اختلالات متابـولیسم اسیداوریك و درمـان آن

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

دکتر بیژن جهانگیری ـ دکتر احمد رضوانی*

خلاصه:

پس از ذکرخلاصه اپیدمیولوژی بیماری نقرس، متابولیسم‌بازهای پورین و اسیداوریك شرح داده شده است. بازهای پورین‌دارای دومنبع خارجی و داخلی هستند. یك سلسله واکنشهای آنـزیمی باعث تبدیل‌اسیدهای نوکلئیك غذا و ریبوز ـ ۵ ـ فسفات داخلی به‌اسید اوریك میشوند. اوراتها ازگلومرولهای کلیه دفع وقسمت اعظم‌آنها ازلوله‌های نزدین «پروکسیمال» مجدداً جذب میشوند. درعین‌حال مقداری‌هم ازلوله‌های‌دورین«دیستال» دفع می‌گردد. درمان‌برمبنای رژیم ومصرف دارو است. کم‌کردن وزن درصورت چاقی‌مؤثرتراز رژیم غذائی‌کم پروتئین‌است. داروها برمتابولیسم یا دفع اسید اوریك اثرمیکنند.

داروهای اوریکوزوریك (پروبنسید) وآلوپورینول جلوی بروز توفوس وسنگ کلیه را میگیرند . آلوپورینول در بیمارانی کـه سنگ یا نارسائی‌کلیه دارند بخوبی مؤثراست. درصورت تکرار حملات مصرف‌کلشیسین توصیه میشود.

درپایان‌مقاله به‌بحث‌درباره داروهای جدید ضدنقرس‌پرداخته‌ایم.

مقدمه:

بیماری نقرس‌که بهتراست تحت عنوان نشانگان «سندرم» نقرس نامیده شود، یك عارضه متابولیك است که بصورت افزایش اسید اوریك خون، ضایعات مفصلی، سنگ‌کلیه وتوفوس بروز میکند. بروز این‌سه عارضه معلول رسوب‌کریستالهای املاح اسیداوریك و اشباع شدن مـایعات بـدن ازاین مواد است. در مورد تعداد مبتلایان به این بیمـاری اتفاق نظر وجود ندارد. علت این امر اختلاف عقیده درمورد حداکثر مقدار طبیعی اسید اوریك خون میباشد. بروز بیماری را در اروپای غربی ۸ درهزار ودرآمریکا سه در هزار گزارش کرده‌اند. بیماری درتمام اقـوام و ملل دیده میشود. شاید درطبقات متوسط ومرفه بیشتر باشد. درجنگ‌جهانی اول و دوم که مصرف پروتئین بعلت‌کمبود آن نقصان یافته بود، گسترائی این بیماری‌کاهش یافت . ولـی مجدداً بعد از دسترسی بمقادیرکافی‌پروتئین، فراوانی بیشترپیداکرد. نسبت بروزنقرس درمردان ده برابر بیشتر از زنان است. سن متوسط بروزنقرس درمردان حدود چهل سالگی است، در زنان این بیماری معمولا 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 ۱۵ـ۷۰٪ از طـرف مؤلفان مختلف گزارش شده است. عوامل دیگری‌که بروزاین بیماری راتسهیل می‌کنند عبارتنداز: وزن (چاقی)، اندازه سطح‌بدن، رژیم غذائی، استرس، بعضی عفونتها، بعضی‌بیماریهای معلول‌اختلال رشدسلول، افزایش فشارخون شریانی، نارسائی‌مزمن‌کلیه، شوك، مسمومیت با سرب، گـرسنگی، هیپرپاراتیروئیدیسم ، نشانـگان «سندرم» Down، پسوریازیس ، انـواع ۳ و ۴ و ۵ هیپرلیپوپروتئینمی ، آترواسکلروز (ولی در عروق اسکلروزه رسوب کـریستالهای اورات زیاد نیست) و بالاخـره مصرف بعضی از داروها. درعین حال نقرس نیـز پاره‌ای از بیماریهـای فوق را تشدید میکند . ضایعات عروق‌تاجی(کرونر) در آنها که نقرس با نشانه بالینی مشخص‌دارند، بیشتراست. ولی‌درآنهاکه فقط هیپراوریسمی‌دارند بیشتر نیست(۶).

* گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی ـ دانشگاه تهران .

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

اسید اوریك ومقدار طبیعی آن درخون: در بدن شخص بالغ جمعاً ۱۲۰۰ میلیگرم اسید اوریك دائماً در حال گـردش است (Turnover). روزانه بین ۳۰۰ تا ۶۰۰ میلی‌گرم اسید اوریك بصورت غذاهای پورین‌دار وارد بدن میگردد. دوسوم ازکل‌اسید اوریك بدن یعنی حدود ۷۰۰ میلی گـرم روزانه از راه ادرار دفع میشود. مقداری نیزوارد صفرا گردیده از راه لوله‌گوارش دفع میگردد. اسید اوریك خون درحدود ۳ تا ۶میلیگرم در هر ۱۰۰ سانتیمترمکعب خون است. این مقدار نسبت به‌سن و جنس تفاوت میکند.

تا قبل ازبلوغ در هردو جنس مقداراسیداوریك تقریباً یکی‌است. بعد از آن در هردو جنس افـزایش پیدا میکند ولی در مـردان افزایش‌بیشتری دارد. در زنان بین ۲۰ تا ۵۰سالگی مقداراسید اوریك خون ثابت میماند و تنها بعد از شروع یائسگی است کـه اسید اوریك بالا میرود و نزدیك یا برابر با مقدار اسید اوریك مردان میشود. در ضمن مقدار اسید اوریك طبیعی در نژادهـای مختلف متفاوت‌است ولی کلاً با وزن‌بدن وسطح آن رابطه‌مستقیم دارد. انتخاب روش اندازه‌گیری ومقادیـر بدست‌آمده ازآن در ارزیابی میـزان اسید اوریك خـون بسیار مهم است. معمولا در آزمایشگاه اسید اوریك را بدو صورت اندازه میگیرند. یکی از آنها روشی است قدیمی کـه برمبنای روش کلـریمتری واحیای فسفوتنگستات قلیائی به تنگستن آبی رنگ میباشد.

روش‌دیگر برمبنای‌کاتالیزه‌کردن‌اسیداوریك به‌آلانتوئین‌بااستفاده از اوریکاز است.

روش دوم از دقت‌بیشتری برخوردار است ونتایج یکنواخت‌تری را بدست میدهد. وجود بعضی‌مواد درخون‌ازقبیل‌کافئین، تئوفیلین، تئوبرومین، سالیسیلاتها ، ال دوپا و بالا بـودن قند خون باعث عدم دقت دراندازه‌گیری می‌شوند. چون بین ۲۵–۳۰ درصداسید اوریك خون به پروتئین‌هـای پلاسما چسبیده است، بنظر میرسد تغییرمقدارچسبیده به‌پروتئین در ارزیابی‌مقادیر بدست‌آمده مؤثر باشد.مقداراسیداوریك خون باطبقه‌اجتماعی ودرجه‌تحصیلات‌نیز ممکن است ارتباط داشته باشد. نشان داده شده است کـه هرچه درجه تخصص، موفقیت‌های اجتماعی و اعمال رهبری بیشتر باشد، مقدار اسید اوریك خون نیز بیشتراست.

با در نظرگرفتن مجموع نکات مذکور درفوق، بدست دادن‌عدد ثابتی بعنوان مرزطبیعی اسیداوریك خون مشکل است.شاید بهتر باشد در هرمنطقه پس از اندازه‌گیری دقیق مقادیـر طبیعی منتشر گردد. درآمریکا تا مقدار ۷ میلیگـرم در ۱۰۰ سانتیمترمکعب خون را طبیعی‌میدانند (۹).

بیماری زائی :

هرگاه مقدار اسید اوریك خون از مرز طبیعی بیشترشود، باعث بروز نشانه‌های آشکار بیماری میگردد.

این‌نشانه‌ها عبارتند از: رسوب اوراتها درمفاصل، ایجادسنگهای کلیه وبالاخره تشکیل توفوس‌ها. راجع به رابطه وفور نشانه‌ها بامیزان اسیداوریك خون نظریات مختلفی وجود دارد ولی‌آنچه مسلم‌است بین مقداراسیداوریك وبروزاین نشانه‌ها رابطه‌مستقیمی موجود است. در زیربطور خلاصه چگونگی پیدایش این نشانه‌ها شرح داده میشود :

اسید اوریك موجود درخون بصورت ملح مونوسدیم است. قابلیت حل شدن اسید اوریك در مایع خارج سلول اهمیت دارد. در این کار، یون سدیم نقش مهمی را بعهده دارد.

وقتی غلظت سدیـم خون به ۱۳٪ مولار برسد حداکثـر قابلیت انحلال اوراتها ۴/۶ میلی‌گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون است. اگرمقدار اسید اوریك ازحد معینی متجاوز باشد بصورت کریستال‌هـای اورات در مفاصل رسوب میکند . بیشترین محل رسوب، مفاصل شست پا وسایرمفاصل محیطی است. مفاصل‌آماس دارند ودرد شدید ایجاد میشود. علت بروز درد هجوم فاگوسیتها به‌این نقاط وآزادکردن بعضی مواداست. تشکیل سنگهای‌اوراتی کلیه بعلت رسوب این‌کریستال‌ها درلوله‌های ادراراست. سنگ‌های تشکیل شده بصورت شن‌ریزه هستند وگاهی در اثر ترکیب با اکسالات‌ها حجم‌شان بزرگتـر میشود . بروز سنگ کلیه در افراد با اسید اوریك بالا بیش از هزار برابر افراد طبیعی‌است. در بعضی موارد رسوب کـریستال‌ها در زیر جلد ایجاد توفوس می‌کند.

شایع‌ترین محل ایجاد توفوس‌ها نرمه‌گوش است.

فیزیولوژی‌گردش اسید اوریك:

۱ــ خاستگاه‌ها (منابع): اسیداوریك بدن دوخاستگاه دارد، یکی خارجی که‌ازمتابولیسم پروتئینهای اغذیه حاصل میشود و دیگری اسیداوریکی که در داخل بدن سنتز میگردد (de novo).

الف ــ خاستگاه خارجی: درتعدادی از غذاها ترکیبات اسیدهای نوکلئیك وجود دارد.

اسیدهای نوکلئیك پس از ورود به لوله‌گوارش تحت اثرآنزیم‌های ریبونوکلئاز و دزوکسی‌ریبونوکلئاز شیره پانکراس به‌نوکلئوتیدهاتبدیل‌میشوند.سپس‌فسفودی‌استرازهای‌روده‌نوکلئوتیدها را به منونوکلئوتیدها تبدیل میکنند . در روده منونوکلئوتیداز ، منونوکلئوتیدها را به نوکلئوزید مبدل میسازد . نوکلئوزید از، نوکلئوزیدها را به‌بازهای پورین، پریمیدین وپنتوز تبدیل‌میکند

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

که این باز های پورین از روده جذب و وارد گـردش خون میگردند . طبیعتاً هرقدر مقدار اسیدهـای نوکلئیك خورده شده بیشترباشد بازهای پورین بیشتری از روده جذب و وارد گردش خون میشوند. بازهای پورین مواد پیشتاز سازنـده اسید اوریك هستندکه چگونگی ساختن آن بعداً ذکر خواهد شد (۷).

ب ـ خاستگاه داخلی: ماده اولیه سنتز داخلی بازهـای پورین، ریبوز - ۵ - فسفات‌است که تحت‌اثر ATP به ۵ـفسفوریبوزیل ـ ۱ـ پیروفسفات (PRPP) تبدیل‌میگردد. ازماده اخیر وگلوتامین تحت اثر آنزیم آمید و ترانسفراز ، فسفوریبوزیل آمین ساخته میشود. فعالیت آمید وترانسفراز دارای اهمیت بسیاراست. بعلاوه این فعالیت مستقیماً وابسته به مقدار PRPP و ریبونوکلئوتید - های پورین‌میباشد. در واقع امیدوترانسفراز نقش یك تنظیم‌کننده را بازی میکند (۷).

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

د ـ ریبوز - ۵ - فسفات

۵ـ فسفوریبوزیل - ۱- پیروفسفات

بتا ـ فسفوریبوزیل آمین

بتا ـ گلسین‌آمید ریبونوکلئوتید

آمینوایمیدازول‌کربوکسیلیك اسید نوکلئوتید

۵ـ آمینوایمیدازول ـ ریبونوکلئوتید

آلفا ـ ن ـ فرمیل‌گلیسین‌آمیدین ـ ریبونوکلئوتید

آلفا ـ ن ـ فرمیل‌گلیسین آمید ـ ریبونوکلئوتید

۵ـ آمینوایمیدازول ـ۴ـ ن ـ سوکسی‌نیل‌کرباکسامید ـ ریبو- نوکلئوتید

۵ـ آمینوایمیدازول ـ ۵ـ‌کرباکسامید ـ ریبونوکلئوتید

۵ـ فرم آمید وایمیدازول ـ۴ـ کرباکسامید ـ ریبونوکلئوتید و بالاخره اینوزین - ۵ - فسفات یا اسید اینوزینیك.

بازاسید اینوزینیك اینوزین‌است. دراین موقع ریبوز ازساختمان شیمیائی فوق برداشته وهیپوگزانتین ایجاد میشود. بازهای‌پورین حاصل از متابولیسم اسیدهای نوکلئیك خورده شده با غذا نیز به هیپوگزانتین تبدیل میگردند، که تحت اثرآنزیم‌گزانتین‌اکسید- از به‌گزانتین تبدیل میشوند (گوانوزین مستقیماً به گـوانین و گزانتین تبدیل میگردد).

درآخرین مرحله‌گزانتین اکسیداز ، گزانتین را به‌اسیداوریك تبدیل میکند.

در اغلب گونه‌های حیوانی مانند پرندگان، خزندگان و بعضی پستانداران (بجز انسان) اسیداوریك تحت اثرآنزیم اوریکاز به آلانتوئین سپس اوره تبدیل میشود (۱۱).

۲ـ دفع: اسید اوریك دو راه دفع اصلی دارد.

الف ـ کلیوی: قسمت اعظم اورات‌های خون ازگلمرول‌های‌کلیه گذشته و وارد لوله‌هـای ادرار میشوند . در لوله‌هـای نزدین «پروکسیمال» تقریباً ۹۸ درصد مقدار دفـع شده دوباره جذب می‌گردد . اسید اوریکی که در ادرار یافت می‌شود نتیجه ترشح فعال آن بداخل لوله هـای دورین «دیستال» کلیه است. میتوان نتیجه‌گـرفت که فعالیت هریك از نفرون‌ها بطور جداگانه وهم چنین آن تعداد از نفرونهائی‌که فعال هستند، میتوانند بـرمیزان دفع اسید اوریك مؤثرباشند. اگر کلیه ضایعه نداشته باشد مقدار اسید اوریك افراد نقرسی با افرادسالم تقریباً برابراست. علاوه براسیداوریك‌عده‌ای‌ازبازهای پورین‌مثل‌آدنین ونیزهیپوگزانتین وگزانتین هم ازکلیه دفع میشوند.

ب ـ روده: مقداری از اسید اوریك خون وارد صفرا و مقداری نیز مستقیماً بداخل روده ترشح میگردد (۹).

۳ـ اوریکولیز : چه اسید اوریکی کـه از متابولیسم اسیدهـای نوکلئیك غذاها تولیدمی‌شود وچه اسید اوریکی که دربدن ساخته میشود(de novo) هردو مقداری درخود بدن متابولیزه میشود. در واقع جمع دو مقدار بالا بیشتر ازجمع اسید اوریك دفع شده از ادرار ومدفوع‌است. محل ازبین رفتن اسید اوریك در روده‌ها است ومیکربهای معمولی‌روده قسمتی از این‌کار را انجام‌میدهند. دو آنزیم مسئول عمل اوریکولیز هستند . یکی وردوپراکسیداز و دیگری سیتوکروم اکسیداز که اسید اوریك را به آلانتوئین سپس اوره تجزیه میکنند. طبیعی است که بهم خوردن فلـورای میکروبی روده بعد از مصرف آنتی بیوتیك‌ها اوریکـولیز راکم می‌کند و در نتیجه اسید اوریك خـون بالا میرود . اصولا عمل اوریکولیز در روده یك مکانیسم جبرانی بدن در افـراد نقرسی است. یعنی هروقت‌کلیه نتواند اوراتها را دفع‌کند ومقدار اسید- اوریك خون افزایش یابد ، قسمتی ازآن بداخل روده ترشح و بتوسط باکتریهای روده خراب می‌شود. بجزمیکروبهای معمولی روده گلبولهای سفید و سرخ خون نیز توانائی اوریکـولیز را دارند. مقدار اسید اوریکی‌که اوریکولیز میشود بیش از ۲ الی ۴ درصدکل اسید اوریك بدن نیست (۹).

پاتولوژی گردش اسید اوریك : نگاهی به‌گردش طبیعی اسید اوریك دربدن نشان میدهدکه درچه محل‌هائی‌ممکن است اختلال حاصل شود ودرنتیجه مقدار اسید اوریك خون بالا رود. افزایش اسید اوریك خون میتواند بعلل زیر باشد:

ـ افزایش جذب پورین‌ها

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

ـ افزایش تولید پورین‌داخلی (افزایش مصرف یا افزایش سنتز)
ـ کم‌شدن دفع کلیوی و گوارشی
ـ نقصان اوریکولیز

از چهار عامل فوق عوامل دوم و سوم مهمتر هستند . تقسیم‌بندی بیماری نیز با توجه به نقش این دو عامل صورت گرفته است. بیماری‌بدو دسته اولیه وثانویه تقسیم‌می‌شود. نقرس‌اولیه درحدود ۸۰٪ تمام موارد را تشکیل میدهد. بیماران مبتلا به نقرس اولیه خود بدو دسته‌ایدیوپاتیك (۹۰ تا ۹۵٪ موارد) وآنهائی‌که نقص مشخص آنزیمی دارند (۵ تا ۱۰درصد موارد) تقسیم میشود.
عیوب آنزیمی که تاکنون شناخته شده‌اند عبارتند از :
الف ـ فقدان یاکمبود آنزیم گلوکز ـ۶ـ فسفات
بـ فقدان یاکمبودآنزیم هیپوگزانتین فسفوریبوزیل ترانسفراز
پـ کمبود آنزیم گلـوتامین ـ پ ـ پ ریبوز ـ پ ـ آمیدو ترانسفراز
تـ افزایش فعالیت آنزیم گلوتاتیون ردوکتاز (۱).
هرچهار دسته بیماریهای فوق اختلالات توارثی‌هستند. بعلاوه در هرچهار دسته افزایش مقدار اسیداوریك خون دیده می‌شود. دفع اسید اوریك فقط در دسته اول مختل است. محل تجمع گزانتین اکسیداز بیشتر درکبـد و روده است. نشان داده شده است کـه فعالیت این آنزیم درکبد افراد نقرسی سه تا چهار برابر بیشتر ازافراد معمولی‌است یعنی این افراد مقدار بیشتری‌هیپوگزانتین را به گزانتین سپس اسید اوریك تبدیل می‌کنند . تابحال معلوم نشده‌است که این‌افزایش‌فعالیت‌آنزیمی‌در بیماران‌نقرسی‌اولیه‌است یا ثانویه . بیماران مبتلا به نقرس ثانـویه خود بدو دسته تقسیم می‌شوند. آنهاکه Turnover اسید اوریك شان بالا است و آنها که بیماری‌آنها معلول نقصان دفع اسیداوریك است. دردسته اخیر ممکن است بیماری بعلل زیر باشد:
۱ـ کم شدن فعالیت نفرون‌ها ویاکم شدن تعداد نفرونهای‌فعال.
۲ـ کم شدن تـرشح اسید اوریك در قسمت دورین «دیستـال» لوله‌های کلیه.
۳ـ افزایش‌جذب مجدد اسیداوریك درقسمت‌نزدین«پروکسیمال» لوله‌های کلیه.

نقرس‌های ثانویه‌گاهی معلول اثر بعضی داروها هستند. قابل ذکر است‌که بعضی داروها مقدار اسید اوریك خون را حتی پائین هم میآورند. در زیر بشرح داروهای‌بالابرنده اسیداوریك‌میپردازیم:
مصرف داروهای‌بالابرنده‌اسیداوریك‌میتواندمنجر به‌ظهورآرتریت یانفروپاتی نقرسی‌بشود. نشان داده‌شده‌است‌که علت‌هیپراوریسمی در ۲۰٪ موارد معلول مصرف این داروهـا میباشد. عده‌ای ارقام بالاتر از ۲۰٪ را نیز عنوان کرده‌اند. ازاین دسته داروهای مدر دارای اهمیت بیشتری هستند. بعد از آن سالیسیلاتهـا ، پیرازین آمیدها، اسید نیکوتینیك ، اتامبوتـول، الکل و در درجـات بعد فروکتوزترکیبات تیادیازول، ال‌ـدوپا و داروهای ضدسرطانی‌را میتوان نام برد (۲ و۳ و۶).

بلحاظ فراوانی مصرف‌داروهای مدر،مکانیسم بالابردن‌اسیداوریك آنها ذکر می‌گردد: هرچه اثر مدری دیورتیك بیشتر باشدتوان آن‌برای بالا بردن اسیداوریك خون بیشتراست. مصرف‌تیازیدها بمدت ۳روز تا ۱۰ماه باعث بالا رفتن اسیداوریك بمقدارمتوسط ۱/۸ میلی‌گرم در ۱۰۰ سانتیمتر مکعب خون می‌شود.
مصرف کلرتالیدون بمدت ۱۹هفته اسید اوریك را بمقدار ۱/۳ میلی‌گرم در لیتر بالا برده است. نتایج مشابهی از سایر مدرها از قبیل استازولامید ـ فوروسمید و اسید اتاکرینیك بدست آمده است. مدرهای با اثر متوسط از قبیل تریامترن ـ آمیلورید نیز کم وبیش اسید اوریك خون را بالامیبرند ولی اسپیرونولاکتون چنین کاری نمیکند. بنظرمیرسدکه مدرها با مکانیسم‌های متفاوتی اسید اوریك خون را بالا میبرند که از آن جمله است:
الف ـ کم کردن حجم مایع خارج سلول بعلت اثر دافع آب و سدیم. در واقع‌حجم مایع خارج سلول‌کم می‌شود وبی‌آنکه مقدار واقعی اسید اوریك خون بـالا رفته باشد غلظت بیشتری را نشان می‌دهد .

بـ افزایش جذب مجدد لوله‌ای: گفته شدکه بطور طبیعی‌قسمتی از اسید اوریك پس از دفع از گلمرولهای‌کلیه درلوله‌های نزدین دوباره جذب می‌شود .
دیورتیك‌ها این جذب مجدد را افزایش میدهند .
پـ افزایش تولید پورین داخلی نیز بتوسط دیورتیك‌هاگزارش شده است (۶).

درمان:

درنقرس اولیه در دو سوم موارد افزایش تولید اسیداوریك و در یك سوم موارد نقصان ترشح وجود دارد. قبلا گفته شد کـه در حدود ۳۰درصد بیماران مبتلا به‌سنگ‌کلیه میشوند.
توفوس‌ها وضایعات مفصلی درحدود ۲۰٪ موارد دیده می‌شود. هر دوی این‌درصدها به‌شرطی است که شخص‌معالجه‌ای نکند. درمان را تحت سه عنوان بررسی می‌کنیم :
۱ـ درمان حملات حاد : درمان مبنی برمصرف یك داروی قوی ضد درد وآماس است.
مهم این‌است‌که درمان هرچه زودتر شروع شود. اگر یك‌ساعت بعداز شروع درد درمان را آغازکنیم اثر دارو بسیار مؤثرتراز آن است‌که ۲۴ ساعت بعد ازشروع درد دست به‌کار درمان‌شویم. جالب توجه‌است‌که وقتی خیلی‌زود درمان‌را شروع میکنیم‌بمقدار کمتری دارو احتیاج خواهیم داشت.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

بعنوان نمونه برای شروع میتوان ۲۵-۵۰ میلی گرم اندومتاسین (Indocid) سه بار در روز همراه باغذا ویك شیاف ۱۰۰ میلیگرم اندومتاسین در موقع خواب بکاربرد. سپس هرقدر شدت حمله بیماری کمترشود مقدار دارو راکمترمیکنیم. اندومتاسین درحال حاضر داروی انتخابی حملات آرتریت نقرسی است. اگردارو بمدت کوتاه مصرف شود عوارضی سمی آن کمتر از کلشیسین است. اندومتاسین را در افرادیکه 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).

درمورد عده‌ای از بیماران میتوان ازقبیل بوتازون(Butazolidine) بمقدار ۶۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز همراه باغذا استفاده کرد ومقدار دارو را متناسب با برطرف شدن نشانه‌ها به ۲۰۰ میلی گرم رساند. دوره درمان بین ۵تا۸ 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 بکاربرد. اگر دارو بمدت کوتاه مصرف شود اختلال مغز استخوان بسیار نادر است. اکسی‌فن‌بوتازون (Tanderil) عملا مشابه فنیل‌بوتازون 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 یك میلی گرم است که بعد ازآن چهار بار به‌فواصل هریکساعت نیم میلی گرم داده می‌شود. سپس هردو یا سه ساعت یکبار نیم‌میلی گرم دیگرتجویز میگردد. مقدار کل‌مصرف روزانه دارو درحدود شش میلی گرم است: کلشیسین بین ۲۴-۷۲ساعت باعث بهبود نشانه‌های آرتریت نقرسی می‌شود. اثر مثبت دارو ضمناً تشخیص بیماری را تأیید می کند.

درفواصل حملات وقتی میخواهیم از داروئی مانند آلوپورینول استفاده کنیم معمولا آنرا همراه باکلشیسین (بمدت کوتاه)شروع میکنیم. اگر کسی بیش از دوبار حمله حاد نقرس در سال داشته باشد، عده زیادی اعتقاد دارندکه باید کلشیسین را دائماً بمقدار ۰/۶ میلی گرم در روز همراه‌آلوپورینول مصرف کند. بایدتوجه داشت که کلشیسین اسید اوریك 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 شدکه علت درد رسوب کریستالهای اورات ومتعاقب آن فاگوسیتوز سپس آزاد کردن بعضی مواد ایجاد کننده التهاب است. کلشیسین مانع ساخته شدن نوکلئوسیتهای پلیمرف می‌شود که مسئول عمل فاگوسیتوز هستند.

مصرف طولانی کلشیسین ممکن است دپرسیون مغز استخوان و نوریت‌محیطی ایجادکند. درصورتیکه مقدار مصرف داروکم‌باشد بروز دو عارضه فوق نادر است. بهرحال بجز این عارضه‌مصرف مقادیرزیادکلشیسین ممکن‌است‌باعث‌خونریزی گوارشی، اختلال عروق، شوك، آسیب کلیه و پارالیزی بشود. در بیمارانیکه ضایعه کلیه‌دارند داروراً نباید مصرف کرد یادرصورت لزوم بایدحداقل مقدار مؤثر را تجویز نمود.

اگر هیچیك از داروهای فوق برای درمان حمله مؤثر نباشد باید ازکورتیکواستروئیدها استفاده کرد.

معمولا پردنیزولون (Di-Adreson) را تجویز می کنند. مقدار مصرف در روز اول ۳۰-۴۰ میلیگرم و در روزهای بعد ۵-۱۰ میلیگرم‌است. بجای کورتیکواستروئیدمیتوان ازکورتیکوتروفین استفاده کرد. در این مورد از ۵۰-۶۰ واحد در روز شروع کرده به ۳۰ واحد میرسانیم. بهتراست دو داروی آخر را تاحد امکان مصرف نکنیم (۵).

بعد از قطع ناراحتیهای ناشی ازحمله بیماری یکی از دوکار زیر را باید انجام بدهیم:

الف- برقراری رژیم غذائی مناسب و برطرف‌کردن چاقی در صورت‌وجودآن. امروزه اعتقاد دارند رژیمی که پروتئین و نوکلئوتید پورین کم داشته باشد اثرچندانی درپائین آوردن‌اسید اوریك خون ندارد و حتی یك رژیم بی پورین (که تحمل آن بسیار مشکل است) اسید اوریك خون را فقط یك تا دو میلیگرم درصد سانتیمترمکعب خون پائین میآورد. هرچند مصرف‌نوکلئو-پروتئینهای پورین چندان مهم نیست ولی برعکس آن مصرف پولی‌نوکلئوتیدها دارای اهمیت قابل ملاحظه‌ای است. خصوصاً نسبت مقدار RNA به DNA دارای اهمیت است. بجزپروتئینها باید بمواد قندی غذا و مخصوصاً فروکتوز و Polyolهای غذا (مثل سوربیتول و Xylitol) توجه بیشتری کرد. زیرا این مواد بعلت بحرکت درآوردن نوکلئوتیدهای کبد و افزایش بیوسنتز پورین داخلی باعث بالا رفتن اسید اوریك پلاسما واوراتهای ادرارمی‌شوند. باید توجه داشت که اصولا فقط ۲۵٪ بیماران نقرسی افزایش بیوسنتز پورین داخلی دارند. بهر حال درمقایسه بین کم کردن‌وزن ورژیم کم پروتئین، اولی دارای ارزش بیشتری‌است(۱۱).

ب- مصرف داروهائیکه اسید اوریك خون را پائین میآورند.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

وقتی یکی‌ازسه حالت زیروجود داشته باشد کم کردن وزن ورژیم غذائی مناسب نیستند وباید دارو مصرف کرد:

ـ بیمارانی که اسید اوریك خونشان بیشتر از ۹ میلی گرم درصد سانتیمترمکعب خون باشد.

ـ بیمارانی که اسید اوریك خونشان بیشتر از ۷/۵ است ولی در سال دوبار یا بیشتر دچارحمله حاد نقرس شده باشند.

ـ بیمارانی که اسیداوریك خونشان بیشتر از ۷/۵ است وتوفوس داشته‌باشند.

۲ـ درمان حملات مداوم: در صورتیکه کمی بعد از بهبود حمله اول، حمله‌دوم وحملات بعد ازآن ایجاد شود لازم‌است درفواصل حملات نیز از اندومتاسین یا فنیل بوتازون ویاکلشیسین استفاده کرد.

۳ـ درمان هیپراوریسمی‌وحل کردن توفوس: دو دسته داروی کم‌کننده اسید اوریك وجود دارد.

دسته اول داروهای اوریکوزوریك مانند پروبنسید (Benemid) وسولفین‌پیرازون (Anturan).

دسته‌دوم داروهای وقفه‌دهنده گزانتین اکسیداز مانندآلوپورینول (Zyloric).

ـ پروبنسید(Benemid): همانطورکـه قبلاگفته شد تقریباً تمام اسیداوریکی که ازگلومرولهای کلیه دفع می‌شود مجدداً درلوله‌های ادرارجذب میگردد. داروهای دافع اسید اوریك بمقادیرکم باعث نقصان دفع گلومرولی می‌شوند (این موضوع درموردمقادیر کم سالیسیلاتها و فنیل‌بوتازون نیز صادق است) ولی مقادیر کافی داروهای دافع اسید اوریك از جذب مجدد این ماده در لوله‌های کلیه جلوگیری کرده درنتیجه باعث افزایش‌دفع ادراری اوراتها می‌شوند. نتیجه نهائی پائین آوردن اسید اوریك خون است. به این ترتیب پروبنسید اثر اوریکوزوریك خود را ظاهر می‌کند. دارو بخوبی تحمل می‌شود وتنها عارضه آن بروز راشهای جلدی است. برای جلـوگیری از تغییر شکل مفاصل دارو را باید در حدود روزی دوگرم مصرف کـرد. باید توجه داشت که مصرف سالیسیلاتها جلوی اثر اوریکوزوریك پروبنسید را می‌گیرد(۳).

ـ سولفین پیرازون (Anturan) عملا مثل پروبنسیداست ومکانیسم اثر هردو دارو یکی است. مسمومیت وعوارض آن کم است ولی ممکن است زخم معده ایجادکند. گاهی هم زخم معده موجود را تشدیدمینماید. درموارد نادری منجر به اختلالات گلبولهای‌خون می‌شود. سولفین پیرازون اثر داروهـای پائین آورنده قند خون مانند سولفونیل اوره‌ها و ضد انعقادهای دسته‌کومارین را تشدید می‌کند.

ـ آلوپورینول (Zyloric) جلوی‌تبدیل هیپوگزانتین به‌گزانتین و تبدیل مـاده اخیر به اسید اوریك را میگیرد ، درنتیجه مقدار هیپوگزانتین وگزانتین پلاسما بالا میرود. این دو مـاده بصورت محلول درمی‌آیند و از ادرار دفع می‌شوند. یك فرضیه دیگر در در مورد مکانیسم اثر آلوپورینول ، تبدیل آن به ایـزومر اسید اینوزینیك است‌که بطور پس‌نورد «feedback» باعث وقفه‌آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز می‌گردد.

آلوپورینول با اوریکوزوریکها اثرمتضاد دارد. دارو در درمان حملات حاد نقرس مؤثرنیست.

گاهی مصرف طولانی آن حجم توفوس‌ها را کم می‌کند. عوارض مهم آلوپورینول ایجاد واکنشهای حساسیت از قبیل واسکولیت، نکروزاپیدرم، اختلالات گوارشی، یرقان وبطور نادر دپرسیون مغزاستخوان است. درمورد بیماریکه این‌دارو را مصرف می‌کند به‌چند نکته مهم باید توجه داشته باشد:

اول اینکه دارو را باید تاآخرعمر ویا دست‌کم چندسال متوالی مصرف کـرد. ثانیاً قطع و مصرف مجدد دارو کار درستی نیست، زیرا بروز حمله بیماری را تسریع می‌کند. بالاخره بیمار باید از مصرف داروهای بالابرنده اسید اوریك خون خودداری‌کند. بعد از مصرف آلوپـورینول اسید اوریك خون ظرف چند روز طبیعی می‌شود ولی تا دو سه ماه امکان بـروز حمله بیماری باقی است.

اگر قرار شد بیماری آلوپورینول مصرف‌کند بهتر است اولا از مقادیـرکم شروع نماید . ثانیاً مصرف دارو را در جریان حمله بیماری و یابلافاصله بعد ازآن شروع نکند زیرا درچنین‌حالاتی طولانی شدن حمله یا بروز مجدد آن زیادگـزارش شده است.

برای اینکه دفع اسید اوریك از ادرار را تسهیل‌کنیم و در عین حال مانع رسوب آن درلوله‌های ادرار شویم، چه هنگام مصرف آلوپورینول و چه هنگام مصرف داروهای اوریکـوزوریك، باید همراه مصرف این داروها بیمار مقدار زیـادی آب بنوشد وسعی کند pH ادرارش را قلیائی یا دست‌کم بالای‌شش نگهدارد. برای اینکار میتوان از سیتروتارترات سدیم استفاده‌کرد (۳ و ۶).

در مورد داروهای پائین آورنده اسید اوریك خون باید به چند نکته دیگر توجه‌کرد:

ـ داروهای اوریکوزوریك در موارد نارسائی‌کلیه بی‌اثرهستند. دراین قبیل موارد داروی انتخابی آلوپورینول است که بمقدار ۱۰۰ـ۴۰۰ میلی‌گرم در روز مصرف می‌شود.

دراینجا درمورد درمان جراحی‌توفوس و درمان سنك کلیه‌اوراتی بحثی نخواهیم‌کرد.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

درمان هیپراوریسمی بی‌نشانه بالینی: پیش ازهراقدامی باید ثابت کردکه این عارضه دائمی است و موقتی نیست زیرا گاهی بطور موقت وگذرا اسید اوریك خون بالا میرود. نوع دائمی میتواند علل مختلفی داشته باشد. در پاره‌ای از موارد هیپراوریسمی ایدیوپاتیك است. سایر موارد بعلل زیر می‌باشند:

- مصرف داروهای بالابرنده اسید اوریك.
- مصرف مرتب مقادیر قابل‌ملاحظه الکل.
- مصرف زیاد غذاهای پورین‌دار.
- چاقی.
- افزایش فشار خون شریانی.
- افزایش تری گلیسریدهای خون.
- بیماریهائیکه تولید اسیداوریك را زیاد و دفع آنرا کم میکنند.

دقیقاً نمیتوان گفت که چه نوع وچه موقع افزایش اسید اوریك‌را باید درمان کرد. جالب توجه است که عده خیلی کمی ازآنها که اسید اوریك خونشان بالا است دچارحملات نقرس می‌شوند وعده 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 اوریك دائماً از ده میلیگرم درصد سانتیمتر مکعب خون بیشتر باشد احتمال بروز سنگ کلیه زیاد می‌شود. بهرحال موقعی بهشخصی که اسیداوریك خونش‌بالا است ونشانهٔ دیگری‌ندارد دارو می‌دهیم که سه شرط زیر راتوأماً داشته باشد:

- بالابودن دائمی اسید اوریك خون.
- مقدار اسید اوریك خون بالای ۱۰میلی‌گرم درصد ومتابولیسم بازال اوراتها مختل باشد.
- موقعیکه بیمار قادر ومایل باشد دارو را دائماً بکاربرد.

اختلال‌متابولیسم بازال اوراتها را بهاین ترتیب اندازه میگیرند: بمدت یك هفته به بیمار رژیم غذائی باحداقل ترکیبات پورین میدهند. در دو روز آخر مقدار اوراتهای ادرار ۴۸ ساعته را اندازه می‌گیرند. اگر این مقدار از ۶۰۰ میلی‌گرم در روز بیشتر باشد میتوان گفت که بیمار در بدنش بیش ازحد طبیعی اسید اوریك می‌سازد. در چنین افرادی در صورتیکه تکرار آزمایش در ظرف شش ماه تا یکسال همین نتیجه را نشان دهد، میتوان آلوپورینول برای مصرف‌دائم تجویز کرد.

در صورتیکه مقدار دفع اوراتهای ادرار از ۳۵۰میلیگرم درروز کمتر ولی اسید اوریك خون آنها از ۱۰ میلیگرم بیشتر باشد، تصمیم‌گیری بسیار مشکل است. عده‌ای اعتقاد دارند که به دسته اخیرنیز باید دارو داده شود (۹).

داروهای جدید:

۱ـ فنوپروفن (Fenoprofen Ca) یکی از مشتقات اسید پروپریونیك است که دارای خصیصه ضد آماس و ضد درد وضد تب می‌باشد. بعلاوه دارو وقفه دهنده سنتز پروستاگلاندین است. در مقایسه با آسپیرین فنوپروفن کمتر ایجاد خونریزی گوارشی می‌کند. دارو در درمان آرتریت روماتوئید و آستئوآرتریت با نتایج درخشان بکاررفته است. ازنتایج معدود تجربیات بالینی که برای بررسی‌اثرضد حمله‌نقرسی داروانجام داده‌اند،چنین برمیاید که این ماده یکی ازمؤثرترین داروهای آرتریت نقرسی است. بجز برطرف کردن نشانه‌های بالینی حملات حاد نقرس، دارو باعث کم‌شدن مقدار اسیداوریك خون‌نیزمی‌شود. تاکنون عوارض قابل ملاحظه‌ای برای‌آن ذکر نشده است. مقدارمصرف فنوپروفن حداکثر ۳۲۰۰میلی‌گرم (هرشش‌ساعت ۸۰۰میلی‌گرم) وبمدت تقریبی یك هفته می‌باشد (۱۰).

۲ـ ایبوپروفن (Ibuprofen) مانند فنوپروفن مشتق اسید پروپریونیك‌است. نتایج درمان با این‌دارو مشابه فنوپروفن گزارش شده است(۴).

۳ـ بنزبروماروون (Benzbromarone) این داروکه از چندسال پیش در فرانسه مصرف شده است، یك مشتق بنزوفوران می‌باشد. بطورکلی پائین آورنده مقدار اسید اوریك وعلاوه برآن دارای اثر اوریکوزوریك نیز می‌باشد. علیرغم اینکه تجربیات اولیه نشان داد بنزبروماروون وقفه دهنده آنزیم گزانتین اکسیدازکبد در موش سفید بزرك است ولی چنین اثری در انسان تأیید نشده است. درحال حاضر فکرمی‌کنندکه دارو با مکانیسم زیر مانع ازسنتز پورین میگردد:

قبلا گفته شد که فعالیت آنزیم فسفوریبوزیل پیروفسفات آمیدوترانسفراز متناسب با مقدار خونی نوکلئوتیدهای پورین است و در واقع مانند یك تنظیم‌کننده عمل می‌کند. به این عبارت‌که هر قدر پورین‌ها در خون بیشتر شوند فعالیت آنزیم‌کمتر می‌شود و برعکس. چون بنزبروماروون مقدار نوکلئوتیدهای پورین را در خون بالا می‌برد در نتیجه باعث وقفه یاکم‌کردن اثر آنزیم و جلوگیری از سنتز پورین داخلی‌می‌شود.

بنزبروماروون بمقدار ۴۰ـ۸۰ میلی‌گرم در روز مصرف می‌شود. نقصان اسیداوریك خون‌درروزهای اول سریع وهمراه‌افزایش‌دفع اوراتهای ادرار است. تاکنون برای این‌دارو عوارضی گزارش نشده‌است. بنزبروماروون در دفع اسیداوریك ازکلیه وجذب مجدد آن اثری ندارد. بطور کلی این دارو را در درمان حملات حاد نقرس بانتایج خوب وعوارض‌کم می‌توان بکاربرد (۸).

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]

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.

[Downloaded from jmciri.ir on 2026-11-13]