

نکات دانستنی درباره نقرس و هیپر اوریسمی

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 یاساندرمی 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 بذکر 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 کالان «Hyper producer» مینامند.

دسته دوم، بیمارانی هستند که متابولیسم پورین در آنها تقریباً بطور طبیعی انجام می‌گیرد و مقدار اسید اوریک ساخته شده در حد طبیعی است، متنها کلیه این بیماران یک عیب توپولر دارد و از عهده ترشح اسید اوریک بطور طبیعی بر نمی‌آید و در نتیجه اسید اوریک در خون بدنه آنها جمع می‌شود. این دسته از بیماران را دفع کننده خرد «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 ادعای کرد که این بیماری بخوبی قابل درمان است و مبتوان از عوارض آن کاملاً جلوگیری کرد.

درمان نقرس را بعد از مرحله تقسیم می‌کنند:

قبل از اینکه وارد بحث درمان نقرس شویم، بدنیست بطور خیلی مختصر اشاره‌ای به متابولیسم پورین و فیزیوپاتولوژی نقرس بشدود. 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 خود را کی.

در مرحله اول تجزیه و متابولیسم پورین توسط آنزیم فسفوریبوپیر-وفسفات 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، مرحله کوتاه‌گون 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 هیبوگزانین و گزانین و بالاخره تبدیل نهایی آن به اسید اوریک؛ و دیگری که قسم 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 آنزیم‌های یکی از مهم مهتر است و گلوتامین‌هیبوگزانین (G-H-PRT) فاعلیت می‌شود که در نظرات بر متابولیسم پورین و پیدایش اسید اوریک حاصل شده از آن نقش اساسی عهده دارد. در این اوآخر کمبود نسبی این آنزیم را در میان ۱۰ تا ۱۵ درصد مبتلایان به نقرس گزارش کرده‌اند.

* مرکز درمانی رضا پهلوی اصفهان
** دانشکده پزشکی دانشگاه اصفهان

دسته دوم داروهای که دفع کلیوی اسید اوریک را افزایش میدهدند، مانند آسپرین (بیشتر از ۳ گرم در روز) پروبنسید وغیره، پروبنسید ترشح اسید اوریک را در لولهای دیستال کلیه افزایش میدهد.

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

باتوجه به تقسیم بندی بیماران مبتلا به نقرس بهدو دسته دفع کننده خرد «Low excretor» و مولدکلان «Hyper producer» کددر بالا اشاره شد، بخوبی روش می‌شود که داروئی مانند پروبنسید را هیچگاه نباید در افرادی که در دسته اول قرار گرفته‌اند مصرف کرد. چه این بیماران درحال معمولی خود، مقادیر بسیار زیادی اسید اوریک ازدهار ادار دفع می‌کنند و مصرف داروئی نظر پروبنسید این ترشح اضافی را چندین برابر و امکان رسوب و تشکیل سنگهای اوراتی را در کلیه بمراتب زیادتر می‌کند.

بر عکس، 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 تاهم متابولیسم پورین‌هارا مهار وهم از امکان پیدایش سنگهای کلیه و عوارض کلیوی ناشی از نقرس جلوگیری کرده باشیم.

اکنون این سؤال مطرح می‌شود که برای مجزا کردن 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 قرارداد.

میدانیم که افراد سالم در مدت ۲۴ ساعت بین ۰-۲۰ تا ۰-۶۰ میلی گرم اسید اوریک ازراه ادرار دفع میکنند (بسته به رژیم غذائی). چنان‌که اسید اوریک ادرار بیمار موردنظر، کمتر از ۰-۶۰ میلی گرم 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 امکان ایجاد نمی‌نماید. بر عکس چنان‌چه مقدار اسید اوریک ادرار او از ۰-۶۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت بیشتر باشد، جزء دسته موولدکلان «Hyper producer» به شمار 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 داروئی است که از قطر عوارض جانبی بسیار مطمئن‌تر از آلوپورینول

اول مرحله حاد و دوم مرحله پیشگیری (پروفیلاکتیک). داروهای که در مرحله حد نقرس بکارمیرند عبارتند از: کولشی سین، فنل بوتاژون و ایندومتاسین.

کولشی سین هنوز داروی بسیار خوبی بشمارمیرود واز دو راه داخل وریدی و خوراکی میتوان آنرا مصرف کرد. از راه خوراکی هر ساعت یک قرص ۶-۰ میلی گرمی می‌دهیم تا حمله حاد فر و کش کند و یاعوارض 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 ازعوادرض جانبی آن به مراتب کاسته شود.

آمپول‌های ۲ میلی گرمی آنرا با ۲۰ سی سی سرم کلوكسره رفیق کرده به آهستگی داخل ورید تزریق می‌کنیم. این مقدار را میتوان بعداز ۳-۴ ساعت در صورت لزوم تکرار کرد. ولی مقدار آن در ۲۴ ساعت باید از ۶ میلی گرم تجاوز کند. در اکثر قریب باتفاق بیماران بادوز دوم، یعنی ۴ میلی گرم، حمله فروکش می‌کند.

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

امر و زه طرفداران درمان حمله حاد نقرس باداروهای نظر فنیل بوتاژون و ایندومتاسین، روزپر و زافراش میباشد و اغلب این داروها را بر کولشی سین ترجیح میدهدند. بخصوص هنگامیکه از شروع حمله نقرس بیش از ۳۶ ساعت گذشته باشد، این داروها بمراتب مؤثرتر از کولشی سین هستند ولذا داروی انتخابی بشمارمیرند. مقدار فنیل بوتاژون در ۲۴ ساعت اول ۵۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم است که در فواصل ۶ ساعته تقسیم و تجویز می‌کنیم و از روز دوم به مقدار ۴۰۰ میلی گرم و به مدت سه روز ادامه میدهیم. پس از این درمان ادامه نمی‌باید.

ایندومتاسین را روز اول ۲۰۰ میلی گرم در فواصل ۶ ساعته واژروز دوم ۱۰۰ میلی گرم تا ۴ روز ادامه داده بعداً قطع می‌کنیم. البته بهتر است این داروهای همراه با آنتی اسید یا گذرا مصرف شوند تا عوارض گوارشی پیش نماید.

داروهای کدام و زبرای پیشگیری نقرس بکارمیرند دو دسته می‌باشند که هر کدام مورد تجویز خاص خود را دارد:

اول داروهاییکه از پیدایش اسید اوریک جلوگیری میکنند، مانند آلوپورینول که یک گزانتین اکسیداز و قمع‌آور (Inhibitor) میباشد و از تبدیل هپیو گزانین به گزانین و اسید اوریک جلوگیری می‌کند.

گروهی معتقدند که هپر اوریسمی بنهایی آثار سوء چندانی ندارد و تا هنگامیکه شخص مبتلا به حمله حاد نقرس 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 عالئمی ندارند ولی بالا بودن اسیداوریک خون برای مدت طولانی بتدریج عوارضی ایجاد می‌کنند. بالاخره A. Hall، J. Fessel «Aggregations» پلاکتها را زیاد می‌کند و در ایجاد و تسریع آرتريو اسکلروز مؤثر خواهد بود. برخی از محققین عوارض کلیوی ناشی از این هپر اوریسمی را به ثبوت رسانیده‌اند.

اکثر پژوهان متخصص معتقدند که این افراد، بخصوص آن دسته از بیمارانی که اسید اوریک خونشان بیش از ۶ میلی گرم درصد است، نیازمند درمان پیشگیری می‌باشند و آلوپورینول را به عنوان داروی انتخابی پیشنهاد می‌کنند. بدینیست که به عوارض داروهایی که برای درمان پیشگیری نقرس و هپر اوریسمی بکارمیروند، اشاره‌ای شود.

از عوارض فراوان آلوپورینول ضایعات جلدی است که به صور مختلف ظاهر می‌کنند، اما چون زیاد قابل ملاحظه نیستند احتیاج به قطع دارو ندارند و بتدریج وبا ادامه دارو ازین می‌روند.

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

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

از عوارض بسیار نادر این دارو پیدایش سنگهای هیپو گراتینی کلیه است که بعلت نادر بودن، چندان قابل ملاحظه نیستند. البته همانطور که اشاره شد از نظر عوارض ژنتیک، زمان پیشتری لازم است تا اثر دارو در این مورد ثابت شود.

لذا در حال حاضر نباید از نظر ژنتیک نگرانی داشت. اما این نکتدا ناگفته‌نگذاریم 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 باید باهرداری که در دسترس است درمان کرد، بلکه بسته به مقدار اسیداوریک و مقدار دفع آن توسط کلیه،

می‌باشد، بنابراین اگر امکان مصرف این دارو برای بیمار وجود داشته باشد (دسته‌دفع کننده خرد Low excretor) و بخصوص بارعایت این نکته که بیمار باید این دارو را مادام‌العمر مصرف کند، پرونسبند مسلم‌آرچ است.

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

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 چارشدن مفصل وجود دارد. ثانیاً این داروها (پرونسبند و آلوپورینول) را در آغاز باید بتدریج مصرف کرد و بعد از چند روز به مقدار نگهدارنده رساند.

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

همین روش را نیز در مورد تجویز پرونسبند بکاربرد. باید دانست که گاهی تجویز داروهای نامبرده در بالا یا که حمله حاد نقرس را بر می‌انگیرند و با تشدید می‌کنند. در این باره، فرضیه‌های ذکر شده که از همه قابل قبول‌تر بشرح زیر است:

با تجویز داروغی مانند آلوپورینول در ساخته شدن اسیداوریک در بدن وقفه‌وری و باصطلاح بطور ناگهانی یاک خلاطه برای اسیداوریک سرم ایجاد می‌شود که خود باعث می‌گردد که کسری‌تالهای اسید اوریک، که در انساج و بخصوص در توپوس‌های زیر جلد و یا در نسخ کلیه از مدت‌ها پیش رسوب کرده بودند، یاک مرتبه آزاد و داخل خون شوند و یک جمیش ناگهانی در اسیداوریک خون ایجاد کنند. چنین پدیده‌ای احتمالاً باعث حمله حاد نقرس می‌گردد. شایسته است که در اینجا اشاره‌ای به هپر اوریسمی بی علامت بکنیم. که در اینجا اشاره‌ای به هپر اوریسمی بی علامت بکنیم. «طبق آمارهای مختلف این نوع هپر اوریسمی نسبتاً شایع است و ۳ تا ۵ درصد افراد به آن دچارند.

البته این رقم درخانواده و نزدیکان یاک 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 دوسته مولین کلان «Hyper producer» دفع کنندگان خرد «Low excretor» تقسیم و داروی مورد نظر را برای آنها درمان نقرس حاد بکار برد.

ثانیاً هنگام تجویز دارو به نکاتی که ذکر کردیم توجه داشته باشیم. اصولاً این داروها (آلوبورینول و پروبنسید) را نباید هیچگاه برای انتخاب کرد.

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*