بیشترین تأثیرپذیری را از پلی مورفیسم ژنی دارند. هم‌چنین بعضی ساب تایپ‌های UGT و OATP در بحث پلی مورفیسم ژنی مطرح می‌باشند (۱، ۲). در جدول (۱) به‌طور خلاصه داروهای مسکن سوبسترا یا مهارکننده آنزیم‌های CYP آورده شده‌اند.

■ تداخل‌های دارویی هر دسته از مسکن‌ها و راهکارهای اجتناب از آن

در این مقاله تلاش شده تا تداخل‌های دارویی مسکن‌ها و داروهای ضددرد با سایر داروها بیان شده و شیوه جلوگیری و مدیریت تداخل مورد نظر

یوریدین دی فسفات گلوکوروئوسیل ترانسفراز (UGT) و سولفو ترانسفراز، منوآمین اکسیداز (MAO)، فلاوین منو اکسیژناز (FMO)، زانتین اکسیداز (XO)، الکل دهیدروژناز (ADH)، آلدئید دهیدروژناز (ALDH) اشاره نمود. هم‌چنین ناقل‌هایی چون P-glycoprotein، ناقل‌های کبدی مانند OATP و ناقل‌های کلیوی در مسیر ایجاد تداخل‌ها نقش دارند. متابولیسم کبدی از طریق مسیرهای آنزیمی دو فاز یک و دو انجام می‌گردد. آنزیم‌های متابولیزه‌کننده فاز یک که شامل آنزیم‌های CYP و MAO، FMO، ADH، ALDH می‌شوند، در اکسیداسیون، احیا، هیدرولیز و... فعالیت می‌نمایند. آنزیم‌های متابولیزه‌کننده فاز دو از جمله UGT بیشتر مسؤؤل واکنش‌های کوئزوگاسیون می‌باشند. مطالعه‌های فارماکوژنومیک با بررسی

جدول ۱ - مسکن‌های سوبسترا یا مهارکننده CYP

مهارکننده	سوبسترا	آنزیم CYP
—	ناپروکسن، استامینوفن	1A2
—	متادون، مپریدین، ترامادول	2B6
ایندومتاسین	دیکلوفناک، ایبوپروفن، ایندومتاسین، مفنامیک اسید، ملوکسیکام، ناپروکسن (مینور)، پیروکسیکام، سلوکسیب، متادون، استامینوفن	2C9
ایندومتاسین	ایندومتاسین (مینور)، متادون، مپریدین، ایبوپروفن	2C19
سلوکسیب، متادون	کدین به مورفین، اکسی کدون، هیدروکدون، متادون، مورفین (مینور)، ترامادول، استامینوفن	2D6
—	استامینوفن	2E1
—	کدین، بوپرنورفین، مپریدین، ترامادول، دیکلوفناک، اکسی کدون، فنتانیل، متادون، ملوکسیکام، سلوکسیب، استامینوفن	3A4, -5, -7

مهم است. بروز سمیت در اثر استفاده از مقدار مصرف بالای استامینوفن تا حدی جدی و شایع است که FDA ایالات متحده آمریکا موارد اختلال مختلفی در این زمینه، به‌ویژه در یک دهه اخیر، صادر نموده است. یکی از این موارد توصیه به عدم تجویز و فروش فرآورده‌های حاوی بیش از ۳۲۵ میلی‌گرم از استامینوفن می‌باشد (۱).

در تجویز هم‌زمان استامینوفن با داروهای القاکننده مانند فنی‌توئین، از آن‌جایی که اثر درمانی استامینوفن کاهش می‌یابد، بیمار باید از لحاظ بهبود درد مورد ارزیابی قرار گیرد. در موارد مصرف طولانی مدت استامینوفن در بیماری که تحت درمان با لاموتریژین قرار دارد، ممکن است مقدار مصرف لاموتریژین نیاز به افزایش داشته باشد. این تداخل در مقدار مصرف پراکنده از استامینوفن از لحاظ بالینی اهمیت ندارد (۱،۴).

در تجویز هم‌زمان وارفارین و استامینوفن خطر خونریزی افزایش می‌یابد. این مساله به‌ویژه در مقدار مصرف بیش از ۱/۳ میلی‌گرم برای بیش از یک هفته احتمال رخداد بیشتری خواهد داشت (۱). محدود نمودن مصرف استامینوفن (کمتر از ۱۹۵۰ میلی‌گرم یا ۶ قرص ۳۲۵ میلی‌گرمی در هفته) توصیه شده است (۳). در صورت مصرف مقدار بالای استامینوفن، پایش PT و INR یک یا دو بار در هفته تا زمان تثبیت وضعیت انعقادی ضروری است. این مساله به خصوص در هنگام شروع یا قطع درمان با استامینوفن اهمیت دارد و در این موارد متناسب با نتایج پایش‌ها مقدار مصرف وارفارین تنظیم می‌گردد (۱،۴).

□ **داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs)**
بخش عمده‌ای از تداخل‌های دارویی هر کلاس

نیز ذکر گردد. از داروهای مسکن و ضد درد به استامینوفن، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) معمول و داروهای اویپوئیدی پرمصرف پرداخته می‌شود. در جدول شماره (۲) تداخل‌های دارویی مهم مسکن‌ها و نقش پلی مورفیسم ژنی به‌صورت خلاصه مورد اشاره قرار گرفته‌اند.

□ استامینوفن

در حین بخش کوچکی از متابولیسم استامینوفن با اکسیداسیون از طریق CYP1E، یک متابولیت سمی واسطه‌ای به نام ان-استیل پارا بنزو کینون ایمین ایجاد می‌شود. گلوکاتایون جهت غیرفعال نمودن این متابولیت لازم است و مقدار مصرف بالا از استامینوفن موجب تخلیه ذخایر گلوکاتایون می‌گردد. کمبود گلوکاتایون و افزایش غلظت این متابولیت متعاقب آن موجب افزایش خطر سمیت کبدی می‌گردد. راهکارهایی که در به حداقل رساندن هیپاتوتوکسیسیته ناشی از استامینوفن مؤثر هستند، شامل اجتناب از استفاده یا محدود نمودن مصرف و مقدار مصرف سایر داروهای هیپاتوتوکسیک و الکل می‌باشد. مصرف بیش از ۴ گرم استامینوفن در روز همراه با سایر داروهای حاوی استامینوفن یا نوشیدن ۳ یا بیشتر نوشیدنی الکلی روزانه، در حین مصرف این دارو می‌تواند موجب آسیب شدید کبدی گردد. مصرف هم‌زمان چند فرآورده دارویی (نسخه‌ای یا OTC) حاوی استامینوفن می‌تواند منجر به افزایش مقدار مصرف دارو و سمیت گردد بدون آن که بیمار از آن مطلع باشد. بنابراین، دریافت تاریخچه دارویی از بیمار هنگام تجویز استامینوفن و فرآورده‌های دارویی ترکیبی حاوی آن به‌ویژه در شرایط OTC بسیار

جدول ۲ - تداخل‌های دارویی مهم مسکن‌ها

پلی مورفیسم	تداخل دارویی	دارو
—	* الکل، فنی‌توبین، فنوباریتال، کاربامازپین، ایزونیاژید، سولفین پیرازون و القاکننده‌های CYP1E: افزایش خطر سمیت کبدی. * وارفارین: افزایش خطر خونریزی. لاموتریژین: افزایش سطح لاموتریژین	استامینوفن
—	* سایر NSAIDs، به خصوص ایبوپروفن و کتورولاک و احتمالاً ناپروکسن: مهار اثر آنتی‌پلاکت آسپیرین. * تایکاگرلور: اخطار جعبه سیاه، کاهش اثر بخشی تایکاگرلور، محدودیت مقدار مصرف آسپیرین به ۱۰۰mg/day. * متوتروکسات: افزایش سطح متوتروکسات.	آسپیرین
—	* وریکونازول: افزایش خطر سمیت. * ریفامپین: کاهش اثر NSAIDs	دیکلوفناک
—	* مقدار مصرف پایین آسپیرین: اجتناب از تجویز، تجویز مسکن مناسب تر، در صورت لزوم به تجویز رعایت فاصله زمانی	ایبوپروفن
—	* مهارکننده‌های ACE: کاهش اثرات کاهندگی فشارخون به‌ویژه کاپتوپریل و لوزارتان. * مسددهای بتا: کند شدن اثرات کاهندگی فشارخون. * دیگوکسین: افزایش سطح سرمی دیگوکسین و طولانی شدن نیمه عمر آن. * مدرها: نارسایی حاد کلیوی برگشت‌پذیر، با مدرهای حابس پتاسیم، افزایش سطح سرمی پتاسیم. * پرونسید: افزایش سطح پلاسمایی ایندومتاسین. * NSAIDs: افزایش سمیت گوارشی.	ایندومتاسین
—	* NSAIDs/ASA، پرونسید، پنتوکسی فیلین: به‌دلیل افزایش عوارض جانبی منع مصرف دارد. * مهارکننده‌های ACE و مسددهای گیرنده آنژیوتانسین: افزایش خطر نارسایی کلیوی. * فنی‌توبین، کاربامازپین: موارد پراکنده از تشنج. * فلوکستین، تیوتیکسن، آلپرازولام: هالوسیناسیون. * شل‌کننده‌های عضلانی غیر دپلاریزان: آپنه. * SSRIs و مهارین: افزایش خطر خونریزی گوارشی. * سولفاسالازین: افزایش سمیت.	کتورولاک
—	* آنتی‌اسید حاوی منیزیم هیدروکساید: کاهش جذب. * مهارکننده CYP2C9: افزایش خطر عوارض جانبی	مفنامیک اسید
—	* کلستیرامین: افزایش کلیرانس ملوکسیکام	ملوکسیکام

ادامه جدول ۲ - تداخل‌های دارویی مهم مسکن‌ها

پلی مورفیسیم	تداخل دارویی	دارو
—	* مقدار مصرف پایین آسپیرین: اجتناب از تجویز، تجویز مسکن مناسب‌تر، در صورت لزوم به تجویز رعایت فاصله زمانی	ناپروکسن
CYP2C9 Poor Metabolizer	* داروهای با اتصال پروتئینی بالا: واکنش جابه‌جایی و جایگزینی	پیروکسیکام
—	* وارفارین: اثری بر PTT ندارد ولی خونریزی گزارش شده است.	تولمتین
CYP2C9 Poor Metabolizer شروع با نصف مقدار مصرف پیشنهادی یا تجویز داروی جایگزین	* وارفارین: اثری بر PTT ندارد ولی خونریزی جدی و حتی کشنده گزارش شده است. * لیتیم: افزایش سطح لیتیم. * آسپیرین: ممکن است همراه با مقدار مصرف پایین ASA استفاده شود ولی عوارض جانبی ممکن است افزایش یابد. * مهارکننده‌های ACE و مسددهای گیرنده آنژیوتانسین: کاهش اثر کاهندگی فشارخون، افزایش سمیت کلیوی. * فلوکونازول: افزایش سطح سلکوکیب. * مدرها: کاهش اثربخشی دیورتیک‌ها. * سایر NSAIDs: اجتناب شود.	سلکوکیب
CYP2D6 Poor Metabolizer عدم تبدیل به مورفین CYP2D6 Extensive Metabolizer کاهش اثربخشی	* مهارکننده‌ها و القاکننده‌های CYP2D6 و CYP3A4: موجب تغییر پاسخ‌دهی به کدیین می‌شوند.	کدیین
CYP2D6 Poor Metabolizer	* نیکلوپیدین: احتمال تقویت اثرات سروتونرژیک ترامادول. * مهارکننده‌های CYP2D6 و CYP3A4: افزایش سمیت (تشنج، سندروم سروتونین). * SSRIs، TCAs، MAOIs، اوپیوئیدها، نورولپتیک‌ها، داروهایی که آستانه تشنج را کاهش می‌دهند: افزایش خطر تشنج. * سروتونرژیک‌ها: افزایش خطر سندروم سروتونین. * پروکاربازین، MAOIs و راسازیلین و سلژیلین: کنترااندیکه است. * کاربامازپین: کاهش اثر ضد درد ترامادول، افزایش خطر تشنج. * دیگوکسین، وارفارین: مواردی از سمیت. * اوپیوئیدها: شروع مجدد وابستگی به اوپیات و یا بروز علائم قطع.	ترامادول

ادامه جدول ۲ - تداخل‌های دارویی مهم مسکن‌ها

پلی مورفیسم	تداخل دارویی	دارو
—	<ul style="list-style-type: none"> * آسیکلوویر: افزایش سطح مپریدین. * سایمتیدین: کاهش کلیرانس مپریدین و تشکیل نورمپریدین. * فنی توئین: افزایش کلیرانس مپریدین و افزایش سطح نورمپریدین. * ریتوناویر: افزایش سطح نورمپریدین. * ایزونیاژید: افزایش سمیت ایزونیاژید. * کنتراسپتیوهای خوراکی: مهار متابولیسم مپریدین. * SSRI، TCA، SNRI، آموکسایین، نفازودون و لینزولید: افزایش خطر سندروم سروتونین. * MAOIs: منع مصرف. 	مپریدین (پتیدین)
—	<ul style="list-style-type: none"> * مهارکننده‌های CYP3A4: افزایش اثر تضعیف CNS. * میفپریستون: منع مصرف. * القاکننده‌های CYP: کاهش اثر بی‌دردی. * دروپریدول: افزایش فشار خون. * MAOIs: خطر سندروم سروتونین و تشدید افت فشار خون، منع مصرف 	فتانیل
—	<ul style="list-style-type: none"> * مهارکننده‌های CYP3A4 و CYP2C9: افزایش خطر سمیت متادون. * القاکننده‌های CYP: کاهش اثربخشی متادون و ایجاد علائم ترک. * مهارکننده‌های پروتئاز دارای اثر مهار بر CYP3A4: افزایش کلیرانس یا کاهش سطح پلاسمایی متادون و ایجاد علائم ترک. * دیدانوزین، استاوودین: کاهش سطح داروی آنتی‌رتروویرال. * زیدوودین: افزایش سطح زیدوودین و احتمالاً سمیت آن. * داروهای آریتموژن یا داروهای طولانی‌کننده QTc: افزایش خطر طولانی شدن QTc و تورسادی پوان. * ایتراکونازول: مهار متابولیسم متادون، خطر سمیت به‌ویژه تضعیف تنفسی، منع مصرف. * وریکونازول: تجویز با احتیاط. * دزیپرامین: افزایش سطح دزیپرامین. * MAOIs: منع مصرف. * نیکوتین: کاهش سطح پلاسمایی متادون. * بوسپرویر، تلاپرویر: کاهش غلظت پلاسمایی متادون. * ریسپریدون: مواردی از بروز سندروم قطع. 	متادون

ادامه جدول ۲ - تداخل‌های دارویی مهم مسکن‌ها

پلی مورفیسیم	تداخل دارویی	دارو
—	<ul style="list-style-type: none"> * ریفامپین: از بین رفتن اثر درمانی مورفین. * سایمتیدین: آپنه، خواب‌آلودگی و کاهش سطح هوشیاری، گرفتگی عضلانی. * کینیدین: افزایش سطح مورفین با مهار P گلیکوپروتئین. * وارفارین: افزایش اثرات آنتی‌کوآگولانت. * داروهای اسیدی‌کننده: آنتاگونیست نمودن اثر مورفین. * داروهای قلیایی‌کننده: تقویت اثر مورفین. 	مورفین

بهبتر است از داروهای جایگزین استفاده نمود و در صورتی که نمی‌توان از تجویز هم‌زمان داروهای مذکور با NSAIDs اجتناب کرد، مقدار مصرف و طول مدت مصرف این مسکن‌ها را محدود نمود (۴، ۱).

در مورد تجویز هم‌زمان با مهارکننده‌های ACE یا آنتاگونیست‌های گیرنده آنژیوتانسین نیز اختلال در اثر کاهندگی فشار خون و افزایش خطر سمیت کلیوی محتمل است. پایش فشار خون بیمار و وضعیت عملکرد کلیوی در تجویز هم‌زمان لازم است. ایندومتاسین در این تداخل نقش بیشتری دارد (۴، ۳، ۱).

اطلاعات در مورد اثر آنتاگونیستی NSAIDs بر عملکرد ضدپلاکتی مقدار مصرف پایین آسپیرین تا حدودی ضدو نقیض می‌باشد. در هر حال این‌گونه به نظر می‌رسد که این داروها، به‌ویژه ایبوپروفن و ناپروکسن، در صورتی که هم‌زمان با آسپیرین با مقدار مصرف پایین (خصوصاً فرم سریع رهش) میل شوند با اثر ضدپلاکتی آسپیرین تداخل می‌نمایند. سایر NSAIDs که می‌توانند این تداخل را ایجاد نمایند، فلوبپروفن، مفنامیک اسید، اکسپروفن، ایندومتاسین و پیروکسیکام می‌باشند. داروهایی از

دارویی به اثرات کلی آن دسته مربوط می‌شود و بین داروهای آن دسته مشترک است. هر چند با توجه به ویژگی‌های هر دارو تفاوت‌هایی از لحاظ احتمال رخداد تداخل و... میان داروهای هر دسته مشاهده می‌گردد.

تجویز هم‌زمان مدرها (تیاژید یا لوپ) با NSAIDs موجب اختلال در پاسخ‌دهی به مدر و افزایش خطر سمیت کلیوی می‌گردد. این تداخل به‌دلیل مهار سنتز پروستاگلاندین‌های کلیوی رخ می‌دهد که منجر به افزایش بازجذب سدیم و آب و افزایش فشار خون می‌شود. این تداخل که معمولاً شدت کمی دارد و تأخیری است، با برخی داروهای NSAID مانند ایندومتاسین و سولینداک و با مدرهای تیاژیدی بیشتر گزارش شده است. در این موارد پایش وضعیت پاسخ‌دهی بیمار به مدر و در صورت نیاز تنظیم مقدار مصرف دارو کفایت می‌نماید (۴، ۱).

در مصرف هم‌زمان NSAIDs با کورتیکواستروئیدهای خوراکی یا داروهای ضدانعقاد یا در بیماران سیگاری یا افرادی که به‌طور مرتب الکل می‌نوشند، هم‌چنین داروهای SSRI خطر خونریزی گوارشی افزایش می‌یابد. در این موارد

شده در صورت لزوم به تجویز این دارو، ایبوپروفن حداقل ۸ ساعت قبل یا نیم ساعت پس از شکل سریع رهش آسپیرین یا حداقل یک ساعت پس از شکل انتریک کوتد آن تجویز گردد (۳، ۴، ۵). علاوه بر اثر آنتاگونیستی NSAIDs بر عملکرد ضدپلاکتی مقدار مصرف پایین آسپیرین، آسپیرین با کاهش اتصال پروتئینی موجب افزایش عوارض داروهای NSAID می‌گردد (۱).

تجویز هم‌زمان NSAIDs و متوتروکسات می‌تواند موجب افزایش سمیت MTX گردد و باید از تجویز هم‌زمان آن‌ها اجتناب نمود. البته، احتمال این تداخل در موارد مقدار مصرف پایین هفتگی از MTX که برای آرتريت روماتوئید و بیماری‌های التهابی استفاده می‌گردد، کمتر است (۱، ۴). همچنین مصرف این داروها همراه با سیکلوسپورین می‌تواند موجب کاهش سنتز پروستاگلاندین‌های کلیوی و افزایش خطر سمیت کلیوی هر دو دسته دارویی شود. در این موارد توصیه می‌شود عملکرد کلیوی بیمار به‌طور منظم مورد پایش قرار گیرد (۱، ۴).

یکی از تداخل‌های NSAIDs که می‌تواند عواقب شدیدی داشته باشد، در مصرف هم‌زمان آن‌ها و لیتیم رخ می‌دهد. NSAIDs با کاهش کلیرانس لیتیم در حدود ۲۰ درصد و افزایش میانگین غلظت لیتیم به مقدار ۱۵ درصد می‌توانند موجب مسمومیت با لیتیم گردند (۱). در صورت تجویز هم‌زمان، هنگام شروع مصرف و قطع NSAIDs سطح خونی لیتیم هر ۴-۵ روز مورد پایش قرار گیرد و بیمار نیز از نظر وضعیت بالینی بررسی شود تا زمانی که غلظت دارو به ثبات برسد. در صورت نیاز مقدار مصرف لیتیم تنظیم گردد (۴).

این دسته که احتمال کمتری دارد با اثر ضدپلاکتی آسپیرین تداخل نمایند، ملوکسیکام، نابومتون و دیکلوفناک ذکر شده‌اند (۱). سلکوکسیب اثری پیچیده در این تداخل دارد ولی استفاده از آن همراه با مقدار مصرف پایین آسپیرین منع نشده است (۱، ۴). مکانیسمی که برای این تداخل ذکر شده، مهار رقابتی سایت استیل‌اسیون سیکلواکسیژناز (COX) می‌باشد، در حالی که مهار آنزیمی NSAIDs برخلاف سالیسیلات‌ها برگشت پذیر می‌باشد. در نتیجه، رقابت بر سر جایگاه‌های اتصال COX و اشغال برگشت پذیر و موقت توسط NSAIDs منجر به تضعیف مهار برگشت ناپذیر تولید ترومبوکسان B2 که از آسپیرین انتظار می‌رود، می‌گردد و به موجب آن مهار تجمع پلاکتی مورد انتظار رخ نداده و بیماران قلبی - عروقی را در معرض خطر قرار می‌دهد (۱). از این رو، توصیه می‌شود در افرادی که آسپیرین با مقدار مصرف پایین برای بیماری قلبی - عروقی مصرف می‌نمایند از مصرف مداوم NSAIDs خودداری شود. در صورت نیاز به مسکن بهتر است از داروهای که با اثر ضدپلاکت آسپیرین تداخل ندارند مانند استامینوفن استفاده شود. هر چند اطلاعات در این زمینه محدود است در صورت نیاز به مصرف گاهی می‌توان از داروهای NSAID که پتانسیل کمتری برای این تداخل دارند استفاده نمود. به نظر می‌رسد که زمان تجویز NSAIDs نسبت به آسپیرین در رخداد این تداخل بسیار تعیین‌کننده می‌باشد. بدین صورت که مقدار مصرف روزانه آسپیرین حداقل ۲ ساعت قبل از NSAID استفاده شود. در مطالعه‌هایی که روی تداخل ایبوپروفن انجام گرفته، توصیه

□ **اوپیوئیدها**

داروهای اوپیوئیدی تداخل‌های دارویی متعددی دارند. به‌طور کلی، در صورت مصرف داروهای این دسته همراه با سرکوب‌کننده‌های سیستم اعصاب مرکزی (مانند الکل، سایر اوپیوئیدها، فنوتیازین‌ها، داروهای سداتیو/هیپنوتیک، آنتی‌هیستامین‌ها، آنتی‌سایکوتیک‌ها، ضداضطراب‌ها، بیهوش‌کننده‌های عمومی، ضدتهوع و استفراغ‌ها، شل‌کننده‌های عضلانی و داروهای قاقاق و مواد مخدر) ممکن است اثری اضافی یا سینرژیستی رخ دهد که منجر به تضعیف تنفسی، افت فشار، خواب‌آلودگی شدید، کما یا مرگ شود. مصرف هم‌زمان اوپیوئیدها با آنتی‌کولینرژیک‌ها موجب احتباس ادراری، ایلئوس پارالیتیک و یبوست شدید گردد که در بیماران سالمند و آن‌هایی که سایر داروهای آنتی‌کولینرژیک استفاده می‌نمایند می‌تواند مشکل ساز باشد (۶، ۱). استفاده هم‌زمان از داروهای ضدافسردگی می‌تواند موجب خواب‌آلودگی بیش از حد، افت فشار حاد و اثر آنتی‌کولینرژیک شدید گردد. هنگامی که یک داروی اوپیوئیدی همراه با مهارکننده منوآمینواکسیداز (مانند ایزوکربوکسازید، فنلزین، ترانیل سیپرومین) تجویز می‌شود، MAOI می‌تواند به‌صورتی قابل توجه اثر اوپیوات را تقویت نماید. بنابراین، داروهای اوپیوئیدی نباید در بیماران تحت درمان با MAOI یا ظرف دو هفته از قطع آن تجویز شوند. پروکاربازین نیز که MAOI در دستگاه گوارش مهار می‌نماید می‌تواند با اوپیوئیدها تداخل داشته باشد. استفاده از آنتاگونیست‌های مخدرها و پارشیال آگونیست‌های آن (مانند پنتازوسین، بوپرنورفین و...) همراه

با یک آگونیست مخدر می‌تواند موجب بروز علائم و سندروم ترک گردد. آمفتامین‌ها مانند دکستروآمفتامین می‌توانند اثر ضددردی ناشی از اوپیوئیدها را تقویت نمایند. از آنجایی که مخدرها آزادسازی آنتی‌دیورتیک هورمون را القا می‌نمایند می‌توانند اثر مدرها را در بیماران مبتلا به نارسایی قلبی کاهش دهند (۴، ۳، ۱).

در بین داروهای اوپیوئیدی مشکل‌سازترین از لحاظ تداخل‌های دارویی متادون، اکسی‌کدون، مپریدین، فنتانیل، کدیین و ترامادول می‌باشند. ترامادول که یک مهارکننده ضعیف بازجذب نوراپی نفرین و سروتونین می‌باشد به‌صورت وسیعی از طریق CYP3A4 و CYP2D6 متابولیزه شده و کونژوگه می‌شود. از لحاظ تأثیر پلی مرفیسم بر مسیرهای متابولیسمی، در متابولیزه‌کننده‌های ضعیف CYP2D6، غلظت ترامادول ۲۰ درصد بیشتر و غلظت متابولیت آن ۴۰ درصد کمتر است. از افرادی که متابولیزه‌کننده‌های قوی هستند. خطر تشنج ناشی از ترامادول در بیمارانی که هم‌زمان در حال دریافت MAOI، TCA، SSRI، سایر اوپیوئیدها، نورولپتیک‌ها یا سایر داروهای کاهنده آستانه تشنج هستند افزایش می‌یابد. بنابراین، از تجویز هم‌زمان ترامادول با یک داروی تشنج‌زا باید اجتناب شود. بیمارانی که همراه با ترامادول می‌نمایند لازم است از لحاظ علائم و نشانه‌های سندروم سروتونین از جمله تغییرات مغزی - روانی (مانند ازیتاسیون، هالوسیناسیون، کما)، بی‌ثباتی‌های سیستم اتونوم (مانند تاکی کاردی، ناپایداری فشارخون، هیپرترمی)، اختلال‌های عصبی

- عضلانی (هیپرفلکسی، فقدان هماهنگی) و/یا علائم گوارشی (تهوع، استفراغ، اسهال) مورد پایش قرار گیرند. ترامادول موجب بروز علائم قطع در بیماران وابسته به مخدر شده و می‌تواند در افرادی که قبلاً سابقه وابستگی به مخدرها را داشته‌اند موجب شروع مجدد مصرف مواد گردد (۱،۳،۴).

مپریدین یا پتدین با بسیاری از داروهای اعصاب و روان تداخل داشته که اغلب منجر به سندروم سروتونین می‌گردد. جهت اجتناب از رخداد واکنش شدید و گاهی کشنده ناشی از تجویز هم‌زمان MAOI با پتدین یا سایر اویپوئیدها، لازم است پیش از تجویز داروی اویپوئیدی حداقل ۱۴ روز از قطع داروی MAOI گذشته باشد. هم‌چنین این دارو با لینزولید که آنتی‌بیوتیکی دارای اثرات MAOI است تداخل دارد و در بیماری که لازم است لینزولید تجویز شود، باید پتدین فوراً قطع گردد و بیمار از نظر سمیت و عوارض CNS مورد پایش قرار گیرد (۱، ۴). پتدین را می‌توان ۲۴ ساعت پس از آخرین مقدار مصرف لینزولید مجدد شروع نمود (۱).

کدیین یک پیش‌دارو است که تقریباً ۱۰ درصد آن توسط CYP2D6 به متابولیت فعالش مورفین تبدیل می‌شود (۷). متابولیسم کدیین نیز تحت تأثیر پلی مورفیسم ژنی قرار می‌گیرد. شیوع فنوتیپ CYP2D6 در میان نژادهای مختلف متفاوت است به طوری که در نژاد ژاپنی، چینی و هیسپانیک ۰/۵ تا ۱ درصد، در نژاد سفید ۱ تا ۱۰ درصد، در آمریکایی - آفریقایی ۳ درصد، در شمال آفریقا، ایتالیایی و عرب ۱۶ تا ۲۸ درصد می‌باشد. مواردی از مرگ در کودکانی که با توجه به پلی مورفیسم CYP2D6 متابولیزه‌کننده بسیار سریع کدیین بوده‌اند

و این دارو را دریافت کرده‌اند، گزارش شده است. علت مرگ ایجاد ناگهانی غلظت‌های بسیار بالای مورفین از کدیین در این مسیر متابولیسمی بوده است. این مساله به‌ویژه در کودکانی که به‌دلیل آپنه خواب تحت جراحی تونسیلکتومی قرار گرفته و به عارضه تضعیف تنفسی این داروها حساس‌تر هستند، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. بنابراین، تجویز کدیین جهت کنترل درد پس از این جراحی در کودکان منع شده است. هم‌چنین مواردی از مرگ در شیرخوارانی که مادرانشان متابولیزه‌کننده بسیار سریع کدیین بوده‌اند، به‌دلیل غلظت بالای مورفین در شیر مادر رخ داده است (۱). داروهای مهارکننده‌ها و القاکننده قوی این ایزوزیم تأثیر قابل توجهی بر اثر بخشی و سمیت کدیین خواهند داشت (۷).

متادون دارای نیمه عمر طولانی و تفاوت‌های بین فردی بسیاری است که تعیین مقدار مصرف مناسب را دشوار می‌نماید. از آن‌جایی که طول مدت اثر آن از نیمه عمر پلاسمایی اش کوتاه‌تر می‌باشد ممکن است به‌دلیل تجویز مکرر تجمع آن رخ دهد. از سوی دیگر، اثر کامل ضددردی آن پس از ۳ تا ۵ روز از شروع درمان دیده می‌شود و در این دوره به داروهای مسکن دیگر نیاز خواهد بود که این مساله خطر وقوع تداخل‌های دارویی را بیشتر می‌نماید. متادون پنجره درمان باریکی دارد. تجویز هم‌زمان مهارکننده‌های CYP3A4 و CYP2C9 با متادون می‌تواند موجب سمیت با متادون گردد در حالی که تجویز هم‌زمان القاکننده‌های آنزیمی می‌تواند موجب بروز سندروم ترک گردد. یک نگرانی جدی در مورد متادون، توانایی بالقوه آن در ایجاد آریتمی به‌صورت طولانی نمودن قطعه

آنتی‌رتروویرال با متادون به دلیل احتمال بالای تجویز هم‌زمان در بیماران HIV/AIDS با سابقه وابستگی به مواد مخدر اهمیت ویژه‌ای دارد.

منابع

1. Lisi DM. Drug-Drug Interactions Involving Pain Medications. Retrieved from US Pharmacist CME program website (http://www.uspharmacist.com/continuing_education/ceviewtest/lessonid/109799)
2. Madhusoodanan S, Velama U, Parmar J, Goia D, Brenner R. A current review of cytochrome P450 interactions of psychotropic drugs. *Ann Clin Psych* 2014; 26(2): 120-38.
3. Lexi-Comp, Inc. (Lexi-Drugs®). Lexi-Comp, Inc.; January 29, 2015.
4. Tatro DS, ed. Drug Interaction Facts. St. Louis, MO: Facts and Comparisons 2014.
5. Solomon DH. Nonselective NSAIDs: Adverse Cardiovascular effect. In: Post TW, editor. Up to Date. Waltham, MA: Up to Date. (2013)
6. Kotlińska-Lemieszek A, Klepstad P, Haugen DF. Clinically significant drug-drug interactions involving opioid analgesics used for pain treatment in patients with cancer: a systematic review. *Drug Design, Development and Therapy*. 2015;9:5255-5267. doi:10.2147/DDDT.S86983.
7. Becker, Daniel E. Adverse Drug Interactions. *Anesthesia Progress*. 2011;58(1): 31-41.

OTC به دلیل مهار کانال‌های پتاسیم قلبی می‌باشد. به طور کلی، تداخل‌های نقشی قابل توجه در ایجاد این نوع آریتمی دارند. هر چند طولانی شدن OTC و ایجاد آریتمی بالقوه کشنده تورسادی پوان در مقادیر بیشتر از ۲۰۰ میلی‌گرم روزانه معمول‌تر است، خطر عواملی چون وجود هیپرتروفی قلبی، مصرف مدر، هیپوکالمی، هیپومینزمی و سابقه ناهنجاری قلبی و هم‌چنین مصرف هم‌زمان سایر داروهای طولانی‌کننده OTC یا داروهای مهارکننده متابولیسم متادون در وقوع این عارضه مؤثر هستند. در نتیجه، قبل از شروع این دارو لازم است از افراد یک الکتروکاردیوگرام گرفته شود. تداخل دارویی متادون با داروهای آنتی‌رتروویرال پیچیده می‌باشد. از یک سو مهارکننده‌های پروتئاز که دارای اثر مهارکنندگی CYP3A4 می‌باشند موجب افزایش کلیرانس متادون و کاهش غلظت پلاسمایی آن و ایجاد علائم ترک می‌شوند. از سوی دیگر، متادون فراهمی زیستی و اثرات حداکثر مقدار دیدانوزین و استاوودین را کاهش و فراهمی زیستی زیدوودین را افزایش می‌دهد (۱). تداخل‌های داروهای