

## تست‌های آزمایشگاهی مواد مخدر (شبه افیونی) تجویزی

### چکیده

سوء استفاده مواد مخدر ضد درد به طور چشمگیری در دو دهه گذشته افزایش یافته است، و این داروها در حال حاضر دسته بسیار رایج داروهای تجویزی را نشان می‌دهند. آن‌ها از علل عمده مرگ و میر ناشی از مسمومیت در ایالات متحده آمریکا بیش از هرئوئین و کوکائین به شمار می‌روند. تست‌های آزمایشگاهی نقش مهمی در تشخیص سوء استفاده مواد مخدر و ارزیابی بیماران مبتلا به مسمومیت مواد مخدر ایفا می‌کنند. آزمایشگاه‌ها از هر دو روش ایمونواسی و روش کروماتوگرافی (به عنوان مثال، کروماتوگرافی مایع با تشخیص طیف سنجی جرمی)، اغلب به صورت ترکیبی، برای آشکار ساختن تشخیص بالا حساسیت و ویژگی داروی مخدر استفاده می‌کنند. روش‌های تست برای مواد مخدر در عرصه محیط کار-آزمایش آغاز می‌شوند و روی تشخیص مصرف هروئین غیرقانونی متمرکز شده‌اند. تجزیه و تحلیل برای طیف گسترده‌ای از مخدرها در حال حاضر در زمینه انتشار داروی مخدر تجویزی مورد نیاز است. روش‌های تست نیز در درجه اول بر اساس غربالگری ادرار بودند؛ با این حال، روش‌های تجزیه و تحلیل نمونه‌های جایگزین مانند بزاق، عرق و مو در دسترس هستند. استفاده از آزمایش برای نظارت بر درمان با داروی مخدر تجویزی به طور فزاینده استفاده مهم تست داروی مخدر است، و این حوزه تست چالش‌های جدید تفسیری را معرفی می‌کند. به طور خاص، متابولیسم دارو مخدر ممکن است یک شبه افیونی بالینی در دسترس را به یکی دیگر تبدیل کند. حساسیت روش‌های آزمایش نیز بطور قابل توجهی در سراسر طیف داروهای مخدر متفاوت است. بنابراین درک درستی از متابولیسم مواد مخدر و حساسیت روش نسبت به داروهای مختلف مخدر برای استفاده مؤثر این آزمایشات ضروری است. الگوریتم‌های بهبود یافته آزمایش و تحقیقات بیشتر در مورد استفاده مؤثر تست مواد مخدر در محیط بالینی، به ویژه در طب درد و سوء مصرف مواد، مورد نیاز هستند.

کلمات کلیدی: مواد مخدر. غربالگری. داروهای ضد درد. سوء مصرف مواد

### مقدمه

درد مزمن غیر سرطانی نشان دهنده یک مشکل عمده سلامتی در سراسر جهان است [1]. اگر چه در دراز مدت عواقب درمان درد مزمن غیر سرطانی با داروهای مخدر شبه افیونی مشخص نیستند، مصرف مواد افیونی تجویزی در طول دهه گذشته در تلاش برای افزایش درمان درد مزمن افزایش یافته است [2 و 3]. در طول دهه گذشته، سوء استفاده مواد مخدر تجویزی نیز سر به فلک کشیده است [4].

میل به ارائه کنترل مناسب درد در هنگام اجتناب از سوء استفاده مواد مخدر منجر به معضلی مهم برای ارائه مراقبت‌های بهداشتی می‌شود. بنابراین روش‌های تشخیص سوء استفاده کمک‌های انتقادی برای تجویز این داروها هستند. چندین ابزار برای کمک به تشخیص سوء مصرف مواد مخدر و سوء استفاده شامل ابزارهای غربالگری مبتنی بر درخواست [5-9]، برنامه‌های نظارت بر مواد مخدر تجویزی [10]، و آزمایش مواد مخدر توسعه یافتند. تست ادرار مواد مخدر (UDT) به طور گسترده‌ای به عنوان روشی برای شناسایی سوء مصرف و سوء استفاده مواد مخدر شبه افیونی در طول درد مزمن و درمان سوء مصرف مواد [11] اختصاص یافته است و اغلب در سایر موقعیت‌های بالینی برای بررسی مصرف مواد مخدر نابجا همچون بیماران مبتلا به اختلالات رفتاری و دیگر نشانه‌هایی که نشان دهنده مسمومیت مواد مخدر هستند، نیز مورد استفاده قرار می‌گیرد.

تفسیر درست تست نیز بسیار مهم است چرا که ممکن است پایه و اساس تصمیم‌گیری‌های درمان، تعقیب کیفی (به عنوان مثال، راننده صدمه دیده)، و یا واجد شرایط بودن پیوند عضو باشد. این مقاله بر روی تست مواد مخدر شبه افیونی تمرکز خواهد کرد، که به تکامل در کنار افزایش استفاده از مواد مخدر ادامه می‌دهد. به طور خاص، اهمیت روش‌های تست و تأثیر آنها بر تفسیر نتایج موقعیت‌های بالینی بحث خواهد شد.

### غربالگری ادرار برای مصرف مواد مخدر شبه افیونی

رویکردهای سنتی برای بررسی مواد مخدر در طب بالینی بر رویکردهایی تکیه دارد که در اصل برای محل کار توسعه یافتند. اگرچه این بررسی بر روی مخدرها تمرکز خواهد کرد، تست مشابه را می‌توان برای طیفی از مواد انجام داد. در طرح آزمایش‌های سنتی، دو ردیف از آزمایشات به کار رفته‌اند. هدف ردیف اول بررسی سریع تعداد زیادی از نمونه‌ها برای مخدرها است. ردیف دوم از آزمایشات به طور کلی با استفاده از روش‌های بسیار خاص مانند کروماتوگرافی گازی

و یا کروماتوگرافی مایع با طیف سنجی جرمی که برای تأیید نتیجه غربالگری عمل می‌کند، انجام می‌شود. تست تاییدی در موقعیت قانونی و محل کار، با پیگیری بعدی دستورالعمل‌های آزمایش اداره خدمات بهداشت روانی (SAMHSA) و سوء مصرف مواد اجباری است [12]. از آنجا که نتایج تأیید عموماً در همان روز در دسترس نیستند، در نتیجه کمتر احتمال دارد در تصمیم‌گیری بالینی تأثیر بگذارند، آزمایشگاه‌های بیمارستان که تست ادرار را صرفاً برای مقاصد بالینی انجام می‌دهند ممکن است به طور معمول این ردیف دوم تست [13] را انجام ندهند.

گام غربالگری اولیه نقش مهمی در هر طرح آزمایش ایفا می‌کند. در تست مواد مخدر محل کار، تشخیص مصرف داروهای مخدر غیرقانونی در جمعیتی با شیوع کلی کم از مصرف مواد افیونی دنبال می‌شود [14]. در محیط بالینی، شیوع قرار گرفتن در معرض مواد مخدر با توجه به پیش‌انتخاب بیماران برای غربالگری بر اساس ظن بالینی قرار گرفتن در معرض مواد مخدر و یا تجویز مخدر بسیار بالاتر است [15]. هدف از تست ممکن است در محیط بالینی‌ای که در آن هدف اغلب تشخیص عدم استفاده از مواد مخدر تجویزی که ممکن است تغییر مسیر مواد مخدر را نشان دهد، متفاوت باشد، تغییر مسیر مواد مخدر عامل دخیل مهمی برای داروهای تجویزی مخدر جاری می‌باشد. این تفاوت‌ها در شیوع و هدف آزمایش نقش مهمی بر کاربرد تست دارند [16]. اثر آزمایش از لحاظ نظری می‌تواند در محیط بالینی از طریق تغییرات برای قطع غلظت مورد استفاده برای تعریف یک آزمون مثبت یا منفی بهبود یافته باشد. اکثر آزمایشگاه‌های بالینی هنوز هم از 300 ng / ml مورفین به عنوان غلظت قطع برای یک بررسی مواد مخدر مثبت استفاده می‌کنند؛ با این حال، اثر بخشی این غلظت قطع در تشخیص مسمومیت و یا مصرف مواد افیونی نابجا در بسیاری از محیط‌های بالینی که در آن عموماً این مواد مصرف می‌شوند، به طور دقیق ارزیابی نشده است. این آستانه در جمعیت‌های بزرگسالان نیز توسعه یافته است و ممکن است برای کودکانی که ادرار غلیظ کمتری تولید می‌کنند، مناسب نباشد [17]. آستانه‌های پایین‌تر به موقعیت داروی درد اختصاص یافته‌اند [18]. استفاده اجباری آستانه 2000 نانوگرم / میلی لیتر در تست محل کار از لحاظ حکومت مرکزی (در زیر مورد بحث قرار گرفته است) احتمالاً در اکثر موقعیت‌های بالینی مناسب نباشد.

غلظت قطع توجه بسیار بیشتری به موقعیت محل کار کرده است. عواقب پزشکی-قانونی تست در محل کار توجه زیاد نسبت به کنترل نتایج مثبت کاذب را تشویق می‌کنند. گزارش شده است که داروهای تجویز شده رایج مانند آنتی بیوتیک های فلوروکینولون به ایجاد نتایج مثبت کاذب در برخی از ایمنونواسی مواد مخدر منتهی می‌شوند [19]. در حالی که آزمایش تاییدی می‌تواند این نتایج مثبت کاذب به روش ایمنونواسی را تصحیح کند، این مسئله هزینه قابل توجهی دارد زیرا تست تاییدی فرایند بر خلاف تست به روش ایمنونواسی خودکار فرایندی فشرده است. از این رو به حداقل رساندن نتایج مثبت کاذب بسیار مطلوب است. قبل از سال 1998، غلظت قطع SAMHSA اجباری توسط دولت فدرال برای آزمایش تاییدی غلظت مورفین 300 نانوگرم / میلی لیتر [12] بود. به منظور رسیدگی به مشکل مورفین طبیعی و کدئین در محصولات حاوی دانه خشخاش که منجر به آزمون مثبت نادرست برای مصرف مواد مخدر غیرقانونی می‌شود، دستورالعمل‌های تست محل کار فدرال آستانه غلظت مورفین تاییدی را تا 2000 نانوگرم / میلی لیتر [12] بالا بردند. در زمینه هروئین به عنوان مهمترین داروی مخدر شبه افیونی مصرف شده در سال‌های 1980 و 1990، این تغییر در غلظت قطع به قابل توجهی برای بهبود ارزش اخباری مثبت (به عنوان مثال، کاهش تعداد تست‌های مثبت کاذب) بدون تأثیر ارزش اخباری منفی غربالگری پیش بینی شد [20]. با این حال، اپیدمیولوژی سوء مصرف مواد مخدر تغییر کرده است، و دستورالعمل‌های تست احتمالاً به منظور افزایش تشخیص مواد مخدر تجویزی که در حال حاضر بیش از هروئین مصرف می‌شوند، وادار به تغییر نخواهند بود [21]. اگر چه اغلب به اشتباه، آزمایشات غربالگری برای داروهای مخدر نیز تمام داروهای مخدر را به طور یکسان شناسایی نمی‌کنند. ایمنونواسی مواد مخدر، که از یک آنتی ژن (داروی مخدر) / تعامل آنتی بادی برای تشخیص استفاده می‌کند [22]، به طور معمول از مورفین به عنوان تنها داروی کالبراتور برای تنظیم آستانه برای تشخیص نتیجه آزمایش "مثبت" یا "منفی" استفاده می‌کنند. با توجه به واکنش متقاطع محدود آنتی بادی‌ها با تنوع مواد مخدر، نمونه‌های ادرار حاوی داروهای بیشتر ممکن است از تشخیص توسط ایمنونواسی مواد مخدر فرار کنند. جدول 1 میزان واکنش- متقاطع بین داروهای مخدر رایج تجویز در تعداد کمی از ایمنونواسی های مواد مخدر مورد استفاده در آزمایشگاه‌های بالینی را نشان می‌دهد. تجویز گسترده و ماده مخدر سوء مصرف شده، اکسی کدون، این مشکل

تحلیلی را به خوبی نشان می‌دهد. با توجه به تفاوت‌های ساختاری بین اکسی کدون و مورفین نشان داده شده در شکل 1، اکسی کدون کاهش میل به آنتی بادی‌های مورد استفاده در اکثر روشهای غربالگری مواد مخدر تجاری را نشان می‌دهد. بنابراین غلظت بیشتر از 6 برابر بیشتر اکسی کدون برای رسیدن به نتیجه غربالگری مثبت در بسیاری از ایمونواسی های مواد مخدر در مقایسه با مورفین لازم است. مطالعات متعددی بهره وری تشخیص پایین ایمونواسی مواد مخدر مورفین خاص برای اکسی کدون را تأیید کرده‌اند [23-25].

ایمونواسی هایی که ویژگی بالاتری برای اکسی کدون نشان می‌دهند در دسترس هستند، و بسیاری از آزمایشگاه‌ها (از جمله آزمایشگاه نویسنده) از یک اکسی کدون خاص (و همچنین اکسی مورفون - خاص) به روش ایمونواسی در رابطه با یک روش ایمونواسی مواد مخدر خاص-مورفین برای به حداکثر رساندن تشخیص مواد مخدر تجویزی استفاده می‌کنند [26]. دیگر داروهای تجویزی مخدر مانند فنتانیل و بوپرنورفین در مقایسه با مورفین به اندازه کافی از نظر ساختار متمایز هستند که این داروها اساساً هیچ واکنشی به ایمونواسی های مواد مخدر مورفین - خاص رایج در بازار نشان نمی‌دهند (شکل 1). بنابراین تشخیص این داروهای مخدر مستلزم ایمونواسی کاملاً مجزا است که خاص این ترکیبات [27-30] و یا روش‌های تشخیص آنها و شناسایی خاص مانند کروماتوگرافی مایع - طیف سنجی جرم پشت سر هم هستند (LC-MS / MS) (20، 31 - 33).

### تفسیر نتایج آزمایش مواد مخدر

تفسیر نتایج آزمایش مواد مخدر به مراتب برای بسیاری از ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی که از این تست استفاده می‌کنند، ساده نیست [34، 35]. همان طور که قبلاً بحث شد، تشخیص مجموعه وسیعی از مواد مخدر با حساسیت کافی چالش تحلیلی قابل توجهی است. متابولیسمی که منجر به تبدیل یک داروی مخدر به داروی مخدر دیگر که از لحاظ بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد می‌شود، تفسیر پیچیده‌تری دارد (شکل 2). در نتیجه شناخت ماهیت متابولیسم مواد مخدر و نقاط قوت و محدودیت‌های روش‌های تست مواد مخدر در چارچوب این متابولیسم برای استفاده مؤثر این نتایج ضروری است، به ویژه با توجه به پیامدهای بالقوه نتایج.

## مورفین

مورفین داروی مخدر نمونه از دسته فنانترین مواد مخدر ساختاری مربوط، از لحاظ بالینی در انواع محصولات انتشار فوری و طولانی مدت استفاده می‌شود. این داروی مخدر از طریق glucuronidation به عنوان مسیر اصلی حذف آن دستخوش مرحله II متابولیسم می‌شود [36]. حالت‌های جایگزین متابولیسم از طریق آنزیم‌های سیتوکروم P450 (CYP) نیز توصیف می‌شوند. در حالی که این مسیرهای حذف جایگزین در مقایسه با glucuronidation جزئی هستند، یکی از این مسیرها منجر به تبدیل مقدار کمی از مورفین به هیدرومورفون می‌شود، مخدري که در طب بالینی مورد استفاده قرار می‌گیرد و همچنین اغلب به طور غیر قانونی در خیابان‌ها به فروش می‌رسد [37-39].

مقادیر هیدرومورفون تولید شده از مورفین کم و تقریباً 1 درصد غلظت مورفین هستند. در زمینه درمان مورفین با دوز بالا، این غلظت‌ها ممکن است از 1000 نانوگرم / میلی لیتر فراتر رود، که آنها را در محدوده‌ای قرار می‌دهد که ممکن است در فردی که 2/1 میلی گرم از هیدرومورفون را دریافت کرده است پیدا شود، و دارای قدرت بسیار بالاتری در مقایسه با مورفین است [23]. مورفین نیز محصولی از کدئین و متابولیسم هروئین است [36].

جدول 1 تشخیص مواد مخدر شبه افیونی تجویز شده رایج در سه ایمونواسی مختلف مواد مخدر از لحاظ تجاری در دسترس با استفاده از یک 300 نانوگرم / میلی لیتر غلظت قطع برای مورفین.

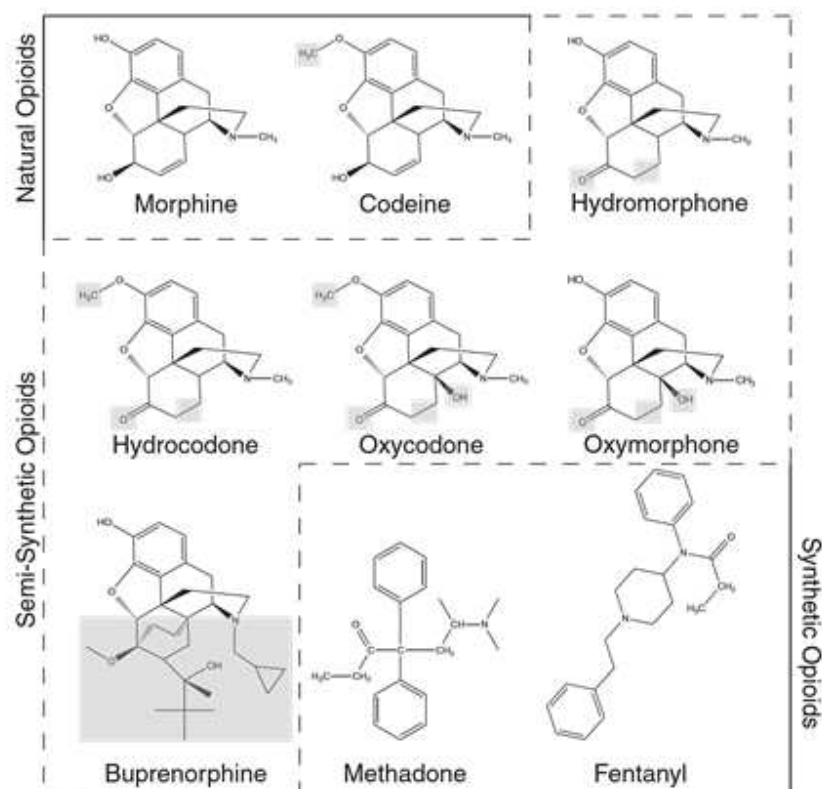
Drug	Siemens (Syva) EMIT <sup>a</sup>	Microgenics CEDIA <sup>b</sup>	Abbott FPIA <sup>c</sup>
Buprenorphine	>1,000,000	>100,000	
Codeine	102-306	300	237
Dihydrocodeine	291	300	626
Fentanyl	> 1,000,000	>100,000	
Hydrocodone	247	300	643
Hydromorphone	498	300	
Levorphanol	1,048	100,000	926
Meperidine	>15,000	150,000	
6-Acetylmorphine	435	300	746
Morphine-3-Glucuronide	626	300	643
Nalorphine	5,540	100,000	
Naloxone	36,000	6,000	
Oxycodone	1,500	10,000	2,857
Oxymorphone	9,300	20,000	5,000

بوپرنورفین، کدئین، فنتانیل، هیدروکودون، هیدرومورفون، میریدین، مورفین-3-گلوکورونید، نالوکسان، اکسی کدون غلظت مخدر که مورد آزمایش قرار گرفت و نتیجه تست مثبت ایجاد شده با استفاده از روش کالیبره شده برای 300 ng / ml از مورفین بر اساس داده‌های موجود در درج محصول برای آزمون.

غلظت برآورد شده مخدر مورد نیاز برای تولید نتیجه تست مثبت معادل 300 ng / ml از مورفین بر اساس روش گزارش شده واکنش -مقاطع روش ایمونواسی؛ با این حال، این تخمین‌ها خطی بودن روش تحلیلی در محدوده غلظت مورد آزمایش را فرض می‌کند [8].

تمایز مصرف مورفین در مقابل تبدیل متابولیسم گاهی اوقات دشوار است. تشخیص متابولیت خاص-هروئین، 6-monoacetyl-مورفین، استفاده از هروئین را تأیید می‌کند، در حالی که همیشه به ویژه در زمان‌های نامربوط برای استفاده از مواد مخدر وجود ندارد [40]. حضور مورفین نیز ممکن است به سادگی به دلیل خوردن محصولات پخته شده حاوی دانه‌های خشخاش باشد، که به طور طبیعی حاوی مقادیر کمی مورفین و کدئین هستند [41]. تجزیه و تحلیل کمی ممکن است به تفسیر نتایج غربالگری مواد مخدر ادرار شامل مورفین و دیگر مواد مخدر کمک کند. تخم خشخاش به ندرت موجب غلظت مورفین ادرار < 2000 نانوگرم / میلی لیتر می‌شود [42]. سوء مصرف مورفین یا هروئین به طور کلی غلظت‌های بسیار بالاتری را به همراه دارند [40]. نسبت مورفین به کدئین نیز می‌تواند در

مواردی که در آن هر دو دارو تشخیص داده می‌شوند، مفید باشد [43-46]. نسبت به مورفین به کدئین که < 2: 1 است با مصرف هروئین یا تخم خشخاش مطابقت دارد. غلظت‌های هیدرومورفون از متابولیسم مورفین به ندرت از ~2٪ غلظت مورفین در ادرار تجاوز می‌کنند [37]. بنابراین، غلظت‌های بالاتر نسبت به مورفین نشان دهنده استفاده از هیدرومورفون به جای تبدیل متابولیسم از مورفین است.



شکل 1 ساختارهای شیمیایی برخی داروهای مخدر شبه افیونی تجویزی رایج. شرح تفاوت‌های ساختاری بین برخی از داروهای مخدر طبیعی، نیمه سنتتیک و مصنوعی تجویزی رایج. باکس‌های خاکستری تفاوت‌ها در ساختار را در مقایسه با مورفین نشان می‌دهند که ممکن است تحت تأثیر تشخیص با ایمونواسی مواد مخدر که در درجه اول مخدرهای طبیعی، مورفین و کدئین که از خشخاش مشتق شده‌اند را مورد توجه قرار می‌دهند، قرار گرفته باشند.

### کدئین

کدئین، یکی دیگر از داروهای مخدر تجویزی گسترده در دسترس است، که اثر ضد درد اصلی آن از تبدیل متابولیسم به مورفین از طریق عمل آنزیم CYP450، CYP2D6 گرفته شده است (47، 48) بنابراین انتظار می‌رود که اکثر

بیمارانی که کدئین مصرف می‌کنند مقادیر قابل توجهی مورفین در ادرار خود داشته باشند؛ با این حال، متابولیزه کننده‌های ضعیف ممکن است به طور قابل توجهی مورفین قابل تشخیص کمتر و یا هیچ مورفین قابل تشخیصی نداشته باشند. اگر چه اکثر کدئین به مورفین متابولیزه می‌شود، مقدار کمی از کدئین نیز به هیدروکودون با غلظت‌هایی که می‌تواند از 100 نانوگرم / میلی لیتر با دوزهای بالا فراتر رود [49] تبدیل می‌شود. وجود کدئین در ادرار نیز همیشه نشان دهنده استفاده از داروهای حاوی کدئین نیست. مقدار کمی از کدئین در دانه‌های خشخاش همراه با مورفین است، و ممکن است در ادرار به دنبال مصرف دانه‌های خشخاش ظاهر شود [41، 42]. همچنین به مقادیر کم ( $\sim 0.03\%$  از غلظت مورفین) در بیماران در درمان مورفین مزمن مشاهده می‌شود [50].

شکل 2 مسیرهای متابولیکی برای برخی از داروهای مخدر تجویزی رایج و داروهای مخدر غیر قانونی که تفسیر آزمایش مواد مخدر را تحت تأثیر قرار می‌دهند. تصویر مسیرهای شناخته شده برای تبدیل متابولیسم برخی از داروهای مخدر تجویزی رایج و هروئین.

اگر چه تأیید آن دشوار است، اما نویسندگان فرض می‌کنند که منبع کدئین در این موارد ممکن است از آلودگی مورفین با سولفات کدئین مشتق شده در طول فرآیند تولید به عنوان یک ناخالصی باشد.

### هیدرومورفون

هیدرومورفون داروی مخدر نیمه سنتتیک با تأثیر بالا با استفاده و سوء استفاده گسترده است. تشخیص هیدرومورفون در سراسر ایمنونواسی مواد مخدر مختلف با طیف وسیعی از 20-50% واکنش -مقاطع گزارش شده در غلظت قطع 300 نانوگرم / میلی لیتر نمونه برای مورفین مورد استفاده توسط اکثر آزمایشگاه‌های بالینی متفاوت است (جدول 1). این کاهش نسبی واکنش -مقاطع می‌تواند به روزنه تشخیص کوتاهی در پی استفاده از این دارو منجر شود. متابولیسم هیدرومورفون تقریباً به طور انحصاری از طریق فاز دوم glucuronidation برای تولید هیدرومورفون-3-گلوکوروئید، یک متابولیت فعال [36] رخ می‌دهد. هیچ تبدیلی به سایر داروهای مخدر گزارش نشده است. همانطور که در بالا توضیح داده شد، هیدرومورفون محصول از متابولیسم CYP450-واسطه مورفین است [37-39]. همچنین محصول متابولیسم هیدروکودون از طریق [51] CYP2D6 می‌باشد. غلظت‌های هیدرومورفون

به طور کلی کمتر از هیدروکودون هستند (نسبت هیدروکودون به هیدرومورفون ~6-7)، اما به طور گسترده‌ای با توجه به عواملی مانند ژنتیک CYP2D6 متفاوت هستند (52، 53).

### هیدروکودون

در حال حاضر، هیدروکودون، داروی تجویزی مخدر که به طور گسترده در ایالات متحده آمریکا سوء مصرف می‌شود، یک مخدر نیمه سنتتیک است که با استفاده از تست‌های غربالگری مواد مخدر به روش ایمنواسی موجود آشکار می‌شود. برخی تستها (به عنوان مثال، روش مواد مخدر Syva EMIT) تقریباً تشخیص معادل مورفین را نشان می‌دهند، در حالی که دیگر روشها (به عنوان مثال، روش دوم Roche OnLine DAT) مستلزم 2-3 برابر غلظت هیدروکودون بالاتر برای به دست آوردن شدت سیگنال مشابه به مورفین در غلظت قطع 300 نانوگرم / میلی لیتر می‌باشند (جدول 1 را ببینید). تفسیر وجود هیدروکودون در ادرار دشوار است. هیدروکودون دستخوش متابولیسم CYP450 واسطه برای تولید هم هیدرومورفون از طریق CYP2D6 و هم غیر هیدرومورفون از طریق CYP3A4 می‌شود [36].

متابولیت های اضافی جزئی که قابل تشخیص هستند شامل 6  $\alpha$ -hydrocodol (همچنین به عنوان دی هیدروکودون شناخته می‌شوند) و 6  $\beta$ hydrocodol هستند. دی هیدروکدئین داروی مواد مخدری است به صورت انواع داروهای ضد سرفه و درد به بازار عرضه می‌شود. همان طور که در بالا بحث شد هیدروکودون نیز یک متابولیت جزئی از کدئین است [49]. تجزیه و تحلیل کمی برای هیدروکودون، کدئین و نورهیدروکودون می‌تواند به تعیین منشاء هیدروکودون کمک کند [52، 55]. از آنجا که نورهیدروکودون یک متابولیت عمده از هیدروکودون تنها است، تشخیص این متابولیت خاص می‌تواند در تأیید استفاده هیدروکودون مفید باشد.

### اکسی کدون و اکسی مورفون

مشابه هیدروکودون، شناسایی اکسی کدون و اکسی مورفون، هر دو داروی مخدر نیمه سنتتیک 6-کتو با استفاده از ایمنواسی مواد مخدر تجاری در دسترس دشوار است. روش Syva EMIT مستلزم حدود 5 برابر غلظت بالاتر از اکسی کدون برای به دست آوردن شدت سیگنال مشابه مورفین است. سنجش مواد مخدر Roch OnLine DAT

واکنش بسیار ضعیفی با اکسی کدون نشان می‌دهد و همچنین هیچ تشخیصی در غلظت بیش از 50 برابر بیشتر از مورفین نشان نمی‌دهد. همانطور که قبلاً بحث شد، در صورتی که آزمایش تنها به سنجش مواد مخدر خاص-مورفین محدود شود، بسیاری از موارد استفاده اکسی کدون ممکن است از دست برود. اکثر تولید کنندگان تعیین خلوص، در حال حاضر ایمونواسی خاص اکسی کدون را به منظور افزایش تشخیص این داروی مخدر مهم ارائه می‌دهند، و گنجاندن روش ایمونواسی-اکسی کدون خاص برای افزایش تشخیص این داروی مخدر تجویزی توصیه می‌شود. هیچ تبدیل متابولیسمی از مواد مخدر غیرقانونی و یا تجویزی به اکسی کدون گزارش نشده است [36]؛ با این حال، اکسی کدون دستخوش مرحله I متابولیسم به اکسی مورفون می‌شود، یعنی داروی مخدر دیگر که تقریباً به تازگی به بازار ایالات متحده معرفی شده است [56]. خوشبختانه، اکسی مورفون با استفاده از روش‌های ایمونواسی-اکسی کدون خاص، با تقریباً 100٪ واکنش - متقاطع منتشر شده در این تست‌ها، به خوبی شناسایی می‌شود [57].

### فنتانیل

مخدرهای کاملاً مصنوعی، فنتانیل و ترکیبات مرتبط، توسط ایمونواسی‌های مواد مخدر خاص-مورفین یا-اکسی کدون تشخیص داده نمی‌شوند [58]. سوء استفاده و سوء مصرف فنتانیل با عواقب مرگبار در دهه گذشته افزایش یافته است. منابع فنتانیل شامل انحراف میزان مواد دارویی، آزمایشگاه‌های مخفی، و عرضه-مستمر، محل‌های ترانس درمان هستند [59].

حتی موارد مسمومیت به دنبال خوردن تکه‌های ترانس درمان کامل گزارش شده‌اند [60]. از آنجا که فنتانیل داروی مخدر تجویزی مهم با احتمال سوء مصرف اثبات شده است، تشخیص این دارو در غربالگری ادرار بسیار مطلوب است. اگر چه به طور معمول در بسیاری از پنل‌های آزمایش ادرار مواد مخدر استاندارد به کار نمی‌رود می‌شود، ایمونواسی-فنتانیل خاص توسعه یافته‌اند [27، 61، 62]. تعداد دیگری از روش‌های تحلیلی از جمله کروماتوگرافی گازی-طیف سنجی جرم [63-66] (GC-MS) و LC-MS نیز شرح داده شده‌اند [67-70]. برخی از این روش‌ها نیز شامل تشخیص ترکیبات فنتانیل-مانند، علاوه بر فنتانیل می‌باشند [32].

### متادون

مشابه فنتانیل، متادون یک داروی مخدر کاملاً مصنوعی بدون شباهت ساختاری به مورفین یا سایر داروهای مخدر نیمه سنتتیک است. اغلب در درمان وابستگی به مواد مخدر شبه افیونی و به عنوان درمانی برای بیماران مبتلا به درد مزمن مورد استفاده قرار می‌گیرد [71، 72]، نه متادون نه متابولیت اولیه آن، -2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine(EDDP) با آزمایش غربالگری مواد مخدر به روش ایمنونواسی خاص-مورفین شناسایی نمی‌شود.

بنابراین روشهای تجزیه و تحلیل خاص-متادون برای تشخیص آن مورد نیاز هستند، و ایمنونواسی هایی مانند روش متادون DRI (Microgenics Corp، FREEMONT، CA، USA) به صورت تجاری برای این مخدر در دسترس هستند. به تازگی، معلوم شده است که تاپنتادول، یک ضد درد تجویزی جدیدتر، با استفاده از روش متادون DRI واکنش نشان می‌دهد که نتایج مثبت کاذب ایجاد می‌کند [73]. اگر چه واکنش متقاطع در این روش کم است، نیاز به آزمایش تاییدی به ویژه هنگامی که نتیجه با وضعیت بالینی تناسب ندارد، وجود دارد.

#### بوپرنورفین

یک اوپیوئید سنتتیک با فعالیت آگونیست جزئی نسبت به  $\mu$ receptors، بوپرنورفین، مانند متادون، به عنوان درمانی برای افراد وابسته به مواد افیونی و همچنین در مدیریت درد مزمن استفاده می‌شود [71، 74]. این داروی مخدر با آزمون غربالگری مواد مخدر به روش ایمنونواسی خاص-مورفین شناسایی نمی‌شود (جدول 1). روش‌های ایمنونواسی [30]، GC-MS [75-77]، و LC-MS [78-82] که مخصوص بوپرنورفین هستند در دسترس هستند و باید زمانی که تشخیص این دارو مورد نیاز است استفاده شوند.

#### تقلب نمونه و تست ماتریس جایگزین

ادرار مایع سنتی مورد استفاده برای تست مواد مخدر تا حدی به خاطر جمع آوری نسبتاً ساده آن است. ادرار مایعی است که عموماً به صورت خصوصی جمع آوری می‌شود، و این واقعیت احتمال تقلب نمونه با رقت و یا افزودن مواد با هدف تداخل در تست برای ایجاد نتایج منفی کاذب را به وجود می‌آورد. موقعیت‌های بالینی اغلب سرویس بهداشتی

ویژه برای آزمایش محل کار به منظور به حداقل رساندن دستکاری نمونه ندارند. با وجود این محدودیت‌ها، چندین ابزار برای کمک به تشخیص تقلب نمونه وجود دارد (بررسی در [83]). روش‌های معمول دستکاری همچون رقیق سازی نمونه با آب به طور کلی می‌توانند با اندازه گیری وزن مخصوص و غلظت کراتینین برای حصول اطمینان از اینکه آنها در محدوده‌ای که از لحاظ فیزیولوژیکی امکان پذیر است، هستند، شناسایی می‌شوند. آزمایش برای تشخیص سایر تقلب‌ها مانند اکسیدکننده همچون کروم و گلووتارآلدئید نیز در دسترس هستند. در حالی که برخی روش‌های تقلب قابل تشخیص هستند، تشخیص جایگزینی ادرار بدون ماده مخدر می‌تواند بسیار دشوار باشد. اندازه گیری‌های دما بلافاصله پس از جمع اوری می‌توانند برای شناسایی تعویض احتمالی استفاده شوند؛ با این حال، فرد مصمم می‌تواند بر این بررسی غلبه کند. حتی بر مشاهده مستقیم جمع آوری می‌توان با ریزش تدریجی ادرار بدون ماده مخدر به مثانه قبل از تست غلبه کرد. علاوه بر این، ترفندهای مصنوعی تصحیح خودکار، استادانه‌ای وجود دارند که می‌توانند گاهی اوقات جمع کننده ساده را در طول مشاهده جمع آوری ها فریب دهند. استفاده از آزمایش تصادفی می‌تواند برخی از این روش‌های تقلب را محدود کند، اما توانایی تست بدون نگرانی از تقلب نمونه بسیار مطلوب است.

تلاش قابل توجهی به منظور توسعه روش‌های تست برای انواع نمونه‌های جایگزین شده است که جمع آوری مشاهده شده و ساده را ممکن می‌سازد. یکی از امیدوار کننده ترین نمونه‌ها که احتمالاً پاسخگوی این نیاز است، بزاق است. غلظت‌های مواد مخدر در مایع خوراکی اغلب مشابه غلظت دارو بدون ماده مخدر در سرم است [84]. با توجه به PH اسید ملایم بزاق، مواد مخدر اساسی مانند شبه افیونی‌ها حتی ممکن است غلظت‌های بالاتری برای مدت زمان طولانی‌تر در پی استفاده در مقایسه با خون به دلیل اثر "به دام انداختن یون" داروهای اساسی ضعیف مانند مورفین در بزاق اسید ملایم، نشان دهند [84، 86]. این مزیت با فراوانی بالا تشخیص 6-monoacetyl-morphine با مورفین در مایع خوراکی در مقایسه با فراوانی‌های معمولی در ادرار بیمارانی که هروئین مصرف می‌کنند، مطرح می‌شود [87]. [88]. یکی از چالش‌های عمده برای تجزیه و تحلیل مایع خوراکی اندازه کلی کوچک نمونه و جمع آوری سازگار است [89]، که توانایی انجام تست چند ماده مخدر و به خصوص شناسایی قطعی از داروهای مخدر به دنبال تست‌های

غریبالگری مثبت را محدود می‌کند. این توانایی اغلب با خشکی دهان که به همراه استفاده بسیاری از مواد مخدر از جمله شبه افیونی‌ها است، ترکیب می‌شود [90].

فراتر از مایع دهان، ماتریس‌های نمونه دیگری می‌توانند در تجزیه و تحلیل مواد مخدر استفاده شوند از جمله عرق و مو، استفاده می‌شود. هر دو روش غیر تهاجمی هستند و احتمال تشخیص مواد مخدر را به وجود می‌آورند [91، 92].

ترفندهای جمع آوری عرق به صورت تجاری در دسترس هستند و جمع آوری عرق طی یک دوره 1 هفته‌ای را ممکن می‌سازند، که به طور بالقوه روزنه تشخیص برای تشخیص مواد مخدر فراتر از دوره نسبتاً کوتاه ممکن با مایع خوراکی یا ادرار را گسترش می‌دهد [83]. در حالی که یک جایگزین جذاب، کاربرد تست عرق در موقعیت‌های درمان بالینی نشان می‌دهد که جمع آوری عرق به طرز بدی پذیرفته می‌شود و حساسیت کمتری نسبت به آزمایش ادرار مکرر برای تشخیص مواد مخدر دارد [93، 94]. کاهش حساسیت ممکن است تا حدی به علت تفاوت در توزیع مواد مخدر به عرق باشد، که به نظر می‌رسد برای برخی از مخدرها مانند هروئین و کدئین خوب است اما برای مورفین ضعیفتر است [92، 95]. تجزیه و تحلیل مو دارای مزیت بالقوه‌ای است که امکان تشخیص استفاده از مواد مخدر در طول دوره‌های بسیار طولانی را فراهم می‌آورد که براساس هفته‌ها و ماه برای تشخیص بهتر استفاده از مواد مخدر نابجا در مقایسه با آزمایش ادرار می‌باشد [96، 97]. برای آزمایش مو، استخراج دارو از ماتریس قبل از تجزیه و تحلیل مورد نیاز است. احتمال آلودگی از قرار گرفتن در معرض محیط در مقایسه با ادرار بیشتر است [98].

### نتیجه گیری

آزمایش مواد مخدر برای داروهای شبه افیونی ابزار مهمی است که ارائه دهندگان مراقبت‌های بهداشتی می‌توانند برای ارزیابی پیروی از درمان مواد مخدر و سوء استفاده مواد مخدر استفاده کنند. با این حال، هیچ آزمون تشخیصی کامل نیست. UDT قطعاً قادر به شناسایی تمام موارد مصرف مواد افیونی و یا سوء مصرف آنها نیستند. تعیین دقت UDT دشوار است زیرا UDT اغلب به عنوان استاندارد طلایی استفاده می‌شود که به واسطه آن روش‌های دیگر ارزیابی ریسک و یا تشخیص سوء مصرف سنجیده می‌شوند. در یک مطالعه از بیماران دارای درد مزمن، 88٪ از

بیمارانی که مصرف را گزارش کردند برای یک مخدر در UDT مثبت بودند؛ با این حال، این مطالعه نشان داد که بسیاری از بیماران در گزارش مصرف مواد مخدر خود، به خصوص مواد مخدر غیر قانونی شکست خوردند [99].

روش ایده آل برای تست احتمالاً تا حدی به سناریویی که در آن تست استفاده می‌شود، بستگی دارد. در موقعیت بالینی، به ویژه موقعیتی که در آن تصمیمات فوری اغلب باید اتخاذ شوند، پزشکان به طور کلی تنها نتایج غربالگری به روش ایمونواسی را تأیید خواهند کرد زیرا تکمیل آزمایش تاییدی این روش می‌تواند 24 ساعت یا بیشتر بسته به جریان کار تست آزمایشگاه، طول بکشد. در حوزه طب درد، که حوزه تست مواد مخدری است که به سرعت در حال گسترش است، روش ایده آل برای تست نیز تا حد زیادی ناشناخته است. برخی از آزمایشات پراکنده و تصادفی، از بیماران با خطر بالا حمایت کرده‌اند در حالی که دیگران از تست یونیورسال بیماران در هر ویزیت حمایت کرده‌اند [11، 99]. هیچ کدام از روش‌ها در آزمایشات بالینی آینده نگر ارزیابی نشده‌اند. این حوزه آزمایش حوزه مهمی است که نیاز به تحقیقات مبتنی بر دستاورد بسیار بیشتری دارد. کاملاً امکان پذیر است که UDT بتواند بهترین بهره‌وری خود را هنگامی که با دیگر ابزارهای غربالگری مانند ابزار ارزیابی رفتاری ترکیب می‌شود نشان دهد.