

اختلالات متابولیسم اسیداوریک و درمان آن

مجله نظام پزشکی

سال ششم، شماره ۲، صفحه ۱۲۳، ۲۵۳۶

دکتر بیژن جهانگیری - دکتر احمد رضوانی*

خلاصه:

پس از ذکر خلاصه اپیدمیولوژی بیماری نقرس، متابولیسم بازهای پورین و اسیداوریک 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 گلوومرولهای کلیه دفع و قسمت اعظم آنها از لوله‌های نزدیک «پروکسیمال» مجدداً جذب میشوند. در عین حال مقداری هم از لوله‌های دورین «دیستال» دفع می‌گردد. درمان بر مبنای رژیم و مصرف دارو است. کم کردن وزن در صورت چاقی مؤثرتر از رژیم غذایی کم پروتئین است. داروها بر متابولیسم یا دفع اسید اوریک اثر میکنند.

داروهای اوریکوزوریک (پروبنسید) و آلوپورینول جلوی بروز توفوس و سنگ کلیه را میگیرند. آلوپورینول 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 رسوب کریستالهای املاح اسیداوریک و اشباع شدن مایعات بدن از این مواد است. در مورد تعداد مبتلایان به این بیماری اتفاق نظر وجود ندارد. علت این امر

اختلاف عقیده در مورد حداکثر مقدار طبیعی اسید اوریک خون میباشد. بروز بیماری را در اروپای غربی ۸ در هزار و در آمریکا سه در هزار گزارش کرده‌اند. بیماری در تمام اقوام و ملل دیده میشود. شاید در طبقات متوسط و مرفه بیشتر باشد. در جنگ جهانی اول و دوم که مصرف پروتئین بعلت کمبود آن نقصان یافته بود، گسترائی این بیماری کاهش یافت. ولی مجدداً بعد از دسترسی بمقادیر کافی پروتئین، فراوانی بیشتر پیدا کرد. نسبت بروز نقرس در مردان ده برابر بیشتر از زنان است. سن متوسط بروز نقرس 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 در مورد 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 غذایی، استرس، بعضی عفونتها، بعضی بیماریهای معلول اختلال رشد سلول، افزایش فشار خون شریانی، نارسائی مزمن کلیه، شوک، مسمومیت با سرب، گرسنگی، هیپرپاراتیروئیدیسم، نشانگان «سندرم» Down، پسوریازیس، انواع ۳ و ۴ و ۵ هیپرلیپوپروتئینمی، آترواسکلروز (ولی در عروق اسکروزه رسوب کریستالهای اورات زیاد نیست) و بالاخره مصرف بعضی از داروها. در عین حال نقرس نیز پاره‌ای از بیماریهای فوق را تشدید میکند. ضایعات عروق تاجی (کرونر) در آنها که نقرس با نشانه بالینی مشخص دارند، بیشتر است. ولی در آنها که فقط هیپراوریسمی دارند بیشتر نیست (۶).

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه تهران.

بیماری زائی:

هر گاه 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 توفوسها. راجع به رابطه و فور نشانه‌ها بامیزان اسید اوریک خون نظریات مختلفی وجود دارد ولی آنچه مسلم است بین مقدار اسید اوریک و بروز این نشانه‌ها رابطه مستقیمی موجود است. در زیر بطور خلاصه چگونگی پیدایش این نشانه‌ها شرح داده میشود:

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

وقتی غلظت سدیم خون به ۱۳٪ مولار برسد حداکثر قابلیت انحلال اوراتها ۴/۶ 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 آماس دارند و درد شدید ایجاد میشود. علت بروز درد هجوم فاگوسیتها به این نقاط و آزاد کردن بعضی مواد است. تشکیل سنگهای اوراتی کلیه باعث رسوب این کریستالها در لوله‌های ادرار است. سنگهای تشکیل شده بصورت شن ریزه هستند و گاهی در اثر ترکیب با اکسالاتها حجمشان 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 توفوس می کند.

شایع ترین محل ایجاد توفوسها نرمه گوش است.

فیزیولوژی گردش اسید اوریک:

۱- خاستگاهها (منابع): اسید اوریک بدن دو خاستگاه دارد، یکی خارجی که از متابولیسم پروتئینهای اغذیه حاصل میشود و دیگری اسید اوریکی 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 لوله گوارش تحت اثر آنزیمهای ریبونوکلئاز و دزوکسی ریبونوکلئاز شیره پانکراس به نوکلئوتیدها تبدیل میشوند. سپس فسفودی استر ازهای روده نوکلئوتیدها را به منونوکلئوتیدها تبدیل میکنند. در روده منونوکلئوتیداز، منونوکلئوتیدها را به نوکلئوزید مبدل میسازد. نوکلئوزید از، نوکلئوزیدها را به بازهای پورین، پیریمیدین و پنتوز 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). روزانه بین ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم اسید اوریک بصورت غذاهای پورین دار وارد بدن میگردد. دو سوم از کل اسید اوریک بدن یعنی حدود ۷۰۰ میلی گرم روزانه از راه ادرار دفع میشود. مقداری نیز وارد صفر گریده از راه لوله گوارش دفع میگردد. اسید اوریک خون در حدود ۳ تا ۶ میلیگرم در هر ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون است. این مقدار نسبت به سن 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 نژادهای مختلف متفاوت است ولی کلاً با وزن بدن و سطح 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 میگیرند. یکی از آنها روشی است قدیمی که بر مبنای روش کلسیمتری و احیای فسفوتنگستات قلیائی به تنگستن آبی رنگ میباشد.

روش دیگر بر مبنای کاتالیزه کردن اسید اوریک به آلانئوئین با استفاده از اوریکاز است.

روش دوم از دقت بیشتری برخوردار است و نتایج یکنواخت تری را بدست میدهد. وجود بعضی مواد در خون از قبیل کافئین، تئوفیلین، تئوبرومین، سالیسیلاتها، ال دوپا و بالا بودن قند خون باعث عدم دقت در اندازه گیری می شوند. چون بین ۲۵-۳۰ درصد اسید اوریک خون به پروتئینهای پلاسما چسبیده است، بنظر میرسد تغییر مقدار چسبیده به پروتئین در ارزیابی مقادیر بدست آمده مؤثر باشد. مقدار اسید اوریک خون با طبقه اجتماعی و درجه تحصیلات نیز ممکن است ارتباط داشته باشد. نشان داده شده است که هر چه درجه تخصص، موفقیت‌های 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 اسید اوریک 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).

که این بازهای پورین از روده جذب و وارد گردش خون میگردند. طبیعتاً هر قدر مقدار اسیدهای نوکلئیک خورده شده بیشتر باشد بازهای پورین بیشتری از روده جذب و وارد گردش خون میشوند. بازهای پورین مواد پیشتاز سازنده اسید اوریک هستند که چگونگی ساختن آن بعداً ذکر خواهد شد (۷).

ب - خاستگاه داخلی: ماده اولیه سنتز داخلی بازهای پورین، ریبوز - ۵ - فسفات است که تحت اثر ATP به ۵-فسفوریبوزیل-۱-پیروفسفات (PRPP) تبدیل میگردد. از ماده اخیر و گلوتامین تحت اثر آنزیم آمید و ترانسفراز، فسفوریبوزیل آمین ساخته میشود. فعالیت آمید و ترانسفراز دارای اهمیت بسیار است. به علاوه این فعالیت مستقیماً وابسته به مقدار PRPP و ریبونوکلئوتید های پورین میباشد. در واقع امیدو ترانسفراز نقش یک تنظیم کننده را بازی میکند (۷).

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

د - ریبوز - ۵ - فسفات

۵- فسفوریبوزیل - ۱ - پیروفسفات

پتا - فسفوریبوزیل آمین

پتا - گلسین آمید ریبونوکلئوتید

آمینوایمیدازول کربو کسلیک اسید نوکلئوتید

۵- آمینوایمیدازول - ریبونوکلئوتید

آلفا - ن - فرمیل گلسین آمیدین - ریبونوکلئوتید

آلفا - ن - فرمیل گلسین آمید - ریبونوکلئوتید

۵- آمینوایمیدازول - ۴- ن - سوکسی نیل کربا کسامید - ریبونوکلئوتید

۵- آمینوایمیدازول - ۵- کربا کسامید - ریبونوکلئوتید

۵- فرم آمید و ایمیدازول - ۴- کربا کسامید - ریبونوکلئوتید

و بالاخره اینوزین - ۵ - فسفات یا اسید اینوزینیک.

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

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

در اغلب گونه‌های حیوانی مانند پرندگان، خزندگان و بعضی پستانداران (بجز انسان) اسید اوریک تحت اثر آنزیم اوریکاز به

آلاتوئین سپس اوره تبدیل میشود (۱۱).

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

الف - کلیوی: قسمت اعظم اوراتهای خون از گلرولهای کلیه گذشته و وارد لوله‌های ادرار میشوند. در لوله‌های نزدیک پروکسیمال، تقریباً ۹۸ درصد مقدار دفع شده دوباره جذب می‌گردد. اسید اوریک که در ادرار یافت می‌شود نتیجه ترشح فعال آن بداخل لوله‌های دورین «دیستال» کلیه است. میتوان نتیجه گرفت که فعالیت هر یک از نفرون‌ها بطور جداگانه و هم 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 نقرسی با افراد سالم تقریباً برابر است. علاوه بر اسید اوریک عده‌ای از بازهای پورین مثل آدنین و نیز هیپوگزانتین و گزانتین هم از کلیه دفع میشوند.

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

۳- اوریکولیز: چه اسید اوریک که از متابولیسم اسیدهای نوکلئیک غذاها تولید می‌شود و چه اسید اوریک که در بدن ساخته میشود (de novo) هر دو 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 از بین رفتن اسید اوریک در روده‌ها است و میکروبیهای معمولی روده قسمتی از این کار را انجام میدهند. دو آنزیم مسئول عمل اوریکولیز هستند. یکی وردوپراکسیداز و دیگری سیتوکروم اکسیداز که اسید اوریک را به آلاتوئین سپس اوره تجزیه میکنند. طبیعی است که بهم خوردن فلورای میکروبی 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 نقرسی است. یعنی هر وقت کلیه نتواند اوراتها را دفع کند و مقدار اسید اوریک خون افزایش یابد، قسمتی از آن بداخل روده ترشح و بتوسط باکتریهای روده خراب می‌شود. بجز میکروبیهای معمولی روده گلبولهای سفید و سرخ خون نیز توانائی اوریکولیز را دارند. مقدار اسید اوریک 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 به بلل زیر باشد:

- افزایش جذب پورین‌ها

آمیدها، اسید نیکوتینیک، اتامبوتول، الکل و در درجات بعد فروکتوزترکیبات 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 بالا رفتن اسیداوریک بمقدار متوسط ۱/۸ میلی‌گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون می‌شود.

مصرف کلر تالیدون بمدت ۱۹ هفته اسید اوریک را بمقدار ۱/۳ میلی‌گرم در لیتر بالا برده است. نتایج مشابهی از سایر مدرها از قبیل استازولامید - فوروسمید و اسید اتاکرینیک بدست آمده است. مدرهای با اثر متوسط از قبیل تریامترن - آمیلورید نیز کم و بیش اسید اوریک خون را بالامیبرند ولی اسپرونولاکتون چنین کاری نمیکند. 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 بعلمت اثر دفع آب و سدیم. در واقع حجم مایع خارج سلول کم می‌شود و بی‌آنکه 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 گلرولهای کلیه در لوله‌های نزدیک دوباره جذب می‌شود.

دیورتیک‌ها این جذب مجدد را افزایش میدهند.

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

درمان:

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

توفوس‌ها 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 و آماس 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 اوریگولیز

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

عیوب آنزیمی که تاکنون شناخته شده‌اند عبارتند از:

الف - فقدان یا کمبود آنزیم گلوکز-۶- فسفات

ب- فقدان یا کمبود آنزیم هیپوگزانتین فسفوریبوزیل ترانسفراز

پ- کمبود آنزیم گلوتامین - پ - پ ریبوز - پ - آمیدو ترانسفراز

ت- افزایش فعالیت آنزیم گلوکاتیون ردو کناز (۱).

هرچهار دسته بیماریهای فوق اختلالات توارثی هستند. به‌علاوه در هرچهار دسته افزایش مقدار اسیداوریک خون دیده می‌شود. دفع اسید اوریک فقط در دسته اول محتمل است. محل تجمع گزانتین اکسیداز بیشتر در کبد و روده است. نشان داده شده است که فعالیت این آنزیم در کبد افراد نقرسی سه تا چهار برابر بیشتر از افراد معمولی است یعنی این افراد مقدار بیشتری هیپوگزانتین را به گزانتین سپس اسید اوریک تبدیل می‌کنند. تا بحال معلوم نشده است که این افزایش فعالیت آنزیمی در بیماران نقرسی اولیه است یا ثانویه. بیماران مبتلا به نقرس ثانویه خود بدو دسته تقسیم می‌شوند. آنها که Turnover اسید اوریک شان بالا است و آنها که بیماری آنها معلول نقصان دفع اسیداوریک است. در دسته اخیر ممکن است بیماری به‌لعل زیر باشد:

۱- کم شدن فعالیت نقرس‌ها و با کم شدن تعداد نقرس‌های فعال.

۲- کم شدن ترشح اسید اوریک در قسمت دورین «دیستال» لوله‌های کلیه.

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

نقرس‌های ثانویه گاهی معلول اثر بعضی داروها هستند. قابل ذکر است که بعضی داروها مقدار اسید اوریک خون را حتی پائین هم می‌آورند. در زیر بشرح داروهای بالا برنده اسیداوریک میپردازیم: مصرف داروهای بالا برنده اسیداوریک میتواند منجر به ظهور آرتریت یا نقرس‌پاتی نقرسی بشود. نشان داده شده است که علت هیپراوریسمی در ۲۰٪ موارد معلول مصرف این داروها 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 نوکلئوسیت‌های پلیمر می‌شود که مسئول عمل فاگوسیتوز هستند.

مصرف 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 دارو را نباید مصرف کرد یا در صورت لزوم باید حداقل مقدار مؤثر را تجویز نمود.

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

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

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

الف- برقراری رژیم غذایی مناسب و برطرف کردن چاقی در صورت وجود آن. امروزه اعتقاد دارند رژیم‌هایی که پروتئین و نوکلئوتید پورین کم داشته باشد اثر چندانی در پائین 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 درصد سانتیمتر مکعب خون پائین می‌آورد. هر چند مصرف نوکلئوتید پروتئین‌های پورین چندان مهم نیست ولی برعکس آن مصرف پولی‌نوکلئوتیدها دارای اهمیت قابل ملاحظه‌ای است. خصوصاً نسبت مقدار RNA به DNA دارای اهمیت است. بجز پروتئینها باید بمواد قندی غذا و مخصوصاً فروکتوز و Polyol‌های غذا (مثل سوربیتول و Xylitol) توجه بیشتری کرد. زیرا این مواد باعث بحرکت در آوردن نوکلئوتیدهای کبد و افزایش بیوسنتز پورین داخلی باعث بالا رفتن اسید اوریک پلاسما و اورات‌های ادراری می‌شوند. باید توجه داشت که اصولاً فقط ۲۵٪ بیماران نقرسی افزایش بیوسنتز 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 میلی‌گرم اندومتاسین (Indocid) سه بار در روز همراه با غذا و یک شیف ۱۰۰ میلی‌گرم اندومتاسین در موقع خواب بکار برد. سپس هر قدر شدت حمله بیماری کمتر شود مقدار دارو را کمتر می‌کنیم. اندومتاسین در حال حاضر داروی انتخابی حملات آرتریت نقرسی است. اگر دارو بمدت کوتاه مصرف شود عوارضی سمی آن کمتر از کلشیسین است. اندومتاسین را در افرادی که سابقه زخم معده، افزایش فشارخون شریانی، نارسائی قلب و اختلالات گلبول‌های 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 بوتازون (Butazolidine) بمقدار ۶۰ تا ۸۰ میلی‌گرم در روز همراه با غذا استفاده کرد و مقدار دارو را متناسب با برطرف شدن نشانه‌ها به ۲۰ میلی‌گرم رساند. دوره درمان بین ۵ تا ۸ روز است. اگر درمان را زود قطع کنیم امکان بروز مجدد حمله بیماری وجود دارد. فنیل بوتازون 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 بوتازون (Tanderil) عملاً مشابه فنیل بوتازون 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 میلی‌گرم است که بعد از آن چهار بار به فواصل هر یک ساعت نیم میلی‌گرم داده می‌شود. سپس هر دو یا سه ساعت یکبار نیم میلی‌گرم دیگر تجویز می‌گردد. مقدار کل مصرف روزانه دارو در حدود شش میلی‌گرم است؛ کلشیسین بین ۲۴-۷۲ ساعت باعث بهبود نشانه‌های آرتریت نقرسی می‌شود. اثر مثبت دارو ضمناً تشخیص بیماری را تأیید می‌کند.

در فواصل حملات وقتی می‌خواهیم از دارویی مانند آلوپورینول استفاده کنیم معمولاً آنرا همراه با کلشیسین (بمدت کوتاه) شروع می‌کنیم. اگر کسی بیش از دو بار حمله حاد نقرس در سال داشته باشد، عده زیادی اعتقاد دارند که باید کلشیسین را دائماً بمقدار ۰/۶ میلی‌گرم در روز همراه آلوپورینول مصرف کنند. باید توجه داشت که کلشیسین اسید اوریک خون را پائین نمی‌آورد و جلوی ایجاد توفوس را هم نمی‌گیرد. حتی ممکن است علیرغم مصرف مرتب آن آرتریت 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 هیپوگزانتین به گزانتین و تبدیل ماده اخیر به اسید اوریک را میگیرد، در نتیجه مقدار هیپوگزانتین و گزانتین پلاسما بالا میرود. این دو ماده بصورت محلول درمی آیند و از ادرار دفع می شوند. یک فرضیه دیگر در مورد مکانیسم اثر آلوپورینول، تبدیل آن به ایزومر اسید اینوزینیک است که بطور پس نورد «feedback» باعث وقفه آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز می گردد. آلوپورینول با اوریکوزوریکها اثر متضاد دارد. دارو در درمان حملات حاد نقرس مؤثر نیست.

گاهی مصرف طولانی آن حجم توفوسها را کم می کند. عوارض مهم آلوپورینول ایجاد واکنشهای حساسیت از قبیل واسکولیت، نکروز اپیدرم، اختلالات گوارشی، یرقان و بطور نادر دپرسیون مغز استخوان است. درمورد بیماریکه این دارو را مصرف می کند به چند نکته مهم باید توجه داشته باشد:

اول اینکه دارو را باید تا آخر عمر و یا دست کم چندسال متوالی 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 بالا برنده 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 شد بیماری آلوپورینول مصرف کند بهتر است اولاً از مقادیر کم شروع نماید. ثانیاً مصرف دارو را در جریان حمله بیماری و یا بلافاصله 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 لوله های ادرار شویم، چه هنگام مصرف آلوپورینول و چه هنگام مصرف داروهای اوریکوزوریک، باید همراه مصرف این داروها بیمار مقدار زیادی آب بنوشد و سعی کند pH ادرارش را قلیائی یا دست کم بالای شش نگهدارد. برای اینکار میتوان از سیتروتارات سدیم استفاده کرد (۳ و ۴).

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 ۱۰۰-۴۰۰ میلی گرم در روز مصرف می شود. در اینجا درمورد درمان جراحی توفوس و درمان سنگ کلیه اوراتی بحتی 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 درصد سانتیمتر مکعب خون باشد.

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

– بیمارانی که اسیداوریک خونشان بیشتر از ۷/۵ است و توفوس 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 اندومتاسین یا فنیل بوتازون و یا کلشیسین استفاده کرد.

۳- درمان هیپراوریسمی و حل کردن توفوس: دو دسته داروی کم-کننده اسید اوریک وجود دارد.

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

دسته دوم داروهای وقفه دهنده گزانتین اکسیداز مانند آلوپورینول (Zyloric).

– پروبنسید (Benemid): همانطور که قبلاً گفته شد تقریباً تمام اسیداوریکی که از گلوومرولهای کلیه دفع می شود مجدداً در لوله های ادرار جذب میگردد. داروهای دافع اسید اوریک بمقادیر کم باعث نقصان دفع گلوومرولی می شوند (این موضوع در مورد مقادیر کم کم سالیسیلاتها و فنیل بوتازون نیز صادق است) ولی مقادیر کافی داروهای دافع اسید اوریک از جذب مجدد این ماده در لوله های کلیه جلوگیری کرده در نتیجه باعث افزایش دفع ادراری اوراتها می شوند. نتیجه فحائی 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 پیرازون (Anturan) عملاً مثل پروبنسید است و مکانیسم اثر هر دو دارو یکی است. مسمومیت و عوارض آن کم است ولی ممکن است زخم معده ایجاد کند. گاهی هم زخم معده موجود را تشدید می نماید. در موارد نادری منجر به اختلالات گلبولهای خون می شود. سولفین پیرازون اثر داروهای پائین آورنده قند خون مانند سولفونیل اورها و ضد انعقادهای دسته کومارین را تشدید می کند.

داروهای جدید:

۱- فنوپروفن (Fenoprofen Ca) یکی از مشتقات اسید پرو-پریونیک است که دارای خصیصه ضد آماس و ضد درد وضد تب می باشد. به علاوه دارو وقفه دهنده سنتز پروستاگلاندین است. در مقایسه با آسپیرین فنوپروفن کمتر ایجاد خونریزی گوارشی می کند. دارو در درمان آرتریت روماتوئید و آستئوآرتریت با نتایج درخشان بکاررفته است. از نتایج معدود تجربیات بالینی که برای بررسی اثر ضد حمله نقرسی دارو انجام داده اند، چنین برمی آید که این ماده یکی از مؤثرترین داروهای آرتریت نقرسی است. بجز برطرف کردن نشانه های بالینی حملات حاد نقرس، دارو باعث کم شدن مقدار اسیداوریک خون نیز می شود. تاکنون عوارض قابل ملاحظه ای برای آن ذکر نشده است. مقدار مصرف فنوپروفن حداکثر ۳۲۰۰ میلی گرم (هرشش ساعت ۸۰۰ میلی گرم) و بمدت تقریبی یک هفته می باشد (۱۰).

۲- ایبوپروفن (Ibuprofen) مانند فنوپروفن مشتق اسید پرو-پریونیک 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 و علاوه بر آن دارای اثر اوریکوزوریک نیز می باشد. علیرغم اینکه تجربیات 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 فکرمی کنند که دارو با مکانیسم زیر مانع از سنتز پورین میگردد:

قبلاً گفته شد که فعالیت آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدو-ترانسفراز مناسب با مقدار خونی نوکلئوتیدهای 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 برعکس. چون بنزبرومارون مقدار نوکلئوتیدهای پورین را در خون بالا می برد در نتیجه باعث وقفه یا کم کردن اثر آنزیم و جلوگیری از سنتز پورین داخلی می شود.

بنزبرومارون بمقدار ۴۰-۸۰ میلی گرم در روز مصرف می شود. نقصان اسیداوریک خون در روزهای اول سریع و همراه افزایش دفع اوراتهای 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 نقرس با نتایج خوب و عوارض کم می توان بکاربرد (۸).

درمان هیپراوریسمی بی نشانه بالینی: پیش از هر اقدامی باید ثابت کرد که این عارضه دائمی است و موقتی نیست زیرا گاهی بطور موقت و گذرا اسید اوریک خون بالا می رود. نوع دائمی میتواند علل مختلفی داشته باشد. در پاره ای از موارد هیپراوریسمی ایندوپاتیک است. سایر موارد بعلم زیر می باشند:

- مصرف داروهای بالا برنده اسید اوریک.

- مصرف مرتب مقادیر قابل ملاحظه الکل.

- مصرف زیاد غذاهای پورین دار.

- چاقی.

- افزایش فشار خون شریانی.

- افزایش تری گلیسریدهای خون.

- بیماریهایی 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 نقرس می شوند و عده خیلی کمتری دچار آرتریت نقرسی میگردند. روشن نشده است که مصرف داروها تاچه حد جلوی ایجاد سنگ کلیه را می گیرد. شاید بتوان گفت که اگر مقدار اسید اوریک دائماً از ده میلیگرم درصد سائیتومتر 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 تماماً داشته باشد:

- بالا بودن دائمی اسید اوریک خون.

- مقدار اسید اوریک خون بالای ۱۰ میلی گرم درصد و متابولیسم بازال اوراتها مختل باشد.

- موقعیکه بیمار قادر و مایل باشد دارو را دائماً بکاربرد.

اختلال متابولیسم بازال اوراتها را به این ترتیب اندازه میگیرند: بمدت یک هفته به بیمار رژیم غذایی با حداقل ترکیبات پورین میدهند. در دو روز آخر مقدار اوراتهای 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 یکسال همین نتیجه را نشان دهد، میتوان آلپورینول برای مصرف دائم تجویز کرد.

در صورتیکه مقدار دفع اوراتهای ادرار از ۳۵۰ میلیگرم در روز کمتر ولی اسید اوریک خون آنها از ۱۰ میلیگرم بیشتر باشد، تصمیم گیری بسیار مشکل است. عده ای اعتقاد دارند که به دسته اخیر 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 indesirables des medicaments 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- Wanasukapunt, 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.