

نکات دانستنی درباره نقرس و هیپو اورسمی

مجله نظام پزشکی

سال پنجم، شماره ۳، صفحه ۲۴۹، ۲۵۳۵

دکتر علی موحدیان* دکتر علی اکبر اسدیان**

کمبود کلی و یا عدم این آنزیم ایجاد یک بیماری یاسندرمی بنام Lesch-Nyham می‌کند که عبارتست از نقرس زودرس و عوارض آن یعنی: Mental Deficiency, Self Mutilation. در این حال بیمار گرفتار نقصان قوای جسمی و روانی است.

در اینجا لازم بتذکر است که اصولاً بیماران مبتلا به نقرس از نظر ایجاد اسید اوریک و متابولیسم پورین به دو دسته تقسیم می‌شوند. از نظر درمان، دانستن این تقسیم بندی حائز اهمیت فراوان است.

دسته اول، که تقریباً $\frac{2}{3}$ بیماران نقرسی را تشکیل میدهد، شامل افرادی است که سوخت و ساز پورین و در نتیجه ایجاد اسید اوریک در بدن آنها، بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. این دسته از افراد نقرسی را مولد کلان «Hyper producer» مینامند.

دسته دوم، بیمارانی هستند که متابولیسم پورین در آنها تقریباً بطور طبیعی انجام میگردد و مقدار اسید اوریک ساخته شده در حد طبیعی است، منتها کلیه این بیماران یک عیب تو بولر دارد و از عهده ترشح اسید اوریک بطور طبیعی بر نمی‌آید و در نتیجه اسید اوریک در خون بدن آنها جمع می‌شود. این دسته از بیماران را دفع کنندهٔ مخرد «Low excretor» مینامند.

با پیدایش آلوپورینول (Allopurinol) در سال ۱۹۶۴-۶۵ تحول بزرگی در درمان بیماران مبتلا به نقرس و عوارض آن پیدا شد، بطوریکه امروز میتوان ادعا کرد که این بیماری بخوبی قابل درمان است و میتوان از عوارض آن کاملاً جلوگیری کرد. درمان نقرس را به دو مرحله تقسیم میکنند:

قبل از اینکه وارد بحث درمان نقرس شویم، بد نیست بطور خیلی مختصر اشاره‌ای به متابولیسم پورین و فیزیولوژی نقرس بشود. میدانیم که اسید اوریک از تجزیه و متابولیسم اسید نوکلئیک و پورین‌های حاصل شده از آن در بدن، ایجاد و از راه ادرار بعنوان یک ماده زائد دفع میشود.

پورین‌ها در بدن دارای دو منشاء اصلی می‌باشند: یکی مرگ سلولهای بدن و تجزیه اسید نوکلئیک هسته آنها و دیگری مواد خوراکی.

در مرحله اول تجزیه و متابولیسم پورین توسط آنزیم فسفوریبوز پیر- و فسفات که در اغلب سلولهای بدن وجود دارد، انجام میشود. مطالعات اخیر نشان داده است که در بعضی افراد مبتلی به نقرس فعالیت این آنزیم بیش از حد طبیعی میباشد.

بعد از این مرحله، مراحل گوناگون دیگری در متابولیسم پورین بوسیله آنزیمهای داخل سلولی وجود دارد تا جایی که این متابولیسم به دو شاخه اصلی تقسیم شود:

یکی ادامه تجزیه و تبدیل آن به هیپوگزانتین و گزانتین و بالاخره تبدیل نهائی آن به اسید اوریک؛ و دیگری که قسمت اصلی به شمار می‌آید عبارتست از استعمال مجدد آن توسط آنزیمهای مختلف برای تولید اسید نوکلئیک و ایجاد هسته سلولهای جدید بدن.

از میان این آنزیم‌هایی که از همه مهمتر است و گلو تاملین هیپوگزانتین فسفوریبوز ترانسفر از (G-H-PRT) نامیده میشود که در نظارت بر متابولیسم پورین و پیدایش اسید اوریک حاصل شده از آن نقش اساسی بعهدہ دارد. در این اواخر کمبود نسبی این آنزیم را در میان ۱۰ تا ۱۵ درصد مبتلایان به نقرس گزارش کرده‌اند.

* مرکز درمانی رضایه‌لوی اصفهان
** دانشکده پزشکی دانشگاه اصفهان.

دسته دوم داروهائی که دفع کلیوی اسید اوریک را افزایش میدهند. مانند آسپرین (بیشتر از ۳ گرم در روز) و پروبنسید و غیره. پروبنسید ترشح اسید اوریک را در لوله‌های دیستال کلیه افزایش میدهد.

نکته‌ای که بسیار حائز اهمیت می‌باشد آنست که بدانیم کدامیک از داروهای نامبرده در کدام بیمار و به چه نحوی باید بکاربرده شود.

باتوجه به تقسیم بندی بیماران مبتلا به نقرس به دو دسته دفع کننده خرد «Low excretor» و مولد کلان «Hyper producer» که در بالا اشاره شد، بخوبی روشن می‌شود که دارویی مانند پروبنسید را هیچگاه نباید در افرادی که در دسته اول قرار گرفته‌اند مصرف کرد. چه این بیماران در حال معمولی خود، مقادیر بسیار زیادی اسید اوریک ادرار دفع می‌کنند و مصرف دارویی نظیر پروبنسید این ترشح اضافی را چندین برابر و امکان رسوب و تشکیل سنگهای اوراتی را در کلیه به مراتب زیادتر می‌کند. برعکس، در دسته دوم که کلیه آنها اسید اوریک را کمتر از اندازه طبیعی دفع می‌کند، این دارو کمال مطلوب میباشد.

بنابر این آلوپورینول را در دسته اول که اسید اوریک بیشتری در بدن آنها ساخته میشود، مصرف میکنیم تا هم متابولیسیم پورین‌ها را مهار و هم از امکان پیدایش سنگهای کلیه و عوارض کلیوی ناشی از نقرس جلوگیری کرده باشیم.

اکنون این سؤال مطرح می‌شود که برای مجزاکردن این دو دسته از افراد و اتخاذ تصمیم درمورد انتخاب دارو چه باید کرد. - این کار نسبتاً ساده است و با اندازه گیری اسید اوریک ۲۴ ساعته ادرار میتوان بیمار را جزء یکی از این دو دسته قرار داد.

میدانیم که افراد سالم در مدت ۲۴ ساعت بین ۲۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم اسید اوریک ادرار دفع میکنند (بسته به رژیم غذایی). چنانکه اسید اوریک ادرار بیمار مورد نظر، کمتر از ۶۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت و اسید اوریک خون او بالا باشد، این بیمار جزء دسته دفع کننده خرد «Low excretor» قرار دارد و داروی انتخابی برای درمان او پروبنسید است. برعکس چنانچه مقدار اسید اوریک ادرار او از ۶۰۰ میلی‌گرم در ۲۴ ساعت بیشتر باشد، جزء دسته مولد کلان «Hyper producer» به‌شمار می‌آید و آلوپورینول داروی انتخابی او خواهد بود.

شاید سؤال شود که چرا در هر دو دسته نمی‌توان آلوپورینول را مصرف کرد.

البته چنین کاری امکان دارد، ولی باتوجه به اینکه پروبنسید دارویی است که از نظر عوارض جانبی بسیار مطمئن‌تر از آلوپورینول

اول مرحله حاد و دوم مرحله پیشگیری (پروفیلاکتیک). داروهائی که در مرحله حاد نقرس بکار میروند عبارتند از:

کولشی سین، فنل بوتازون و ایندومتاسین. کولشی سین هنوز داروی بسیار خوبی بشمار میرود و از دو راه داخل وریدی و خوراکی میتوان آنرا مصرف کرد. از راه خوراکی هر ساعت یک قرص ۰/۶ میلی‌گرمی می‌دهیم تا حمله حاد فروکش کند و با عوارض آن، که عبارتند از اسهال و استفراغ، ظاهر شوند.

البته این درمان کمال مطلوب نیست و امروزه این دارو را بیشتر از راه ورید مصرف می‌کنند تا از عوارض جانبی آن به مراتب کاسته شود.

آمپول‌های ۲ میلی‌گرمی آنرا با ۲۰ سی‌سی سرم گلوکز رقیق کرده به آهستگی داخل ورید تزریق می‌کنیم. این مقدار را میتوان بعد از ۳-۴ ساعت در صورت لزوم تکرار کرد ولی مقدار آن در ۲۴ ساعت نباید از ۶ میلی‌گرم تجاوز کند. در اکثر قریب باتفاق بیماران با دوز دوم، یعنی ۴ میلی‌گرم، حمله فروکش میکند.

تنها کنترا اندیکاسیون کولشی سین داخل وریدی وجود ضایعات کلیوی در بیمار مورد درمان می‌باشد.

امروزه طرفداران درمان حمله حاد نقرس با داروهائی نظیر فنیل بوتازون و ایندومتاسین، روز بروز افزایش می‌یابند و اغلب این داروها را بر کولشی سین ترجیح میدهند. بخصوص هنگامیکه از شروع حمله نقرس بیش از ۳۶ ساعت گذشته باشد، این داروها به مراتب مؤثرتر از کولشی سین هستند و لذا داروی انتخابی بشمار میروند.

مقدار فنیل بوتازون در ۲۴ ساعت اول ۵۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم است که در فواصل ۶ ساعته تقسیم و تجویز می‌کنیم و از روز دوم به مقدار ۴۰۰ میلی‌گرم و به مدت سه روز ادامه میدهم. پس از این، درمان ادامه نمی‌یابد.

ایندومتاسین را روز اول ۲۰۰ میلی‌گرم در فواصل ۶ ساعته و از روز دوم ۱۰۰ میلی‌گرم تا روز ادامه داده بعداً قطع می‌کنیم.

البته بهتر است این داروها همراه با آنتی اسید یا غذا مصرف شوند تا عوارض گوارشی پیش نیاید.

داروهائی که امروز برای پیشگیری نقرس بکار میروند دو دسته میباشند که هر کدام مورد تجویز خاص خود را دارد:

اول داروهائی که از پیدایش اسید اوریک جلوگیری میکنند، مانند آلوپورینول که یک گزانتین اکسیداز وقفه آور (Inhibitor) میباشد و از تبدیل هیپوگزانتین به گزانتین و اسید اوریک جلوگیری می‌کند.

گروهی معتقدند که هیپراوریسمی بیهوشی آثار سوء چندانی ندارد و تا هنگامیکه شخص مبتلا به حمله حاد نقرس و عوارض دیگر نشده است، احتیاج به درمان ندارد.

در صورتیکه دسته‌ای دیگر از متخصصین کاملاً مخالف این نظریه هستند و عقیده دارند که اگرچه این افراد ظاهراً علائمی ندارند ولی بالا بودن اسیداوریک خون برای مدت طولانی بتدریج عوارض ایجاد میکند. بالاخره A. Hall, J. Fessel معتقدند که هیپراوریسمی اجماع «Aggregation» پلاکتها را زیاد می‌کند و در ایجاد و تسریع آرتریو اسکروز مؤثر خواهد بود. برخی از محققین عوارض کلیوی ناشی از این هیپراوریسمی را به ثبوت رسانیده‌اند.

اکثر پزشکان متخصص معتقدند که این افراد، بخصوص آن دسته از بیمارانی که اسید اوریک خونشان بیش از ۹ میلی‌گرم درصد است، نیازمند درمان پیشگیری میباشند و آلوپورینول را به‌عنوان داروی انتخابی پیشنهاد میکنند.

بد نیست که به‌عوارض داروهایی که برای درمان پیشگیری نقرس و هیپراوریسمی بکار می‌روند، اشاره‌ای شود.

از عوارض فراوان آلوپورینول ضایعات جلدی است که به‌صورت مختلف تظاهر می‌کنند، اما چون زیاد قابل‌ملاحظه نیستند احتیاج به قطع دارو ندارند و بتدریج با ادامه دارو از بین می‌روند.

ولی از عوارض نسبتاً وخیم این دارو، عوارض کبدی و کلیوی آن میباشند که بندرت گزارش شده است. در صورت پیدایش آن‌ها باید فوراً دارو را قطع کرد.

بعضی از متخصصین بر این عقیده‌اند که افرادی که این دارو را مصرف می‌کنند هر شش ماه یک‌بار آزمایش‌های لازم را از نظر اعمال کبد و کلیه انجام دهند. به‌بیان دیگر این بیماران باید تحت نظارت مرتب و منظم قرار گیرند.

از عوارض بسیار نادر این دارو پیدایش سنگهای هیپوگراتینی کلیه است که بعلت نادر بودن، چندان قابل‌ملاحظه نیستند.

البته همانطور که اشاره شد از نظر عوارض ژنتیک، زمان بیشتری لازم است تا اثر دارو در این مورد ثابت شود.

لذا در حال حاضر نباید از نظر ژنتیک نگرانی داشت. اما این نکته را ناگفته نگذاریم که مصرف آنرا در دوران بارداری تجویز نمی‌کنند. بطور خلاصه از گفته‌های بالا چنین نتیجه گرفته میشود که اولاً همه افراد مبتلا به نقرس را نباید با هر دارویی که در دسترس است درمان کرد، بلکه بسته به مقدار اسیداوریک و مقدار دفع آن توسط کلیه،

میباشد، بنا بر این اگر امکان مصرف این دارو برای بیمار وجود داشته باشد (دسته دفع‌کننده خرد Low excretor) و بخصوص با رعایت این نکته که بیمار باید این دارو را مادام‌العمر مصرف کند، پروبنسید مسلماً ارجح است.

نحوه شروع کاربرد این داروها نیز بسیار حائز اهمیت است و نکات زیر را باید مورد توجه قرار داد:

اولاً این داروها هیچگاه به منظور درمان حمله حاد نقرس نباید مصرف شوند، زیرا در این موقع هیچ اثر درمانی ندارند و از آن گذشته احتمال تشدید حمله نقرس و با دچار شدن مفصل وجود دارد.

ثانیاً این داروها (پروبنسید و آلوپورینول) را در آغاز باید بتدریج مصرف کرد و بعد از چند روز به مقدار نگهدارنده رسانند.

بدین ترتیب آلوپورینول را که قرص‌های ۱۰۰ میلی‌گرمی دارد، بعد از آنکه حمله حاد نقرس بکلی فروکش کرد، روزانه نصف قرص همراه با روزی دو قرص کولشی‌سین شروع کرده هر دو روز نصف قرص آلوپورینول اضافه می‌کنیم تا به مقدار نگهدارنده مورد دلخواه برسیم (معمولاً ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز). بعداً کولشی‌سین را قطع کرده آلوپورینول را برای همیشه ادامه می‌دهیم.

همین روش را نیز در مورد تجویز پروبنسید باید بکار برد.

باید دانست که گاهی تجویز داروهای نامبرده در بالا یک حمله حاد نقرس را برمی‌انگیزد و با تشدید می‌کند. در این باره، فرضیه‌هایی ذکر شده که از همه قابل قبول‌تر بشرح زیر است:

با تجویز دارویی مانند آلوپورینول در ساخته شدن اسیداوریک در بدن وقفه فوری و با اصطلاح بطور ناگهانی یک‌جمله برای اسیداوریک سرم ایجاد میشود که خود باعث می‌گردد که کسریستالهای اسید اوریک، که در انساج و بخصوص در توفوس‌های زیر جلد و با درنج کلیه از مدت‌ها پیش رسوب کرده بودند، یک مرتبه آزاد و داخل خون شوند و یک جهش ناگهانی در اسیداوریک خون ایجاد کنند. چنین پدیده‌ای احتمالاً باعث حمله حاد نقرس میگردد. شایسته است که در اینجا اشاره‌ای به هیپراوریسمی بی علامت بکنیم. «Asymptomatic hyperuricemia» طبق آمارهای مختلف این نوع هیپراوریسمی نسبتاً شایع است و ۳ تا ۵ درصد افراد به آن دچارند.

البته این رقم در خانواده و نزدیکان یک فرد مبتلا به نقرس، خیلی بالاتر خواهد بود.

در این باره که این افراد احتیاج به درمان دارند یا نه، اصولاً متخصصین دو عقیده مختلف ابراز میکنند.

بیماران را به دو دسته مولدین کلان «Hyper producer» دفع کنندگان
 خرد «Low excretor» تقسیم و داروی مورد نظر را برای آنها
 انتخاب کرد.
 ثانیاً هنگام تجویز دارو به نکاتی که ذکر کردیم توجه داشته باشیم.
 اصولاً این داروها (آلوپورینول و پروبنسید) را نباید هیچگاه برای
 درمان نقرس حاد بکاربرد.

REFERENCES:

1. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN: Enzyme defect associated with a sex – linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. 155: 1682: 1684, 1967.
2. Steele TH, Rieselbach RE: The renal mechanism for urate homeostasis in normal man. Am. J. Med. 43: 868-875. 1967.
3. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al: Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long – term population study. Am. J. Med. Med 42, 27_37, 1967.
4. Yu T_F. Gutman AB: Effect of allopurinol (4 – hydroxypyrazolo – (3, 4_d) pyrimidine) on serum and urinary uric acid in primary and secondary gout. Am. J. Med 37: 885-898, 1964.
5. Seegmiller JE: Diseases of purine and pyrimidine metabolism, Duncan's Diseases of Metabolism, Sixth edition. Edited by PK Bondy. Philadelphia WB Saunders Company, 1969, pp 516_600.
6. Steele TH: Control of uric acid excretion. N. Engl. J. Med. 284: 1193 1196, 1971.
7. FOX IH, Wngaarden JB, Kelley WN: Depletion of erythrocyte phosphoribosylpyrophosphate in man: a newly observed effect of allopurinol. N. Engl. J. Med. 283. 1177-1182, 1970.
8. Weiner IM, Mudge GH: Renal tubular mechanisms for excretion of organic acids and bases. Am. J. Med. 36: 743_762 1967.
9. Malawists SE: Colchicine: A common mechanism for its anti-inflammatory and anti – mitotic effects. Arthritis Rheum. 11: 191_197, 1968
10. Berliner RW, Hilton JG, Yu, TF, et al: The renal mechanism for urate excretion in man. J. Clin. Invest. 29: 396_401, 1950.
11. Fanelli JM, Jr, Bohn DL, Reilly SS: Renal urate transport in the chimpanzee. Am. J. Physiol. 220, 613_620, 1971.
12. Goldfinger SE: Treatment of gout. N. Engl. J. Med. 285:1303_1309 1971