

اختلالات متابولیسم اسید اوریک و درمان آن

مجله فنای پزشکی
سال ششم، شماره ۲، صفحه ۱۲۳، ۲۵۳۶

دکتر بیژن جهانگیری - دکتر احمد رضوانی*

اختلاف عقیده درمورد خداکثر مقدار طبیعی اسید اوریک خون میباشد. بروز بیماری را در اروپای غربی ۸ در هزار و در آمریکا سه در هزار گزارش کرده اند. بیماری در تمام اقوام و ملل دیده میشود. شاید در طبقات متواتر و مرتفع بیشتر باشد. در جنگ جهانی اول و دوم که مصرف پرتوئین بعلت کمبود آن نقصان یافته بود، گسترش این بیماری کاهش یافت. ولی مجدداً بعد از دسترسی بمقادیر کافی پرتوئین، فراوانی بیشتر پیدا کرد. نسبت بروزنقرس در مردان ده برابر بیشتر از زنان است. سن متواتر بروزنقرس در مردان حدود چهل سالگی است، در زنان این بیماری معمولاً در زمان یائسگی ظاهر میشود. عامل ارث در بروز این بیماری دخالت دارد، ولی درمورد میزان دخالت این عامل اتفاق نظر وجود نداشته و آماری بین ۱۵-۷۰٪ از طرف مؤلفان مختلف گزارش شده است. عوامل دیگری که بروز این بیماری را تسهیل میکنند عبارتند از: وزن (چاقی)، اندازه سطح بدن، رژیم غذائی، استرس، بعضی عفونتها، بعضی بیماریهای معلول اخنال رشدسلول، افزایش فشارخون شریانی، نارسایی من من کلیه، شوک، مسمومیت با سرب، گرسنگی، هیپرپاراتیروئیدیسم، نشانگان «سندرم» DOWNT، پسوریازیس، انواع ۳ و ۴ و ۵ هیپرلیپوپرتوئینمی، آترواسکلروز (ولی در عروق اسکلروزه رسواب کریستالهای اورات زیاد نیست) و بالاخره مصرف بعضی از داروهای در عین حال نقرس نیز پارهای از بیماریهای ای فوق را تشید میکند. ضایعات عرق تاجی (کرونر) در آنها که نقرس با نشانه بالینی مشخص دارند، بیشتر است. ولی در آنها که فقط هیپر اوریسمی دارند بیشتر نیست(۶).

خلاصه:
پس از ذکر خلاصه اپیدمیولوژی بیماری نقرس، متابولیسم بازهای پورین و اسید اوریک شرح داده شده است. بازهای پورین دارای دو منبع خارجی و داخلی هستند. یک سلسله واکنشهای آنزیمی باعث تبدیل اسیدهای نوکلئیک غذا و ریبوز-۵-فسفات داخلی به اسید اوریک میشوند. اوراتها از گلومرولهای کلیه دفع و قسمت اعظم آنها از لولهای نزدین «پروکسیمال» مجدداً جذب میشوند. در عین حال مقداری هم از لولهای دورین «دیستال» دفع می‌گردد. درمان بر مبنای رژیم و مصرف دارو است. کم کردن وزن در صورت چاقی مؤثر تراز رژیم غذائی کم پرتوئین است. داروها بر متابولیسم یا دفع اسید اوریک اثر میکنند.

داروهای اوریکوزوریک (پروبنسید) و آلوپرینول جلوی بروز توفوس و سنگ کلیه را میکنند. آلوپرینول در بیمارانی که سنگ یا نارسائی کلیه دارند بخوبی مؤثر است. در صورت تکرار حملات مصرف کلشیسین توصیه میشود.

در پایان مقاله به بحث درباره داروهای جدید ضد نقرس پرداخته ایم.

مقدمه:
بیماری نقرس که بهتر است تحت عنوان نشانگان «سندرم» نقرس نامیده شود، یک عارضه متابولیک است که بصورت افزایش اسید اوریک خون، ضایعات مفصلی، سنگ کلیه و توفوس بروز میکند. بروز این سه عارضه معلول رسواب کریستالهای املاح اسید اوریک و اشباع شدن مایعات بدن از این مواد است. در مورد تعداد مبتلایان به این بیماری اتفاق نظر وجود ندارد. علت این امر

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران.

بیماری زائی:

هر گاهه مقدار اسید اوریک خون از مرز طبیعی بیشتر شود، باعث بروز نشانه‌های آشکار بیماری می‌گردد.

این نشانه‌ها عبارتند از: رسوب اوراتها در مفاصل، ایجاد سنگ‌های کلیه و بالاخره تشکیل توپوس‌ها. راجع به رابطه وجود دارد ولی آنچه بامیز ان اسیداوریک خون نظریات مختلفی وجود دارد ولی آنچه مسلم است بین مقدار اسیداوریک و بروز این نشانه‌ها رابطه مستقیم موجود است. در زیر بطور خلاصه چگونگی پیدایش این نشانه‌ها

شرح داده می‌شود:

اسید اوریک موجود در خون بصورت ملح مونوسیدم است. قابلیت حل شدن اسید اوریک در مایع خارج سلول اهمیت دارد. در این کار، یون سدیم نقش مهمی را بعده دارد.

وقتی غلظت سدیم خون به ۱۳٪ مولار بر سرحد اکثر قابلیت انحلال اورات‌ها ۴۰/۶ میلی گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون است. اگر مقدار اسید اوریک از حد معینی متجاوز باشد بصورت کریستال‌های اورات در مفاصل رسوب می‌کند. بیشترین محل رسوب، مفاصل شست پا و سایر مفاصل محیطی است. مفاصل آمامس دارند و درد شدید ایجاد می‌شود. علت بروز درد هجوم فاگوستیها به‌این نقاط و آزاد کردن بعضی مواد است. تشکیل سنگ‌های اوراتی کلیه بعلت رسوب این کریستال‌ها در لوله‌های ادرار است. سنگ‌های تشکیل شده بصورت شن‌ریزه هستند و گاهی در اثر ترکیب با اکسالات‌ها حجم شان بزرگ‌تر می‌شود. بروز سنگ کلیه در افراد با اسید اوریک بالا بیش از هزار برابر افراد طبیعی است. در بعضی موارد رسوب کریستال‌ها در زیر جلد ایجاد توپوس می‌کند.

شایع‌ترین محل ایجاد توپوس‌ها نرم‌گوش است. فیزیو لوژی گردش اسید اوریک:

۱- خاستگاه‌ها (منابع): اسیداوریک بدن دو خاستگاه دارد، یکی خارجی که از متابولیسم پروتئینهای اغذیه حاصل می‌شود و دیگری اسیداوریکی که در داخل بدن سنتز می‌گردد (de novo). الف - خاستگاه خارجی: در تعدادی از غذاها ترکیبات اسیدهای نوکلئیک وجود دارد.

اسیدهای نوکلئیک پس از ورود به لوله‌گوارش تحت اثر آنزیم‌های ریبونوکلئاز و دزوکسی‌ریبونوکلئاز شیره پانکراس به‌فون کلئوتیدها تبدیل می‌شوند. سپس فسفودی‌استر از های روده نوکلئوتیدها را به منونوکلئوتیدها تبدیل می‌کنند. در روده منونوکلئوتیداز، منونوکلئوتیدها را به نوکلئوزید مبدل می‌سازد. نوکلئوزید از، نوکلئوزیدها را به بازهای پورین، پیرimidین و پنتوئز تبدیل می‌کند

اسید اوریک و مقدار طبیعی آن در خون: در بدن شخص بالغ جمعاً ۱۲۰۰ میلیگرم اسید اوریک دائماً در حال گردش است (Turnover). وزانه بین ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم اسید اوریک بصورت غذاهای پورین دار وارد بدن می‌گردد. دوسوم از کل اسید اوریک بدن یعنی حدود ۷۰۰ میلی گرم روزانه از راه ادرار دفع می‌شود. مقداری نیز وارد صفا گردیده از راه لوله‌گوارش دفع می‌گردد. اسید اوریک خون در حدود ۳ تا ۶ میلیگرم در هر ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون است. این مقدار نسبت بسن و جنس تفاوت می‌کند.

تا قبل از بلوغ در هر دو جنس مقدار اسید اوریک تقریباً یکی است. بعد از آن در هر دو جنس افزایش پیدا می‌کند ولی در مردان افزایش بیشتری دارد. در زنان بین ۲۰ تا ۵۰ سالگی مقدار اسید اوریک خون ثابت می‌ماند و تنها بعد از شروع یائسگی است که اسید اوریک بالا می‌رود و نزدیک یا برابر با مقدار اسید اوریک مردان می‌شود. در ضمن مقدار اسید اوریک طبیعی در تراوهای مختلف متفاوت است ولی "کلا" با وزن بدن وسطح آن رابطه مستقیم دارد. انتخاب روش اندازه گیری و مقادیر بدست آمده از آن در ارزیابی میزان اسید اوریک خون بسیار مهم است. معمولاً در آزمایشگاه اسید اوریک را بدو صورت اندازه گیری می‌کنند. یکی از آنها روشنی است قدیمی که بر مبنای روش کلسیمتری واحیای فسفوتنگستات قلیائی به تنگستن آبی رنگ می‌باشد. روش دیگر بر مبنای کاتالیزه کردن اسیداوریک به آلانتوئین با استفاده از اوریکاز است.

روش دوم از دقت بیشتری برخوردار است و تنایع یکنواخت‌تری را بدست میدهد. وجود بعضی مواد در خون از قبیل کافئین، تئوفیلین، تئوبرومین، سالیسیلات‌ها، ال دوبا و بالا بسودن قند خون باعث عدم دقت در اندازه گیری می‌شوند. چون بین ۲۵-۳۰ درصد اسید اوریک خون به پروتئین‌های پلاسمای چسبیده است، بنظر می‌رسد تغییر مقدار چسبیده به پروتئین در ارزیابی مقادیر بدست آمده مؤثر باشد. مقدار اسیداوریک خون باطبقه اجتماعی و درجه تحصیلات نیز ممکن است ارتباط داشته باشد. نشان داده شده است که هرچه درجه تخصص، موقعیت‌های اجتماعی و اعمال رهبری بیشتر باشد، مقدار اسید اوریک خون نیز بیشتر است.

با در نظر گرفتن مجموع نکات مذکور در فوق، بدست دادن عدد ثابتی بعنوان مرز طبیعی اسیداوریک خون مشکل است. شاید بهتر باشد در هر منطقه پس از اندازه گیری دقیق مقادیر طبیعی منتشر گردد. در آمریکا تا مقدار ۷ میلیگرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون را طبیعی میدانند (۹).

آلات توئین سپس اوره تبدیل می‌شود (۱۱).

۲- دفع: اسید اوریک دو راه دفع اصلی دارد.

الف - کلیوی: قسمت اعظم اورات‌های خون از گلمرولهای کلیه گذشته و وارد لوله‌های ادرار می‌شوند. در لوله‌های نزدین پروکسیمال، تقریباً ۹۸ درصد مقدار دفع شده دوباره جذب می‌گردد. اسید اوریکی که در ادرار یافته می‌شود نتیجه ترشح فعال آن بداخل لوله‌های دورین «دیستال» کلیه است. میتوان نتیجه گرفت که فعالیت هریک از نفرون‌ها بطور جداگانه وهم چنین آن تعداد از نفرون‌هایی که فعال هستند، میتوانند بر میزان دفع اسید اوریک مؤثر باشند. اگر کلیه ضایعه نداشته باشد مقدار اسید اوریک افراد نفرسی با افراد سالم تقریباً برابراست. علاوه بر اسید اوریک عده‌ای از بازهای پورین مثل آدنین و نیز هیپوگزانین و گزانین هم از کلیه دفع می‌شوند.

ب - روده: مقداری از اسید اوریک خون وارد صفراء و مقداری نیز مستقیماً بداخل روده ترشح می‌گردد (۹).

۳- اوریکولیز: چه اسید اوریکی که از متابولیسم اسیدهای نو کلثیک غذاها تولید می‌شود و چه اسید اوریکی که در بدن ساخته می‌شود (de novo) هردو مقداری در خود بدن متابولیزه می‌شود. در واقع جمع دو مقدار بالا بیشتر از جمع اسید اوریک دفع شده از ادرار و مدفوع است. محل ازین رفقن اسید اوریک در روده‌ها است و میکردهای معمولی روده قسمتی از این کار را انجام میدهند. دو آنزیم مسئول عمل اوریکولیز هستند. یکی وردوپر اکسیداز و دیگری سیتوکروم اکسیداز که اسید اوریک را به آلات توئین سپس اوره تجزیه می‌کنند. طبیعی است که بهم خوردن فلورای میکردهی روده بعد از مصرف آنتی بیوتیک‌ها اوریکولیز را کم می‌کند و در نتیجه اسید اوریک خون بالا می‌رود. اصولاً عمل اوریکولیز در روده یک مکانیسم جبرانی بدن در افراد نفرسی است. یعنی هر وقت کلیه تواند اورات‌ها را دفع کند و مقدار اسید اوریک خون افزایش یابد، قسمتی از آن بداخل روده ترشح و پتوسنت باکتریهای روده خراب می‌شود. بجز میکردهای معمولی روده گلبولهای سفید و سرخ خون نیز توانایی اوریکولیز را دارند. مقدار اسید اوریکی که اوریکولیز می‌شود بیش از ۲ الی ۴ درصد کل اسید اوریک بدن نیست (۹).

پاتولوژی گردش اسید اوریک: نگاهی به گردش طبیعی اسید اوریک در بدن نشان میدهد که در چه محلهایی ممکن است اختلال حاصل شود و در نتیجه مقدار اسید اوریک خون بالا رود. افزایش اسید اوریک خون میتواند بعلل زیر باشد:

- افزایش جذب پورین‌ها

که این بازهای پورین از روده جذب و وارد گردش خون می‌گرددند. طبیعتاً هرقدر مقدار اسیدهای نو کلثیک خورده شده بیشتر باشد بازهای پورین بیشتری از روده جذب و وارد گردش خون می‌شوند. بازهای پورین مواد پشتاز سازنده اسید اوریک هستند که چگونگی ساختن آن بعداً ذکر خواهد شد (۷).

ب - خاستگاه داخلی: ماده اولیه ستز داخلی بازهای پورین، ریبوز - ۵ - فسفات است که تحت اثر ATP به ۵-فسفوریبوزیل - ۱ - پروفوفسفات (PRPP) تبدیل می‌گردد. از ماده اخر گلوتامین تحت اثر آنزیم آمید و ترانسفراز، فسفوریبوزیل آمین ساخته می‌شود. فعالیت آمید و ترانسفراز دارای اهمیت بسیار است. بعلاوه این فعالیت مستقیماً وابسته به مقدار PRPP و ریبوزونوکلئوتید‌های پورین می‌باشد. در واقع آمید و ترانسفراز نقش یک تنظیم‌کننده را بازی می‌کنند (۷).

فسفوریبوزیل پر ترتیب و تحت اثر آنزیم‌های مختلف به مواد زیر تبدیل می‌شود:

د - ریبوز - ۵ - فسفات

۵- فسفوریبوزیل - ۱ - پروفوفسفات

بنا - فسفوریبوزیل آمین

بنا - گلسين آمید ریبوزونوکلئوتید

آمینوایمیدازول کربوسیلیک اسید نو کلئوتید

۵ - آمینوایمیدازول - ریبوزونوکلئوتید

آلfa - ن - فرمیل گلیسين آمیدین - ریبوزونوکلئوتید

آلfa - ن - فرمیل گلیسين آمید - ریبوزونوکلئوتید

۵ - آمینوایمیدازول - ۴ - ن - سوکسینیل کرباسامید - ریبو-

نوکلئوتید

۵ - آمینوایمیدازول - ۵ - کرباسامید - ریبوزونوکلئوتید

۵ - فرم آمید وایمیدازول - ۴ - کرباسامید - ریبوزونوکلئوتید

و بالآخره اینوزین - ۵ - فسفات یا اسید اینفوزینیک.

باز اسید اینوزینیک اینوزین است. در این موقع ریبوز از ساختمان شیمیائی فوق برداشته و هیپوگزانین می‌شود. بازهای پورین حاصل از متابولیسم اسیدهای نو کلثیک خورده شده با غذا نیز به هیپوگزانین تبدیل می‌گرددند، که تحت اثر آنزیم گزانین اکسیداز به گزانین تبدیل می‌شوند (گوانوزین مستقیماً به گوانین و گزانین تبدیل می‌گردد).

در آخرین مرحله گزانین اکسیداز، گزانین را به اسید اوریک تبدیل می‌کند.

در اغلب گونهای حیوانی مانند پرنده‌گان، خزندگان و بعضی پستانداران (جز انسان) اسید اوریک تحت اثر آنزیم اوریکاز به

آمیدها، اسید نیکوتینیک، اتابیوتول، الکل و در درجات بعد فروکتوزتر کیبات تیادیازول، ال-دوپا و داروهای ضدسرطانی را میتوان نام برد (۲ و ۳ و ۶).

بلحاظ فراوانی مصرف داروهای مدر، مکانیسم بالا بردن اسیداوریک آنها ذکر می‌گردد: هرچه اثر مدری دیورتیک بیشتر باشد توان آن برای بالا بردن اسیداوریک خون بیشتر است. مصرف تیازیدها بمدت ۳ روز تا ۱۰ ماه باعث بالارفتن اسیداوریک بمقدار متوسط ۱/۸ میلی گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون می‌شود.

مصرف کلرتالیدون بمدت ۱۹ هفته اسید اوریک را بمقدار ۱/۳ میلی گرم در لیتر بالا برده است. تابع مشابهی از سایر مدرها از قبیل استازولامید - فوروسید و اسید اتاکرینیک بدست آمده است. مدرهای با اثر متوسط از قبیل تریامترن - آمیلورید نیز کم و بیش اسید اوریک خون را بالا میبرند ولی اسپیرونولاکتون چنین کاری نمیکنند. بنظر میرسد که مدرها با مکانیسم‌های متفاوتی اسید اوریک خون را بالا میبرند که از آن جمله است:

الف - کم کردن حجم مایع خارج سلول بعلت اثر دافع آب و سدیم در واقع حجم مایع خارج سلول کم می‌شود و بی آنکه مقدار واقعی اسید اوریک خون بالا رفته باشد غلظت بیشتری را نشان می‌دهد.

ب - افزایش جذب مجدد لوله‌ای: گفته شد که بطور طبیعی قسمتی از اسید اوریک پس از دفع از گلمرولهای کلیه در لوله‌های نزدین دوباره جذب می‌شود.

د - افزایش جذب مجدد را افزایش میدهند.

پ - افزایش تولید پورین داخلی نیز بتوسط دیورتیک‌ها گزارش شده است (۶).

درمان:

در نفرس اولیه در دو سوم موارد افزایش تولید اسیداوریک و در یک سوم موارد نقصان ترشح وجود دارد. قبل گفته شد که در حدود ۳۰ درصد بیماران مبتلا به سنگ کلیه می‌شوند.

توقف‌ها و ضایعات مفصلی در حدود ۲۰٪ موارد دیده می‌شود. هر دوی این درصدها به شرطی است که شخص معالجه‌ای نکند. درمان را تحت سه عنوان بررسی می‌کنیم:

۱ - درمان حملات حاد: درمان مبنی بر مصرف یک داروی قوی ضد درد آمام است.

مهم این است که درمان هرچه زودتر شروع شود. اگر یک ساعت بعد از شروع درد درمان را آغاز کنیم اثر دارو بسیار مؤثرتر از آن است که ۲۴ ساعت بعد از شروع درد دست به کار درمان شویم. جالب توجه است که وقتی خیلی زود درمان را شروع می‌کنیم بمقدار کمتری دارو احتیاج خواهیم داشت.

- افزایش تولید پورین داخلی (افزایش مصرف یا افزایش سنتز)
- کم شدن دفع کلیوی و گوارشی
- نقصان اوریکولیز

از چهار عامل فوق عوامل دوم و سوم مهمتر هستند. تقسیم بندی بیماری نیز با توجه به نقش این دو عامل صورت گرفته است. بیماری بدو دسته اولیه و ثانویه تقسیم می‌شود. نفرس اولیه در حدود ۸۰٪ تمام موارد را تشکیل می‌دهد. بیماران مبتلا به نفرس اولیه خود بدو دسته ایدیوباتیک (۹۰ تا ۹۵٪ موارد) و آنها که نقصان آنزیمی دارند (۵ تا ۱۰ درصد موارد) تقسیم می‌شود.

عیوب آنزیمی که تاکنون شناخته شده‌اند عبارتند از:

الف - فقدان یا کمبود آنزیم گلوکن-۶-فسفات

ب - فقدان یا کمبود آنزیم هیبو گزا تین فسفوریموزیل ترانسفراز پ - کمبود آنزیم گلو تامین - پ - پ ریبوز - پ - آمیدو ترانسفراز

ت - افزایش فعالیت آنزیم گلو تامین روکتاز (۱).

هر چهار دسته بیماریهای فوق اختلالات توارثی هستند. بعلاوه در هر چهار دسته افزایش مقدار اسیداوریک خون دیده می‌شود. دفع اسید اوریک فقط در دسته اول مختلف است. محل تجمع گزا تین اکسیداز بیشتر در کبد و روده است. نشان داده شده است که فعالیت این آنزیم در کبد افراد نفرسی سه تا چهار برابر بیشتر از افراد معمولی است یعنی این افراد مقدار بیشتری هیبو گزا تین را به گزا تین سپس اسید اوریک تبدیل می‌کنند. تابحال معلوم نشده است که این افزایش فعالیت آنزیمی در بیماران نفرسی اولیه است یا ثانویه. بیماران مبتلا به نفرس ثانویه خود بدو دسته تقسیم می‌شوند. آنها که Turnover اسید اوریک شان بالا است و آنها که بیماری آنها معلوم دفع اسیداوریک است. در دسته اخیر ممکن است بیماری بعلل زیر باشد:

۱ - کم شدن فعالیت نفرونها و یا کم شدن تعداد نفر و نهای فعال.
۲ - کم شدن ترشح اسید اوریک در قسمت دورین «دیستال» لوله‌های کلیه.

۳ - افزایش جذب مجدد اسیداوریک در قسمت نزدین «پروکسیمال» لوله‌های کلیه.

نفرس‌های ثانویه گاهی معلوم اثر بعضی داروهای هستند. قابل ذکر است که بعضی داروهای مقدار اسید اوریک خون را حتی پائین هم می‌آورند. در زیر بشرح داروهای بالابرند اسیداوریک می‌پردازیم: مصرف داروهای بالابرند اسیداوریک میتوانند منجر به ظهور آرتربیت یا نفروپاتی نفرسی بشود. نشان داده شده است که علت هیپر اوریسمی در ۲۰٪ موارد معلوم مصرف این داروهای میباشد. عده‌ای ارقام بالاتر از ۲۰٪ را نیز عنوان کرده‌اند. از این دسته داروهای مدر دارای اهمیت بیشتری هستند. بعد از آن سالیسیلاتها، پیرازین

فاگوسیتوز سپس آزاد کردن بعضی مواد ایجاد کننده التهاب است. کلشیسین مانع ساخته شدن نوکلئوستیهای پلیمر ف می‌شود که مسئول عمل فاگوسیتوز هستند.

صرف طولانی کلشیسین ممکن است دپرسیون مغز استخوان و نوریت محیطی ایجاد کند. در صورتیکه مقدار مصرف دارو کم باشد بروز دو عارضه فوق نادر است. بهر حال بجز این عارضه مصرف مقادیر زیاد کلشیسین ممکن است باعث خونریزی گوارشی، اختلال عروق، شوک، آسیب کلیه و پارالیزی بشود. در بیمارانیکه ضایعه کلیه دارند دارورا نباید مصرف کرد یاد رصوت لزوم باید حداقل مقدار مؤثر را تجویز نمود.

اگر هیچیک از داروهای فوق برای درمان حمله مؤثر نباشد باید از کورتیکواستروئیدها استفاده کرد.

معمولًا پردنیزولون (Di-Adreson) را تجویز می‌کنند. مقدار مصرف در روز اول ۴۰-۳۰ میلیگرم و در روزهای بعد ۱۰-۵ میلیگرم است. بجای کورتیکواستروئید میتوان از کورتیکوتروفین استفاده کرد. در این مورد از ۶۰-۵۰ واحد در روز شروع کرده به ۳۰ واحد میرسانیم. بهتر است دو داروی آخر را تاحد امکان مصرف نکنیم (۵).

بعد از قطع ناراحتیهای ناشی از حمله بیماری یکی از دو کار زیر را باید انجام بدیم:

الف- برقراری رژیم غذایی مناسب و برطرف کردن چاقی در صورت وجود آن. امروزه اعتقاد دارند رژیمی که پروتئین و نوکلئوتید پورین کم داشته باشد اثر چندانی در پایین آوردن اسید اوریک خون ندارد و حتی یک رژیم بی پورین (که تحمل آن بسیار مشکل است) اسید اوریک خون را فقط یک تا دو میلیگرم در صد ساتینتر مکعب خون پائین می‌آورد. هر چند مصرف نوکلئوتینهای پورین چندان مهم نیست ولی بر عکس آن مصرف پولی نوکلئوتیدها دارای اهمیت قابل ملاحظه است. خصوصاً نسبت مقدار RNA به DNA دارای اهمیت است. بجز پروتئینها باید مواد قندی غذا و مخصوصاً فر و کتوز و Polyol های غذا (مثل سوربیتول و Xylitol) توجه بیشتری کرد. زیرا این مواد بعلت بحرکت در آوردن نوکلئوتیدهای کبد و افزایش یوستنتر پورین داخلی باعث بالا رفتن اسید اوریک پلاسمای اوراحتهای ادراری شوند. باید توجه داشت که اصولاً فقط ۲۵٪ بیماران نقرسی افزایش یوستنتر پورین داخلی دارند. بهر حال در مقایسه بین کم کردن وزن و رژیم کم پروتئین، اولی دارای ارزش بیشتری است (۱۱).

ب- مصرف داروهاییکه اسید اوریک خون را پائین می‌آورند.

بعنوان نمونه برای شروع میتوان ۲۵-۵۰ میلی گرم اندو متاسین (Indocid) سه بار در روز همراه با غذا و یک شیاف ۱۰۰ میلیگرم اندو متاسین در موقع خواب بکار برد. سپس هر قدر شدت حمله بیماری کمتر شود مقدار دارو را کمتر میکنیم. اندو متاسین در حال حاضر داروی انتخابی حملات آرتربیت نقرسی است. اگر دارو بمدت کوتاه مصرف شود عوارضی سی آن کمتر از کلشیسین است. اندو متاسین را در افرادیکه سابقه زخم معده، افزایش فشارخون شریانی، نارسائی قلب و اختلالات گلوبولهای خون دارند نباید مصرف کرد. مصرف آن بعنوان داروی پیشگیری کننده حملات حاد نقرس توصیه نمی‌شود (۵).

در مورد عدهای از بیماران میتوان از قبیل بوتاژون (Butazolidine) بمقدار ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز همراه با غذا استفاده کرد و مقدار دارو را متناسب با برطرف شدن نشانهها به ۲۰۰ میلی گرم رساند. دوره درمان بین ۵ تا ۸ روز است. اگر درمان را زود قطع کنیم امکان بروز مجدد حمله بیماری وجود دارد. فنیل بوتاژون را در افراد با سابقه زخم معده یا دارای نارسائی قلب نباید بکار برد. اگر دارو بمدت کوتاه مصرف شود اختلال مغز استخوان بسیار نادر است. اکسیفن بوتاژون (Tanderil) عملاً مشابه فنیل بوتاژون است.

کلشیسین کمتر از دو داروی فوق مؤثر است. خصوصاً که بعضی از عوارض آن از قبیل اسهال شایع می‌باشد. مقدار مصرف دارو برای شروع یک میلی گرم است که بعد از آن چهار بار به فواصل هر یک ساعت نیم میلی گرم داده می‌شود. سپس هر دو یا سه ساعت یکبار نیم میلی گرم دیگر تجویز می‌گردد. مقدار کل مصرف روزانه دارو در حدود شش میلی گرم است: کلشیسین بین ۲۴-۲۶ ساعت باعث بهبود نشانهای آرتربیت نقرسی می‌شود. اثر مثبت دارو ضمناً تشخیص بیماری را تأیید می‌کند.

در فواصل حملات وقتی میخواهیم از داروئی مانند آلوپورینول استفاده کنیم معمولاً آنرا همراه با کلشیسین (بمدت کوتاه) شروع میکنیم. اگر کسی بیش از دوبار حمله حاد نقرس در سال داشته باشد، عده زیادی اعتقاد دارند که باید کلشیسین را دائمًا بمقدار ۱۶ میلی گرم در روز همراه آلوپورینول مصرف کند. باید توجه داشت که کلشیسین اسید اوریک خون را پائین نمی‌آورد و جلوی ایجاد تووفوس را هم نمیگیرد. حتی ممکن است علیرغم مصرف مرتب آن آرتربیت نقرسی هم ایجاد بشود. در واقع کلشیسین درمان کننده حملات حاد و جلوگیری کننده از بروز مکرر آنها است.

گفته شد که علت درد رسوب کریستالهای اورات و متعاقب آن

- آلوپورینول (Zyloric) جلوی تبدیل هیپوگزاتین به گزاتین و تبدیل ماده اخیر به اسید اوریک را میگیرد، در نتیجه مقدار هیپوگزاتین و گزاتین پلاسمای بالا میرود. این دو ماده بصورت محلول درمی آیند و از ادرار دفع می شوند. یک فرضیه دیگر در در مورد مکانیسم اثر آلوپورینول، تبدیل آن به ایزومر اسید اینوزینیک است که بطور پس نورد «feedback» باعث وقفه آتزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترا انسفراز می گردد. آلوپورینول با اوریکوزوریکها اثر متضاد دارد. دارو در درمان حملات حاد نقرس مؤثر نیست.

گاهی مصرف طولانی آن حجم توقف‌ها را کم می کند. عوارض مهم آلوپورینول ایجاد واکنشهای حساسیت از قبیل واکولیت، نکروز اپیدرم، اختلالات گوارشی، یرقان و بطرور نادر دپرسیون مغز استخوان است. در مورد بیماری که این دارو را مصرف می کند بهچند نکته مهم باید توجه داشته باشد:

اول اینکه دارو را باید تا آخر عمر ویا دست کم چند سال متواتی مصرف کرد. ثانیاً قطع و مصرف مجدد دارو کار درستی نیست، زیرا بروز حمله بیماری را تسریع می کند. بالاخره بیمار باید از مصرف داروهای بالای نده اسید اوریک خون خودداری کند. بعد از مصرف آلوپورینول اسید اوریک خون ظرف چند روز طبیعی می شود ولی تا دو سه ماه امکان بروز حمله بیماری باقی است.

اگر قرار داشد بیماری آلوپورینول مصرف کند بهتر است اولاً از مقادیر کم شروع نماید. ثانیاً مصرف دارو را در جریان حمله بیماری و یا بالافاصله بعد از آن شروع نکند زیرا در چنین حالاتی طولانی شدن حمله یا بروز مجدد آن زیاد گزارش شده است. برای اینکه دفع اسید اوریک از ادرار را تسهیل کنیم و در عین حال مانع رسوب آن در لولهای ادرار شویم، چه هنگام مصرف آلوپورینول و چه هنگام مصرف داروهای اوریکوزوریک، باید همراه مصرف این داروها بیمار مقدار زیادی آب بزرشد وسیع کند pH ادرارش را قلیائی یا دست کم بالایش نگهدازد. مرای اینکار میتوان از سیتروتارتات سدیم استفاده کرد (۳ و ش).

در مورد داروهای پائین آورنده اسید اوریک خون باید به چند نکته دیگر توجه کرد:

- داروهای اوریکوزوریک در موارد نارسائی کلیه بی اثر هستند. در این قبیل موارد داروی انتخابی آلوپورینول است که بمقدار ۴۰۰-۶۰۰ میلی گرم در روز مصرف می شود. در اینجا درمورد درمان جراحی توقف و درمان سنک کلیده اوراتی بحثی نخواهیم کرد.

وقتی یکی از سه حالت زیر وجود داشته باشد کم کردن وزن و رژیم غذایی مناسب نیستند و باید دارو مصرف کرد:

- بیمارانی که اسید اوریک خونشان بیشتر از ۹ میلی گرم در صد سانتیمتر مکعب خون باشد.

- بیمارانی که اسید اوریک خونشان بیشتر از ۷/۵ است ولی در سال دوبار یا بیشتر دچار حمله حاد نقرس شده باشند.

- بیمارانی که اسید اوریک خونشان بیشتر از ۷/۵ است و توقف داشته باشند.

۲- درمان حملات مداوم: در صورتیکه کمی بعد از بهبود حمله اول، حمله دوم و حملات بعد از آن ایجاد شود لازم است در فواصل حملات نیز از اندومنتاپین یا فنیل بوتاژون و یا کلشیسین استفاده کرد.

۳- درمان هیپر اوریسمی و حل کردن توقف: دو دسته داروی کم کننده اسید اوریک وجود دارد.

دسته اول داروهای اوریکوزوریک مانند پروبنسید (Benemid) و سولفین پرازون (Anturan).

دسته دوم داروهای وقفه‌دهنده گزاتین اکسیداز مانند آلوپورینول (Zyloric).

- پروبنسید (Benemid): همانظور که قبل اگفته شد تقریباً تمام اسیداوریکی که از گلومرولهای کلیه دفع می شود مجددآ در لولهای ادرار جذب میگردد. داروهای دافع اسید اوریک بمقدار کم باعث تقصان دفع گلومرولی می شوند (این موضوع در موردمقادیر کم سالیسیلاتها و فنیل بوتاژون نیز صادق است) ولی مقادیر کافی داروهای دافع اسید اوریک از جذب مجدد این ماده در لولهای کلیه جلوگیری کرده در نتیجه باعث افزایش دفع ادراری اوراتها می شوند. نتیجه نهائی پائین آوردن اسید اوریک خون است. به این ترتیب پروبنسید اثر اوریکوزوریک خود را ظاهر می کند. دارو بخوبی تحمل می شود و تنها عارضه آن بروز راشهای جلدی است. برای جلوگیری از تغییر شکل مفاصل دارو را باید در حدود روزی دو گرم مصرف کرد. باید توجه داشت که مصرف سالیسیلاتها جلوی اثر اوریکوزوریک پروبنسید را می گیرد (۳).

- سولفین پرازون (Anturan): عمل امثل پروبنسید است و مکانیسم اثر هر دو دارو یکی است. مسمومیت و عوارض آن کم است ولی ممکن است ناخم معده ایجاد کند. گاهی هم ناخم معده موجود را تشیدمینماید. در موارد نادری منجر به اختلالات گلبولهای خون می شود. سولفین پرازون اثر داروهای پائین آورنده قند خون مانند سولفونیل اورهها و ضد انعقادهای دسته کومارین را تشید می کند.

داروهای جدید:

۱- فنوپروفن (Fenoprofen Ca) یکی از مشتقات اسید پروپریونیک است که دارای خصیصه ضد آماں و ضد درد و ضد تب می باشد. بعلاوه دارو وقفه دهنده سنتز پروستاگلاندین است. در مقایسه با آسپرین فنوپروفن کمتر ایجاد خونریزی گوارشی می کند. دارو در درمان آرتربیت روماتوئید و آستئوآرتربیت با نتایج درخشان بکاررفته است. از نتایج محدود تجزیهات بالینی که برای بررسی اثر ضد حمله نقرسی داروا نجات داده اند، چنین بر میابد که این ماده یکی از مؤثرترین داروهای آرتربیت نفرسی است. بجز برطرف کردن نشانه های بالینی حملات حاد نفرس، دارو باعث کم شدن مقدار اسیداوریک خون نیز می شود. تاکنون عوارض قابل ملاحظه ای برای آن ذکر نشده است. مقدار مصرف فنوپروفن حد اکثر ۳۲۰۰ میلی گرم (هر شش ساعت ۸۰۰ میلی گرم) و بهدت تقریبی یک هفته می باشد (۱۰).

۲- ابیوپروفن (Ibuprofen) مانند فنوپروفن مشتق اسید پروپریونیک است. نتایج درمان با این دارو مشابه فنوپروفن گزارش شده است (۴).

۳- بنزبرومارون (Benzbromarone) این دارو که از چندسال پیش در فرانسه مصرف شده است، یک مشتق بنزوفوران می باشد. بطور کلی پائین آورنده مقدار اسید اوریک وعلاوه بر آن دارای اثر اوریکوزوریک نیز می باشد. علیرغم اینکه تجزیهات اولیه نشان داد بنزبرومارون وقفه دهنده آنزیم گزاتین اکسیداز کبد در موش سفید بزرگ است ولی چنین اثری در انسان تأیید نشده است. در حال حاضر فکر می کنند که دارو با مکانیسم زیر مانع ازسترنپورین میگردد:

قبلا گفته شد که فعالیت آنزیم فسفوربیوزیل پروفیفتات آمیدو. ترا اسپراز مناسب با مقدار خونی نوکلتو تیدهای پورین است و در واقع مانند یک تنظیم کننده عمل می کند. به این عبارت که هر قدر پورین ها در خون بیشتر شوند فعالیت آنزیم کمتر می شود و بر عکس، چون بنزبرومارون مقدار نوکلتو تیدهای پورین را در خون بالا می برد در نتیجه باعث وقفه یا کم کردن اثر آنزیم و جلوگیری از سنترنپورین داخلی می شود.

بنزبرومارون به مقدار ۸۰-۴۰ میلی گرم در روز مصرف می شود. نقصان اسیداوریک خون در روزهای اول سریع و همراه افزایش دفع اورا تهای ادرار است. تاکنون برای این دارو عوارضی گزارش نشده است. بنزبرومارون در دفع اسیداوریک از کلیه و جذب مجدد آن اثری ندارد. بطور کلی این دارو را در درمان حملات حاد نفرس با نتایج خوب و عوارض کم می توان بکار برد (۸).

درمان هیپر اوریسمی بی نشانه بالینی: پیش از هر اقدامی باید ثابت کرد که این عارضه دائمی است و موقعی نیست زیرا گاهی بطور موقع و گذرا اسید اوریک خون بالا می رود. نوع دائمی میتواند علل مختلفی داشته باشد. در پاره ای از موارد هیپر اوریسمی ایندیپاتیک است. سایر موارد بعلل زیر می باشند:

- مصرف داروهای بالابرند اسید اوریک.
- مصرف مرتب مقادیر قابل ملاحظه الكل.
- مصرف زیاد غذاهای پورین دار.
- چاقی.

- افزایش فشار خون شریانی.

- افزایش تری گلیسریدهای خون.

- بیماریها می که تولید اسیداوریک را زیاد و دفع آنرا کم میکنند. دقیقاً نمیتوان گفت که چه نوع و چه موقع افزایش اسید اوریک را باید درمان کرد. جالب توجه است که عده خیلی کمی از آنها که اسید اوریک خونشان بالا است دچار حملات نفرس می شوند و عده خیلی کمتری دچار آرتربیت نفرسی میگردد. روشن نشده است که مصرف داروها تاچه حد جلوی ایجاد سنگ کلیه را می گیرد. شاید بتوان گفت که اگر مقدار اسید اوریک دائمی از ده میلی گرم در صد سانتی متر مکعب خون بیشتر باشد احتمال بروز سنگ کلیه زیاد می شود. بهر حال موقعی به شخصی که اسیداوریک خونش بالا است و نشانه دیگری ندارد دارو می دهیم که سه شرط زیر را توأم داشته باشد:

- بالابودن دائمی اسید اوریک خون.
- مقدار اسید اوریک خون بالای ۱۰ میلی گرم در صد متابولیسم بازال اورا تها مختل باشد.

- موقعیکه بیمار قادر و مایل باشد دارو را دائماً بکار بیرد.

اختلال متابولیسم بازال اورا تها را به این ترتیب اندازه میگیرند: بهدت یک هفته به بیمار رژیم غذایی باحداقل تر کیبات پورین میدهند. در دو روز آخر مقدار اورا تها ادرار ۴۸ ساعته را اندازه می گیرند. اگر این مقدار از ۶۰۰ میلی گرم در روز بیشتر باشد میتوان گفت که بیمار در بدنش بیش از حد طبیعی اسید اوریک می سازد. در چنین افرادی در صورتیکه تکرار آزمایش در ظرف شش ماه تا یک سال همین نتیجه را نشان دهد، میتوان آلوپورینول برای مصرف دائم تجویز کرد.

در صورتیکه مقدار دفع اورا تها ادرار از ۳۵۰ میلی گرم در روز کمتر ولی اسید اوریک خون آنها از ۱۰ میلی گرم بیشتر باشد، تصمیم گیری بسیار مشکل است. عده ای اعتقاد دارند که به دسته آخر نیز باید دارو داده شود (۹).

REFERENCES :

- 1- Becker, M. A., J. Clin. Invest., 57: 308-318, 1976.
- 2- Calne, D. B. and Fermaglish, J., Postgrad. Med. J., 52: 232-233, 1976.
- 3- Heusghem, C. and Lechat, P., Les effets indésirables des médicaments. Masson et Cie., Paris, 384, 399, 431, 515, 1973
- 4- Frank, W. A. and Brown, M. M., Arthritis & Rheum., 19: 269, 1976.
- 5- Medical Letter on Drugs and Therapeutics, 18: 49-51, 1976.
- 6- Sadik, F., McGrath, L., Beamer, R. L. and Baurguess, C. T., J. Amer. Pharm. Ass., 17: 36-39, 1976.
- 7- Sandler, J. A., Clyman, R. I., Manganiello, V. C. and Vaughan, V. C., J. Clin. Invest., 40: 1304-1311, 1975.
- 8- Sorensen, L. B. and Levinson, D. J., Arthritis & Rheum., 19: 183-190, 1976.
- 9- Stanbury, J. B., Wyngaarden, J. B. and Fredrickson, D. S., The Metabolic Basis of Inherited Disease., McGraw-Hill Pub. Co., New York: 889-968, 1972.
- 10- Wanassukapunt, S., Lertratanakul, Y. and Rubinstein, H. M., Arthritis & Rheum., 16: 933-935, 1976.
- 11- Watts, R. W. E., J. Royal Coll. Physcns, 11: 106, 1976.