



رویکرد بالینی به تداخلات میان داروهای روانپزشکی و اوپیویدها

دکتر نازنین گرگزاده

کلینیک فارماکو تراپی داروخانه سیزده آبان

درمان را تحت تاثیر قرار داده و یا ایمنی بیمار را با خطر مواجه نماید. این تداخلات ممکن است ماهیتی فارماکودینامیک یا فارماکوکینتیک داشته باشند. رویکرد صحیح به تداخلات میان اوپیویدها و داروهای روانپزشکی برای ارایه‌دهندگان خدمات بهداشتی و درمانی جهت ارایه مراقبت بهینه و پیشگیری از پیامدهای بالینی نامطلوب، امری ضروری به نظر می‌رسد.

مصرف هم‌زمان اوپیویدها و داروهای روانپزشکی یکی از چالش‌های بالینی مهم به شمار می‌رود. بیماران مبتلا به اختلالات روانپزشکی ممکن است با اعتیاد به مواد اوپیویدی دست و پنجه نرم کنند یا از برخی از آن‌ها مانند متادون و بوپرنورفین جهت درمان اعتیاد به مواد مخدر استفاده نمایند که این امر منجر به بروز تداخلات دارویی پیچیده‌ای می‌شود که می‌تواند اثربخشی

سوء مصرف اوپیوئیدها در بیماران مبتلا به اختلالات روان پزشکی به طور قابل توجهی با علایم شدیدتر، مدت بیماری طولانی تر و استفاده بیشتر از خدمات درمانی همراه می باشد. میزان شیوع اختلالات روان پزشکی در طول عمر افراد مبتلا به وابستگی به اوپیوئیدها، تا ۵۰ درصد تخمین زده شده است، تقریباً نیمی از افراد مبتلا به وابستگی اوپیوئیدها، همزمان دچار اختلالات خلقی یا اضطرابی از جمله اختلال افسردگی اساسی، اختلال اضطراب فراگیر و اختلال هراس می باشند. علایم افسردگی اغلب با درمان اعتیاد (مانند متادون یا بوپره نورفین) بهبود می یابند، اما تعداد قابل توجهی از بیماران، نیازمند مصرف داروهای ضد افسردگی خواهند بود. همچنین، شیوع وابستگی به اوپیوئیدها در طول عمر افراد مبتلا به اسکیزوفرنی بین ۵ تا ۵۰ درصد متغیر بوده که این رقم به طور قابل توجهی بالاتر از جمعیت عمومی می باشد.

به طور عمده، داروهای اوپیوئیدی در مصرف همزمان با داروهای روان پزشکی از طریق ۵ مکانیسم مختلف تداخل ایجاد می نمایند:

(الف) سرکوب سیستم اعصاب مرکزی

(ب) سندروم سروتونین

(ج) طولانی شدن فاصله QT

(د) تغییر در متابولیسم اوپیوئیدها از طریق القا یا مهار آنزیم های کبدی متابولیزه کننده آنها
(ه) تشدید عوارض آنتی کولینرژیک

در سالیان اخیر، افزایش قابل توجهی در مرگ و میر مرتبط با داروی متادون گزارش شده که در بسیاری از این موارد، تداخلات دارویی با متادون دخیل بوده اند، در همین راستا توجه به این تداخلات و مدیریت مناسب آنها ضروری به نظر می رسد تا از بروز این وقایع ناگوار پیشگیری به عمل آید. همچنین تداخلاتی که با القا یا مهار آنزیم های متابولیزه کننده کبدی باعث کاهش یا افزایش سطح سرمی اوپیوئیدها می شوند نیز باید به طور صحیح پیشگیری و مدیریت شوند، چرا که ممکن است با افزایش خطر وقوع سندروم ترک (در صورت کاهش سطح سرمی اوپیوئیدها) یا مسمومیت با اوپیوئیدها (در صورت افزایش سطح سرمی اوپیوئیدها) در ارتباط باشند. در ارتباط با تداخلات منجر به سندروم سروتونین و یا طولانی شدن فاصله QT نیز باید تمهیدات پیشگیرانه مؤثر لحاظ گردد تا از بروز این عوارض بالقوه تهدید کننده حیات، بتوان جلوگیری نمود.

در ادامه، به بررسی هر کدام از این سازوکارهای تداخلی پرداخته خواهد شد.

(الف) سرکوب سیستم اعصاب مرکزی (CNS)

مصرف همزمان اوپیوئیدها با داروهای روان پزشکی می تواند باعث تشدید سرکوب CNS شود. بسیاری از داروهای روان پزشکی اعم از آنتی سایکوتیک ها، بنزودیازپین ها، داروهای ضد افسردگی و تثبیت کننده های

این ترکیب‌های دارویی، حتماً باید به بیمار و مراقبان وی در خصوص اثرات ناخواسته این تداخل، آموزش‌های لازم ارائه گردد.

ب) سندروم سروتونین

سندروم سروتونین که با عنوان سمیت سروتونین نیز شناخته می‌شود، یک شرایط بالقوه تهدیدکننده حیات بوده که با افزایش فعالیت سروتونرژیک در CNS همراه می‌باشد. عمدتاً در اثر تداخل میان دو یا چند داروی سروتونرژیک و یا مسمومیت با این داروها رخ می‌دهد، ولی در افراد حساس به سروتونین می‌تواند بعد از شروع تنها یک داروی سروتونرژیک یا متعاقب افزایش دوز آن رخ دهد. برخی داروها با افزایش فعالیت سروتونرژیک مرکزی عمل می‌کنند که این امر از طریق مکانیسم‌هایی نظیر مهار بازجذب سروتونین، کاهش متابولیسم سروتونین یا تحریک مستقیم گیرنده‌های سروتونین صورت می‌گیرد. داروهای مهارکننده بازجذب سروتونین یا نوراپی‌نفرین-سروتونین و همچنین داروهای مهارکننده آنزیم منوآمین اکسیداز با بروز این سندروم در ارتباط می‌باشند. داروها و مواد اویپوئیدی نیز ممکن است اثرات سروتونین را از طریق تحریک مستقیم گیرنده‌های سروتونین یا مهار بازجذب سروتونین تشدید کنند. از میان داروهای اویپوئیدی، ترامادول، فنتانیل و پتیدین به میزان بیشتری دارای

خلق در صورت مصرف همزمان اویپوئیدها، ممکن است باعث تشدید سرکوب CNS شوند که به صورت خواب‌آلودگی، آتاکسی، گیجی، ضعف، افت فشار خون، سرکوب سیستم تنفسی و حتی کما می‌تواند تظاهر یابد.

به‌طور کلی، تجویز همزمان دو یا تعداد بیشتر از داروهایی با پتانسیل سرکوب CNS در اغلب اوقات از نظر بالینی قابل قبول می‌باشد، ولی توصیه شده که تا حد ممکن از مصرف همزمان اویپوئیدها با داروهای روانپزشکی که پتانسیل سرکوب CNS (خواه به صورت مکانیسم عمل اصلی دارو یا به صورت عارضه جانبی دارو) را دارند، اجتناب گردد و فقط در صورتی که انتخاب‌های جایگزین مؤثر و ایمن‌تری وجود نداشته باشند، اقدام به تجویز آن‌ها شود. بهتر است در صورتی که اجبار به تجویز چنین ترکیب‌های دارویی وجود داشته باشد، از حداقل دوز مؤثر هر کدام استفاده گردد و سعی بر این باشد که تا حد ممکن مدت مصرف همزمان داروها به حداقل ممکن محدود شود. بهتر است وقتی تصمیم به اضافه کردن داروی جدید گرفته می‌شود، این کار موقعی انجام گیرد که به اثرات ساپرس CNS داروی قبلی تحمل ایجاد شده باشد. با این وجود، براساس توصیه FDA بیماران مصرف‌کننده داروهای سرکوب‌کننده CNS نمی‌باید از برنامه‌های درمان اعتیاد شامل متادون و بوپرنورفین حذف گردند، چرا که اعتیاد درمان نشده نیز مضرات خاص خود را دارد. در صورت تجویز

تظاهرات و تشخیص

سروتونین در سیستم اعصاب مرکزی در تنظیم توجه، رفتار و تنظیم دمای بدن نقش دارد. تحریک گیرنده‌های پس سیناپسی $5-HT_{1A}$ و $5-HT_{2A}$ در بروز سندروم سروتونین نقش مهمی ایفا می‌کنند.

تظاهرات این عارضه به صورت یک تریاد شامل تغییرات وضعیت متال (مانند اضطراب، بیقراری و کاهش هوشیاری)، هیپراکتیویته اتونوم (مانند هیپرترمی، تعریق، افزایش فشارخون، افزایش ضربان قلب، استفراغ، اسهال) و اختلالات نوروماسکولار (مانند هیپررفلکسی، کلونوس، ترمور) تظاهر می‌یابند که البته، شدت علائم ممکن است از خوش خیم تا کشنده در بیماران مختلف متغیر باشد. همان‌طور که پیش‌تر نیز ذکر شد، متاسفانه در بسیاری از موارد با توجه به علائم غیراختصاصی این سندروم، به درستی تشخیص داده نشده و نتیجتاً درمان مناسب و به موقع نیز برای آن انجام نمی‌شود. برای تشخیص دقیق این سندروم باید یک شرح حال دقیق از داروهای مصرفی شامل داروهای نسخه‌ای و بدون نسخه، مکمل‌ها، داروهای گیاهی و نیز مواد مورد سوء مصرف از بیمار گرفته شود، از میان گیاهان دارویی، گل راعی^۱ می‌تواند در صورت همراهی با سایر داروهای سروتونریک باعث بروز سندروم سروتونین گردد. همچنین تریپتوفان که در برخی از

خاصیت سروتونریک بوده و در مصرف همزمان با داروهای روانپزشکی دارای خاصیت سروتونریک، با احتمال بیشتری ایجاد سندروم سروتونین می‌نمایند. از میان داروهای روانپزشکی، این تداخل بیشتر با داروهای ضدافسردگی، بوسپیرون، لیتیم و داروهای آنتی‌سایکوتیک مشاهده می‌شود. داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین احتمالاً شایع‌ترین علت بروز این سندروم می‌باشند.

این سندروم در واقعیت احتمالاً بیشتر از میزان گزارش شده در متون علمی رخ می‌دهد، چرا که تظاهرات این سندروم چندان اختصاصی نبوده و ممکن است مخصوصاً در موارد خفیف، با سایر اختلالات اشتباه گرفته شده و مورد غفلت واقع شود. از این رو، باید دقت بیشتری در جهت تشخیص درست و به موقع این اختلال لحاظ گردد. عوامل خطر بروز سندروم سروتونین عبارتند از:

- ❖ تعداد بالاتر داروهای سروتونریک
- ❖ غلظت سرمی بالای دارو به‌عنوان مثال ناشی از تداخلات دارویی مهارکننده متابولیسم داروها یا اختلال اعضای‌های حذف کننده دارو از بدن یا مصرف دوزهای بالاتری از دارو
- ❖ داروهای مهارکننده انتخابی بازجذب سروتونین (SSRI) یا مهارکننده‌های منوآمین اکسیداز (MAOI) در مقایسه با آگونیست‌های سروتونین خطر بالاتری دارند.

درمان این سندروم شامل قطع تمام داروهای سروتونرژیک و درمان حمایتی به صورت حفظ علایم حیاتی در محدوده طبیعی، ایجاد سدیشن با بنزودیازپین‌ها و تجویز آنتاگونیست‌های سروتونین می‌باشد.

ج) طولانی شدن فاصله

QT (QT interval prolongation)

سندروم QT طولانی، یک اختلال هدایت قلبی ناشی از طولانی شدن رپلاریزاسیون بطنی می‌باشد و قابلیت تبدیل به یک تاقیکاردی بطنی پلی‌مورفیک به نام torsades de pointes (TdP) را داشته و در صورت عدم مداخله سریع ممکن است منجر به مرگ ناگهانی قلبی شود.

یکی از دلایل مهم بروز QT طولانی، داروها می‌باشند که یا به‌طور مستقیم یا در اثر ایجاد اختلالات الکترولیتی (نظیر مدرها) باعث ایجاد این عارضه می‌گردند. برای ارزیابی رخداد این عارضه باید فاصله QT در لیدهای مختلف یک نوار قلب ۱۲ لیدی (ترجیحاً لید II و V5) محاسبه شده و سپس با تعداد ضربان قلب، تصحیح شود که این کار با کمک فرمول‌های مختلفی مانند فرمول بازت^۳ و فردریشیا^۴ هوجز^۵ و فرامینگهام^۶ انجام می‌گیرد که همگی به صورت ابزارهای محاسبه کننده^۷ در دسترس هستند. بازه بوردرلاین و طولانی QTc براساس جنسیت در جدول (۱) ذکر شده است:

مکمل‌ها وجود دارد نیز ممکن است با بروز این سندروم مرتبط باشد.

برای تشخیص این سندروم، در برخی منابع، معیار هانتر^۲ پیشنهاد شده که طبق آن وجود یک داروی سروتونرژیک در تاریخچه دارویی بیمار به همراه یکی از شرایط زیر می‌تواند مطرح کننده سندروم سروتونین باشد:

- ❖ کلونوس خودبه‌خودی
- ❖ کلونوس القا شده به همراه تعریق یا آرتیاسیون
- ❖ کلونوس چشمی به همراه تعریق یا آرتیاسیون
- ❖ ترمور به همراه هیپررفلکسی
- ❖ هیپرتونی به همراه دمای بالای ۳۸ درجه و کلونوس خودبه‌خودی یا القا شده

پیشگیری، ارزیابی و درمان

عمده تداخلات میان اویپوئیدها و داروهای روانپزشکی از نظر ایجاد سندروم سروتونین، تداخل رده C می‌باشد و از این رو، پایش بیماران از نظر علایم این سندروم توصیه شده است. اغلب موارد این عارضه، طی ۲۴ ساعت ابتدایی افزایش دوز داروهای سروتونرژیک یا شروع یک داروی جدید سروتونرژیک رخ داده‌اند، از این رو، ارزیابی بیماران در این بازه زمانی حائز اهمیت می‌باشد. در بیماران پرخطر از نظر رخداد این عارضه، تجویز داروهای آلترناتیو توصیه گردیده است. همچنین تجویز داروهای دسته مهارکننده‌های آنزیم MAO همراه با اویپوئیدها و تا ۱۴ روز بعد قطع مهارکننده‌های آنزیم MAO ممنوع می‌باشد.

جدول ۱- بازه بوردرلاین و طولانی QTc براساس جنسیت

جنسیت	بوردرلاین	طولانی
زن بالغ	۴۶۰-۴۷۹	≥ 480
مرد بالغ	۴۶۰-۴۶۹	≥ 470
قبل از بلوغ	۴۵۰-۴۵۹	≥ 460

تظاهرات بالینی

تظاهرات بالینی این عارضه، در میان افراد مختلف، متفاوت بوده، در بسیاری از بیماران، QT طولانی بدون علامت می باشد و تنها از طریق اندازه گیری فاصله QT در الکتروکاردیوگرام مشخص می شود. با این حال، در برخی بیماران ممکن است علایمی نظیر تپش قلب، سرگیجه، سبکی سر مشاهده گردند.

عوامل خطر

عوامل خطر بروز QT طولانی ناشی از مصرف داروها یا تداخلات دارویی تقریباً مشابه با عوامل خطر این عارضه با سایر اتیولوژی ها می باشند. مهم ترین عوامل خطر عبارتند از:

- ❖ سن بالاتر
- ❖ جنسیت زن
- ❖ بیماری قلبی ساختاری یا عملکردی
- ❖ برادیکاردی و بلاک AV
- ❖ اختلالات الکترولیتی مانند هیپوکالمی، هیپومگنیزیمی و هیپوکلسمی یا داروهای ایجادکننده این اختلالات مانند مدرها یا

مهارکننده های پمپ پروتون (PPIs) ❖ دوز بالاتر دارو یا سطح سرمی بالاتر (مثلاً در اثر نارسایی اعضای دفع کننده دارو یا مصرف مهارکنندگان آنزیم های متابولیزه کننده دارو) ❖ مصرف همزمان داروهای طولانی کننده QT در رژیم دارویی بیمار در جدول (۲) پتانسیل طولانی نمودن QT با گروه های مختلف داروهای روانپزشکی ذکر شده است. از میان اوپیوئیدها داروی متادون، قویا با QT طولانی و اریتمی TdP همراه می باشد. یکی از boxed warnings دارو مربوط به این عارضه است. چند مطالعه مورد-شاهد، کراس سکشنال و کوهورت، تاثیرات معنی دار متادون را بر طولانی شدن QT نشان داده اند. البته، شیوع دقیق QT طولانی و TdP در بیماران مصرف کننده متادون چندان مشخص نیست. بوپرنورفین نیز با احتمال افزایش QT همراه بوده ولی به میزان بسیار کمتری از متادون این عارضه را ایجاد می کند. تاثیرات سایر اوپیوئیدها بر میزان QT چندان از نظر بالینی دارای اهمیت نمی باشند.

تهیه فهرست کامل از داروهای مصرفی (شامل داروهای نسخه‌ای، بدون نسخه و داروهای گیاهی) و تغییرات اخیر در رژیم دارویی از بیمار گرفته شود. تاریخ شروع هر دارو، دوز، تغییرات دوز و مدت مصرف هر دارو باید مورد سوال قرار گیرد. هم چنین درباره مواد غیرقانونی مورد سومصرف نیز باید سوال شود. در میان داروهای گیاهی، گیاه شیرین بیان^۸ یا فراورده‌های دارویی حاوی این گیاه به دلیل خطر ایجاد هیپوکالمی و گیاه سین کونا^۹ (حاوی کینین و کینیدین) از نظر این عارضه مهم هستند. همچنین مصرف آب گریپ فروت به دلیل مهار P-glycoprotein و افزایش سطح سرمی برخی داروها می‌تواند دارای اهمیت باشد.

به نظر می‌رسد که از میان داروهای SSRI، داروی سیتالوپرام با احتمال بیشتری نسبت به بقیه داروهای این دسته با افزایش خطر QT طولانی در ارتباط باشد، به همین علت طبق توصیه FDA دوز بالای ۴۰ میلی گرم در روز از این دارو در هیچ بیماری توصیه نمی‌شود و در بیماران بالای ۶۰ سال یا بیماران مبتلا به اختلال عملکرد کبد، حداکثر دوز ۲۰ میلی گرم روزانه توصیه شده است. از میان آنتی سایکوتیک‌ها نیز کلرپرومازین و هالوپریدول وریدی خطر بالایی داشته و پرفنازین، تری فلورازین، آریپیپرازول و فلوفنازین یا عاری از خطر بوده یا خطر پاییینی دارند. برای بررسی علل دارویی QT طولانی،

جدول ۲- خطر ایجاد QT طولانی با داروهای روانپزشکی

دسته دارویی	خطر کم	خطر متوسط	خطر بالا
ضد افسردگی ها	آمی تریپتیلین دزیپرامین فلوکستین میرتازپین نور تریپتیلین ترازودون سرتالین	سیتالوپرام کلومیپرامین دوکسپین اس سیتالوپرام ایمی پرامین	-
آنتی سایکوتیک ها	فلوفنازین آریپیپرازول	کلوزاپین فلوننتیکسول هالوپریدول خوراکی الانزاپین پیموزاید کوتیاپین ریسپریدون تیوریدازین	کلرپرومازین هالوپریدول وریدی زیپراسیدون
سایر	اتوموکستین لیتیم	-	-

پیشگیری و ارزیابی

در جهت پیشگیری و کاهش خطر ابتلا به این عارضه، مدیریت عوامل خطر قابل تغییر نظیر اجتناب از برادیکارد شدن بیمار، پایش و اصلاح اختلالات الکترولیتی مخصوصا هیپوکالمی و هیپومگنیزیمی و هیپوکلسمی در صورت نیاز، تجویز متادون یا سایر داروهای طولانی کننده QT در حداقل دوز مؤثر ممکن، اجتناب از مصرف سایر داروهای طولانی کننده QT در بیماران مصرف کننده متادون تا حد امکان، ارزیابی تداخلات منجر به افزایش سطح سرمی متادون یا سطح سرمی سایر داروهای طولانی کننده QT (مثلا در اثر مصرف مهارکننده های آنزیم های کبدی) و نیز تنظیم دوز متادون و سایر داروهای طولانی کننده QT در بیماران مبتلا به نارسایی کبدی و یا کلیوی در صورت نیاز (براساس دستورالعمل های بالینی موجود)، ضروری می باشد.

همچنین طبق توصیه های نرم افزار لکسی کامپ، توصیه شده از مصرف سیتالوپرام، فلوپنتیکسول و تیوریدازین در بیماران مصرف کننده متادون اجتناب گردد (تداخل رده X). طبق توصیه های نرم افزار مذکور بهتر است در بیماران مصرف کننده متادون به جای داروهای اس سیتالوپرام، کلرومازین، الازاپین، کلوزاپین و ریسپریدون، داروهای جایگزین ایمن تری انتخاب گردند (تداخل رده D). ارزیابی نوار قلب نیز در مصرف همزمان متادون با داروهای فلوکستین،

ترازودون، سرتالین، میرتازاپین، آمی تریپتیلین، نورتریپتیلین، دزپیرامین، فلوفازین و لیتیم توصیه شده است (تداخل رده C).

آموزش به بیماران در خصوص اطلاع داروهای مصرفی به هنگام مراجعه به مطب پزشکان و مراکز درمانی و هشدار در خصوص جایگزینی الکترولیت ها در مواقع ابتلا به بیماری هایی که با از دست دادن الکترولیت ها همراه هستند مانند گاستروانتریت نیز در جهت پیشگیری از بروز QT طولانی ضروری می باشد. به طور کلی، پیش از شروع متادون باید نوار قلب از نظر فاصله QT بررسی شود، در صورتی که $QTc > 500$ میلی ثانیه پیش از شروع دارو باشد، از تجویز متادون باید اجتناب گردد. در صورتی که $QTc: 450-500$ میلی ثانیه باشد، بهتر است داروی دیگری به جای متادون تجویز شود. همچنین در صورتی که بعد از شروع متادون در پایش های انجام شده، $QTc \geq 500$ میلی ثانیه شود، توصیه می شود متادون به یک اویپوئید دیگر تغییر یافته یا این که دوز آن کاهش یابد و مجدداً QT چک گردد. تواتر چک نوار قلب در بیماران بدون عامل خطر به صورت پایه و پیش از تیتراسیون دوز به ۱۰۰ میلی گرم در روز و نیز ۷ روز بعد از تیتراسیون دوز توصیه می شود. در بیماران دارای عامل خطر برای طولانی شدن QT، پیش از شروع متادون، در زمان رسیدن به دوز پایدار، بعد از هر افزایش دوز و نیز بعد از شروع هر داروی تداخل کننده (پتانسیل افزایش QT) و یا ایجاد شدن هر

در دسترس خواهد بود. بنابراین، این تداخل ممکن است باعث کاهش غلظت سرمی مورفین و در نتیجه، کاهش اثرات ضددردی کدیین گردد. در صورت تجویز این ترکیب دارویی، ارزیابی بیمار از نظر کاهش اثرات درمانی کدیین ضروری بوده و در صورت مشاهده کاهش اثربخشی، ممکن است نیازمند افزایش دوز کدیین بود. در صورت مصرف داروهای مهار کننده 2D6 نظیر فلوکستین، پاروکستین یا دولوکستین (به میزان کمتر) هم کاهش متابولیسم کدیین به مورفین و در نتیجه، کاهش اثرات ضددردی کدیین مورد انتظار خواهد بود.

اکسی کدون از طریق ساب تایپ 2D6 به متابولیت فعال یعنی اکسی مورفون تبدیل می شود، همچنین از طریق ساب تایپ 3A4 به نوراکسی کدون (متابولیت با فعالیت ضعیف) تبدیل می شود. در صورت مصرف همزمان کاربامازپین و کدیین، افزایش تبدیل اکسی کدون به نوراکسی کدون مورد انتظار خواهد بود و از این رو، غلظت سرمی و اثربخشی اکسی کدون ممکن است کاهش یابد. در صورت تجویز این ترکیب دارویی، ارزیابی بیمار از نظر کاهش اثرات درمانی اکسی کدون ضروری بوده و در صورت مشاهده کاهش اثربخشی، ممکن است نیازمند افزایش دوز اکسی کدون بود. در صورت مصرف داروهای مهار کننده 2D6 نیز کاهش در غلظت اکسی مورفون مشاهده شده، ولی سطح اکسی کدون دچار تغییرات معناداری

عامل خطر پایش نوارقلب از نظر فاصله QT توصیه گردیده است.

د) تغییر در متابولیسم اوبیویدها از طریق القا یا مهار آنزیم های کبدی متابولیزه کننده آنها

داروی فلوکستین مهار کننده CYP450 ساب تایپ 2C19 به میزان متوسط و مهار کننده قوی ساب تایپ 2D6 می باشد. هم چنین داروی پاروکستین نیز مهار کننده قوی ساب تایپ 2D6 و داروی دولوکستین مهار کننده متوسط این ساب تایپ می باشد. داروی کاربامازپین نیز القا کننده قوی سیتوکروم P450 ساب تایپ 3A4 و القا کننده ضعیف 1A2 به شمار می رود. از این رو، مصرف این داروها با اوبیویدهای متابولیزه شونده با این ساب تایپ های آنزیمی می تواند باعث بروز تداخلات دارویی گردد که برای آنها باید اقدامات مناسبی لحاظ گردد. اوبیویدهایی مانند مورفین، هرویین و اپیوم به دلیل این که سوبسترای آنزیم های مذکور نیستند، از این نظر تداخلی با مصرف این داروهای روانپزشکی ندارند.

کدیین از طریق ساب تایپ 2D6 به متابولیت فعال یعنی مورفین تبدیل می شود، همچنین از طریق ساب تایپ 3A4 به نورکدیین (متابولیت با فعالیت ضعیف) تبدیل می شود. در صورت مصرف همزمان کاربامازپین و کدیین، افزایش تبدیل کدیین به نورکدیین مورد انتظار بوده و از این رو، کدیین کمتری برای تبدیل شدن به مورفین

از نظر بالینی نمی‌شود که احتمالاً به دلیل جبران از مسیر متابولیکی 3A4 می‌باشد و از این رو، ممکن است اقدام بالینی خاصی نیاز نباشد. ترامادول از طریق ساب تایپ 2D6 به یک متابولیت بسیار فعال (مسئول عمده اثرات آنالژیک دارو) و از طریق ساب تایپ 3A4 به یک متابولیت غیرفعال تبدیل می‌شود. به‌طور کلی، مصرف همزمان ترامادول و کاربامازپین ممنوع می‌باشد، کاربامازپین با القای 3A4 ممکن است سطح سرمی ترامادول و متابولیت فعال آن را کاهش داده و باعث کاهش اثربخشی یا علایم سندروم ترک گردد و لازم است که بیمار از این نظر پایش گردد. در صورت مصرف داروهای مهارکننده 2D6 مذکور نیز تبدیل ترامادول به متابولیت فعال آن کاهش یافته و ممکن است شاهد کاهش اثربخشی دارو بود. از طرفی، سطح خود ترامادول افزایش یافته و ممکن است باعث ایجاد عوارضی مانند سندروم سروتونین و افزایش خطر تشنج گردد و لازم است بیمار از نظر میزان اثربخشی دارو و نیز عوارض ترامادول ارزیابی گردند.

بوپرنورفین از طریق سیتوکروم P450 ساب تایپ 3A4 متابولیزه و به نوربوپرنورفین (متابولیت ضعیف) تبدیل می‌شود. مصرف همزمان این دارو با کاربامازپین که القاکننده قوی این ساب تایپ محسوب می‌شود، می‌تواند باعث کاهش اثرات بوپرنورفین و یا ایجاد علایم سندروم ترک گردد. بنابراین، پایش دقیق بیمار از نظر کاهش اثربخشی و نیز علایم سندروم ترک توصیه می‌شود و از این رو، در صورت نیاز ممکن است ضرورت افزایش دوز بوپرنورفین وجود داشته باشد. متادون نیز از طریق طیف وسیعی از ساب‌تایپ‌های سیتوکروم P450 از جمله 3A4 به متابولیت‌های غیرفعال متابولیزه شده و بنابراین، احتمال کاهش سطح سرمی متادون و در نتیجه کاهش اثربخشی در اثر مصرف همزمان با کاربامازپین وجود دارد. توجه به این نکته لازم است که پس از قطع داروی تداخل‌کننده با متابولیسم اوپیوئیدها و برداشته شدن اثرات القاکنندگی یا مهارکنندگی آنزیم‌های کبدی، ارزیابی دقیق بیمار و در صورت نیاز تنظیم دوز مجدد انجام گیرد.

زیرنویس‌ها

1. Hypericum perforatum
2. Hunter criteria
3. Bazett
4. Fridericia
5. Hodges
6. Framingham
7. calculator
8. Glycyrrhiza glabra
9. Chinchona

1. Lexi-Interact™. Lexicomp Wolters Kluwer Health, Inc.; 2025. Available from: <https://store.wolterskluwer CDI.com/CDI>. [Last accessed on 2025 Oct 1].
2. Funk MC. Beach SR. Bostwick JR. Resource document on QTc prolongation and psychotropic medications. American Psychiatric Association, APA Resource Document. 2018.
3. Boyer EW. Serotonin syndrome (serotonin toxicity). UpToDate. Wolters Kluwer. 2023.
4. Berul CI. Acquired long QT syndrome: clinical manifestations, diagnosis, and management. UpToDate. Post TW (ed): UpToDate, Waltham, MA. 2023.
5. Chou R. Cruciani RA. Fiellin DA. Compton P.. Methadone safety: a clinical practice guideline from the American Pain Society and College on Problems of Drug Dependence, in collaboration with the Heart Rhythm Society. The journal of pain: official journal of the American Pain Society 2014; 15:321-337.
6. Preston CL. Stockley's Drug interactions. 12th ed. London: Pharmaceutical Press; 2019
7. McCance-Katz EF. Sullivan LE. Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. Am J Addictions 2010;19(1):4-16.