نکات دانستنی درباره نقرس و هیپراوریسمی

مجله نظام پزشکی
سال پنجم ، شماره ۳ ، صفحه ۲۴۹ ، ۲۵۳۵

دکتر علی موحدیان* دکترعلی‌اکبر اسدیان**

قبل ازاینکه وارد بحث درمان نقرس شویم ، بدنیست بطور خیلی مختصر اشاره‌ای به‌متابولیسم پورین وفیزیوپاتولوژی نقرس بشود.
میدانیم‌که اسید اوریك از تجـزیه و متابولیسم اسیدنوکلئیك و پورین‌های حاصل‌شده ازآن دربدن ، ایجاد واز راه ادرار بعنوان یك ماده زائد دفع میشود.
پورین‌ها دربدن‌دارای دومنشاء اصلی می‌باشند:
یکی مرگ سلولهای بدن و تجـزیه اسیدنوکلئیك هسته آنها و دیگری مواد خوراکی.
درمرحله‌اول‌تجزیه ومتابولیسم پورین‌توسط‌آنزیم فسفوریبوزپیر- و فسفات‌که دراغلب سلولهای بدن وجود دارد، انجام میشود.
مطالعات اخیر نشان داده است‌که در بعضی افراد مبتلی به نقرس فعالیت این آنزیم بیش ازحد طبیعی میباشد.
بعد ازاین مرحله، مراحل گوناگون دیگری درمتابولیسم پورین بوسیله‌آنزیمهای‌داخل سلولی‌وجود دارد تاجائی‌که این‌متابولیسم به دو شاخه اصلی تقسیم شود:
یکی ادامه‌تجزیه وتبدیل آن به‌هیپوگزانتین وگزانتین و بالاخره تبدیل نهائی آن به‌اسید اوریك؛ و دیگری‌که قسمت اصلی به‌شمار می‌آیدعبارتست ازاستعمال مجددآن توسط‌آنزیم‌های مختلف‌برای تولید اسید نوکلئیك وایجاد هسته سلول‌های جدید بدن.
ازمیان این‌آنزیم‌هایکی‌ازهمه مهمتراست وگلوتامین‌هیپوگزانتین فسفوریبوزترانسفر از (G-H-PRT) نامیده میشودکه درنظارت برمتابولیسم پورین و پیدایش اسیداوریك حاصل شده ازآن نقش اساسی بعهده دارد. در این اواخر کمبود نسبی این آنزیم را در میان ۱۰ تا ۱۵درصد مبتلایان به‌نقرس گزارش کرده‌اند.

کمبودکلی ویا عدم این‌آنزیم ایجاد یك بیماری یـاسندرمی بنام Lesch-Nyham می‌کندکه عبارتست ازنقرس زودرس وعـوارض آن‌یعنی: Mental Deficiency, Self Mutilation. دراین‌حال بیمار گرفتار نقصان قوای جسمی وروانی است.
دراینجا لازم بتذکراست‌که اصولا بیماران مبتلا به‌نقرس از نظـر ایجاد اسید اوریك و متابولیسم پورین به‌دو دسته تقسیم می‌شوند.
از نظر درمان ، دانستن این تقسیم بندی حائـز اهمیت فراوان است.

دسته اول، که تقریباً $\frac{2}{3}$ بیماران نقرسی‌را تشکیل میدهد، شامل افرادی‌است‌که سوخت وساز پورین و در نتیجه ایجاد اسیداوریك دربدن آنها، بطور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافته است. این دسته ازافراد نقرسی را مولدکلان «Hyper producer» مینامند.

دسته دوم ، بیمارانی‌هستندکه متابولیسم‌پورین درآنها تقریباً بطور طبیعی انجام میگیرد ومقدار اسیداوریك ساخته شده در حد طبیعی است، منتهاکلیه این بیماران یك‌عیب توبولر دارد وازعهده ترشح اسیداوریك بطور طبیعی برنمی‌آید ودرنتیجه اسیداوریك در خون بدن آنها جمع می‌شود. این دسته ازبیماران را دفع کنندهٔ کم‌خرد «Low excretor» مینامند.

باپیدایش‌آلوپورینول (Allopurinol) درسال ۶۵-۱۹۶۴تحول بزرگی در درمان بیماران مبتلا به‌نقرس و عوارض آن پیدا شد، بطوریکه‌امروز میتوان ادعاکردکه‌این بیماری بخوبی قابل‌درمان است ومیتوان از عوارض آن‌کاملا جلوگیری‌کرد.
درمان نقرس را به‌دو مرحله تقسیم میکنند:

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

اول مرحله حاد ودوم مرحله پیشگیری(پروفیلاکتیك). داروهائی که درمرحلهٔ حد نقرس بکارمیروند عبارتند از :
کولشی سین، فنل‌بوتازون وایندومتاسین.
کولشی‌سین‌هنوز داروی بسیار خوبی بشمارمیرود واز دو راه‌داخل وریدی وخوراکی میتوان آنرا مصرف کرد.
ازراه خوراکی‌هرساعت یك‌قرص۰/۶ میلی گرمی می‌دهیم تاحمله حاد فروکش کند ویاعوارض‌آن، که عبارتند از اسهال واستفراغ، ظاهر شوند.
البته این درمان‌کمال مطلوب نیست و امروزه این دارو را بیشتر ازراه ورید مصرف می‌کنند تا ازعوارض جانبی آن به‌مراتب‌کاسته شود.
آمپول‌های ۲میلی گرمی آنرا با ۲۰سی‌سی سرم‌گلوکـزه رقیق کرده به‌آهستگی داخل ورید تزریق می‌کنیم.
این‌مقدار را میتوان بعداز۳ـ۴ ساعت درصورت لزوم تکرارکرد ولی مقدارآن در ۲۴ ساعت نباید از ۶ میلی گرم تجاوزکند.
در اکثرقریب باتفاق بیماران بادوز دوم، یعنی ۴میلی گرم، حمله فروکش میکند.
تنهاکنتراندیکاسیون کولشی‌سین داخل‌وریدی‌وجود ضایعات‌کلیوی دربیمار مورد درمان می‌باشد.
امروزه طرفداران درمان حملهٔ حاد نقرس باداروهـائی نظیرفنیل بوتازون‌وایندومتاسین، روزبروزافزایش‌میابند واغلب این‌داروها را برکولشی‌سین تـرجیح میدهند. بخصوص هنگامیکه از شروع حمله نقرس بیش از ۳۶ ساعت‌گذشته باشد، این‌داروهـا بمراتب مؤثرتر ازکولشی‌سین هستند ولذا داروی انتخابی بشمارمیروند.
مقدار فنیل بوتازون در ۲۴ ساعت اول ۵۰۰ تا ۶۰۰ میلی گرم است‌که در فواصل ۶ساعته تقسیم وتجویزمی‌کنیم و از روز دوم به مقدار ۴۰۰ میلی گرم و به مدت سه‌روزادامه میدهیم. پس ازاین، درمان ادامه نمی‌یابد.
ایندومتاسین را روز اول ۲۰۰میلی گرم درفواصل ۶ساعته وازروز دوم ۱۰۰ میلی گرم تا ۴روز ادامه‌داده بعداً قطع می‌کنیم.
البته بهتراست این داروهاهمراه باآنتی اسید یاغذا مصرف شوند تاعوارض گوارشی پیش‌نیاید.
داروهائی که‌امروزبرای پیشگیری‌نقرس بکارمیروند دو دسته‌میباشند که هر کدام مورد تجویز خاص خودرا دارد:
اول داروهائیکه از پیدایش اسیداوریك جلوگیری میکنند ، مانند آلوپورینول که‌یك گزانتین اکسیداز وقفه‌آور(Inhibitor) میباشد و از تبدیل هیپوگزانتین به گـزانتین و اسید اوریك جلوگیری می‌کند.

دسته دوم داروهائی که دفع کلیوی اسید اوریك را افزایش‌میدهند. مانند آسپیرین (بیشتر از ۳ گرم در روز) وپروبنسید وغیره.
پروبنسید ترشح اسید اوریك را در لوله‌های دیستال کلیه افزایش میدهد.

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

باتوجه به تقسیم بندی بیماران مبتلا به‌نقرس به‌دو دسته دفع کنندهٔ خرد «Low excretor» ومولدکلان «Hyper producer» که‌در بالا اشاره شد، بخوبی روشن می‌شودکه داروئی مانند پروبنسیدرا هیچگاه نباید در افرادی‌که در دسته اول قرارگـرفته‌اند مصرف کرد. چه این بیماران درحال معمولی خود، مقادیر بسیارزیادی اسید اوریك ازراه ادار دفع‌می‌کنند ومصرف‌داروئی نظیرپروبنسید این ترشح‌اضافی راچندین برابر وامکان رسوب وتشکیل سنگهای اوراتی را درکلیه بمراتب زیادترمی‌کند.
برعکس، در دسته دوم‌که کلیه آنها اسید اوریك راکمتر ازاندازهٔ طبیعی دفع‌می‌کند، این داروکمال مطلوب میباشد.
بنابراین آلوپورینول را در دسته اول‌که اسیداوریك بیشتری در بدن‌آنها ساخته میشود، مصرف میکنیم تاهم متابولیسم پورین‌هارا مهار وهم ازامکان پیدایش سنگهای‌کلیه و عوارض‌کلیوی ناشی از نقرس جلوگیری‌کرده باشیم.
اکنون این سؤال مطرح می‌شودکه برای مجزاکردن این دودسته ازافراد واتخاذ تصمیم درمورد انتخاب دارو چه بایدکرد.
ـ این‌کار نسبتاً ساده است وبا اندازه‌گیری اسیداوریك ۲۴ساعته ادرار میتوان بیمار را جزء یکی ازاین دو دسته قرارداد.
میدانیم‌که افرادسالم درمدت۲۴ ساعت بین۲۰۰ تا۶۰۰میلی گرم اسیداوریك ازراه ادرار دفع میکنند(بسته به‌رژیم غذائی).چنانکه اسیداوریك ادرار بیمار مورد نظر ، کمتر از۶۰۰ میلی گرم در ۲۴ ساعت و اسید اوریك خون او بالا باشد، این‌بیمار جزء دسته دفع کنندهٔ خرد «Low evcretor» قرار دارد و داروی انتخابی برای درمان او پروبنسیداست. برعکس‌چنانچه مقداراسیداوریك ادرار او از۶۰۰ میلی گرم در ۲۴ساعت بیشتر باشد، جزء دسته مولد کلان «Hyper producer» به‌شمار می‌آید و آلوپورینول داروی انتخابی او خواهد بود.

شاید سئوال شودکه چرا در هردو دسته نمی‌توان آلوپورینول را مصرف کرد.

البته چنین‌کاری‌امکان دارد، ولی باتوجه به‌اینکه پروبنسید داروئی است‌که ازنظر عوارض جانبی بسیارمطمئن‌تـر از آلـوپورینول

میباشد، بنابراین‌اگر امکان مصرف این‌دارو برای بیماروجود داشته باشد(دسته‌دفع کنندهٔ خرد Low excretor)وبخصوص‌بارعایت‌این نکته‌که بیمار باید این دارو را مادام‌العمر مصرف‌کند ، پروبنسید مسلماً ارجح است.

نحوه شروع‌کاربرد این داروها نیزبسیار حائزاهمیت است ونکات زیر را باید مورد توجه قرارداد:

اولا این داروهـا هیچگاه به منظور درمان حمله حاد نقرس نباید مصرف‌شوند، زیرا دراین‌موقع‌هیچ‌اثردرمانی‌ندارند وازآن گذشته احتمال تشدید حمله نقرس ویا دچار شدن مفصل وجوددارد.

ثانیاً این‌داروها (پروبنسیدوآلوپورینول) را درآغاز باید بتدریج مصرف کرد وبعد از چند روز به مقدار نگهدارنده رساند.

بدین ترتیب آلوپورینول راکه قرص‌های ۱۰۰میلی گرمی دارد، بعد از آنکه حمله حاد نقرس بکلی فروکش‌کـرد، روزانه نصف قرص همراه باروزی دو قرص‌کولشی‌سین شروع‌کرده هر دو روز نصف قرص آلوپورینول اضافه می‌کنیم‌تا به‌مقدار نگهدارنده مورد دلخواه برسیم (معمولا ۲۰۰ تا ۴۰۰ میلی‌گرم در روز). بعداً کولشی‌سین را قطع کرده آلـوپورینول را برای همیشه ادامه می‌دهیم.

همین روش را نیز درمورد تجویز پروبنسید باید بکاربرد.

باید دانست‌که‌گاهی تجویز داروهای نامبرده دربالا یك‌حمله حاد نقرس را برمی‌انگیزد ویا تشدید میکند. دراین‌باره، فرضیه‌هائی ذکرشده‌که از همه قابل قبول‌تر بشرح زیراست:

باتجویز داروئی مانند آلوپورینول درساخته شدن اسیداوریك در بدن وقفه‌فوری وباصطلاح‌بطورناگهانی یك‌خلاء برای‌اسیداوریك سرم ایجاد میشودکه خود باعث می‌گردد که کـریستالهای اسید اوریك، که درانساج وبخصوص درتوفوس‌های زیرجلد ویا درنسج کلیه ازمدتها پیش رسوب‌کرده بودند، یك مـرتبه آزاد و داخل خون شوند ویك جهش ناگهانی در اسیداوریك خون ایجادکنند. چنین پدیده‌ای احتمالا باعث حمله‌حاد نقرس‌میگردد. شایسته‌است کـه در اینجـا اشاره‌ای بـه هیپراوریسمی بی علامت بکنیم . «Asymptomatic hyperuricemia» طبق آمارهای مختلف‌این نوع هیپراوریسمی نسبتاً شایع است و۳ تا ۵ درصد افراد به آن دچارند.

البته این رقم درخانواده ونزدیکان یك فرد مبتلا به نقرس، خیلی بالاتر خواهد بود.

دراین باره‌که این افـراد احتیاج به درمان دارند یا نه ، اصولا متخصصین دو عقیده مختلف ابراز میکنند.

گروهی معتقدندکه هیپراوریسمی بتنهائی‌آثار سوء چندانی‌ندارد وتا هنگامیکه شخص مبتلا به‌حمله حاد نقرس وعوارض دیگر نشده است، احتیاج به‌درمان‌ندارد.

در صورتیکه دسته‌ای دیگر از متخصصین کاملا مخالف این نظریه هستند و عقیده دارندکه اگرچه این افراد ظاهراً علائمی ندارند ولی‌بالا بودن اسیداوریك خون‌برای مدت‌طولانی بتدریج‌عوارضی ایجـاد میکند. بالاخـره A. Hall, J. Fessel معتقدند کـه هیپراوریسمی اجماع «Aggregation» پلاکتها را زیاد می‌کند و در ایجاد وتسریع آرتریو اسکلروز مؤثر خواهد بود. برخی از محققین‌عوارض کلیـوی ناشی از این هیپراوریسمی را به ثبوت رسانیده‌اند.

اکثر پزشکان متخصص معتقدندکه این افراد، بخصوص آن دسته از بیمارانی‌که اسید اوریك خونشان بیش از ۹میلی گـرم درصد است، نیازمند درمان پیشگیری میباشند وآلوپورینول را به‌عنوان داروی انتخابی پیشنهاد میکنند.

بدنیست‌که به‌عوارض داروهائی‌که برای درمان پیشگیری نقرس و هیپراوریسمی بکارمیروند، اشاره‌ای‌شود.

ازعوارض فراوان آلوپورینول ضایعات جلـدی است که به صور مختلف تظاهرمی‌کنند، اما چون زیاد قابل‌ملاحظه نیستند احتیاج به‌قطع دارو ندارند وبتدریج وبا ادامه دارو ازبین میروند.

ولی ازعوارض نسبتاً وخیم این دارو، عوارض‌کبدی وکلیوی آن میباشدکه بندرت‌گزارش شده است. درصورت پیدایش آن‌ها باید فوراً دارو را قطع‌کرد .

بعضی‌ازمتخصصین براین عقیده‌اندکه‌افرادی‌که این‌دارو را مصرف می‌کنند هرشش ماه یك‌بار آزمایش‌های لازم را از نظر اعمال‌کبد وکلیه‌انجام دهند. به‌بیان دیگراین‌بیماران باید تحت‌نظارت‌مرتب ومنظم قرارگیرند.

از عوارض بسیار نادر این دارو پیدایش سنگهای هیپوگزانتینی کلیه است‌که بعلت نادر بودن ، چندان قابل ملاحظه نیستند.

البته همانطورکه اشاره شد از نظر عوارض ژنتیك، زمان بیشتری لازم است تا اثردارو دراین مورد ثابت شود.

لذا درحال‌حاضر نباید ازنظرژنتیك نگرانی‌داشت. امااین نکته‌را ناگفته‌نگذاریم‌که مصرف‌آنرا در دوران بارداری‌تجویز نمی‌کنند.

بطور خلاصه ازگفته‌های بالاچنین نتیجه‌گرفته میشودکه اولا همه افراد مبتلا به‌نقرس‌را نباید باهرداورئی‌که در دسترس‌است درمان کرد، بلکه بسته به‌مقدار اسیداوریك ومقدار دفع آن توسط‌کلیه،

بیماران را به‌دودسته‌مولدین کلان«Hyper producer»دفع کنندگان خرد «Low excretor» تقسیم وداروی مـورد نظر را برای آنها انتخاب کرد.

ثانیاً هنگام تجویز دارو به‌نکاتی که ذکر کردیم توجه داشته باشیم. اصولا این‌داروها(آلوپورینول وپروبنسید)را نباید هیچگاه برای درمان نقرس‌حاد بکاربرد.

REFERENCES:

1. Seegmiller JE, Rosenbloom FM, Kelley WN: Enzyme defect associated with a sex _ linked human neurological disorder and excessive purine synthesis. 155: 1682: 1684, 1967.
2. Steele TH, Rieselbach RE: The renal mechanism for urate homeostasis in normal man. Am. J. Med. 43: 868-875. 1967.
3. Hall AP, Barry PE, Dawber TR, et al: Epidemiology of gout and hyperuricemia: a long _ term popul ation 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 memabolism, 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 phosphori bosylpyrophosphate 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_inflamatory 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