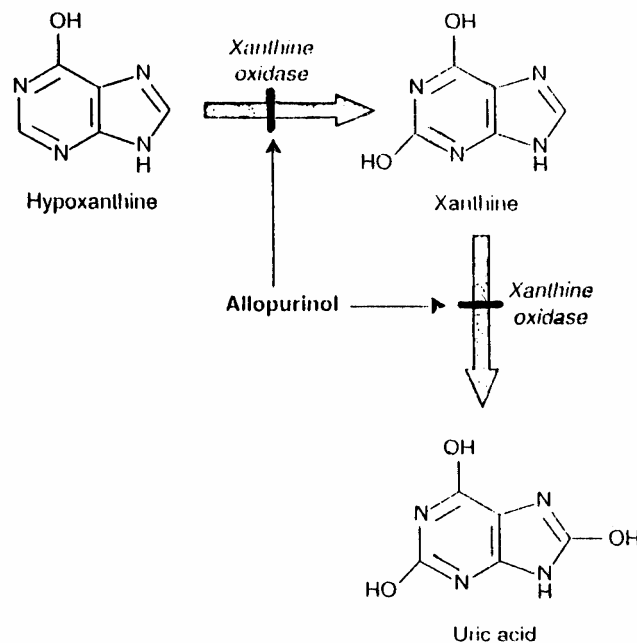


ترجمه: دکتر محمدحسین پورغلامی

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی - دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

آلوپورینول

کاربردهای نوین



شمای ۱: واکنش‌های کاتالیزر شده توسط آنزیم زانتین اکسیداز و محل اثر وقفه‌ای آلوپورینول در تولید اسیداوریک.

●
**اخيراً اطلاعات با ارزشی در
زمینه فارماکوکینتیک و
فارماکولوژی آلوپورینول
بدست آمده که منجر به
استفاده بهتر این دارو و درمان
هیپراور سمی و همینطور
مطرح شدن کاربردهای جدید
برای این دارو شده است.**

●

بزودی مشخص شد که آلوپورینول اثرات
ضد سرطانی نداشته بلکه یک وقفه دهنده قوی
آنزیم زانتین اکسیداز می باشد. این آنزیم
آخرین آنزیم در زنجیره سنتز پورینها بوده و
واکنش تبدیل هیپوزانتین و زانتین به اسید
اوریک را کاتالیز می نماید (شمای ۱).

اثر هیپو اورسمیک آلوپورینول که ناشی از
وقفه زانتین اکسیداز می باشد، اول بار در
بیماران مبتلا به لوسمی تحت درمان با
مرکاپتوپورین مشاهده شد. در این بیماران نه
تنها غلظت پلاسمایی و دفع ادراری اسید اوریک
کاهش یافت بلکه همزمان متابولیزم و کلیرانس
مرکاپتوپورین نیز دچار وقفه گردید. علت این
امر این است که داروی مرکاپتوپورین نیز
توسط آنزیم زانتین اکسیداز متابولیزه می شود
و لذا مصرف همزمان آلوپورینول، با وقفه این
آنزیم موجب وقفه متابولیزم و در نتیجه
رسیدن غلظت پلاسمایی مرکاپتوپورین به حد
سمی می گردد. در حقیقت همین مسئله باعث

آلوپورینول به طور گسترده ای جهت کنترل
هیپراور سمی و جلوگیری از حملات حاد
نقرسی و آسیب ناشی از رسوب اورات در بافت
اطراف مفاصل به کار گرفته می شود. علاوه بر
این نقش مهمی در جلوگیری از انسداد مجاری
ادراری ناشی از اورات در شیمی درمانی
سرطان دارد. اخیراً کاربردهای جدید و جالبی
برای آلوپورینول مطرح گردیده که در این
نوشتار با مروری بر فارماکولوژی این دارو
این اثرات جدید نیز مورد بررسی قرار
می گیرند.

تاریخچه:

آلوپورینول یکی از اولین داروهایی است
که بر اساس منطق بیوشیمیائی طراحی و
ساخته شد. این دارو توسط Hitchings و Elion
ساخته شد که البته این دو، آنالوگهای دیگر
پورینی و پیریمیدینی نظیر مرکاپتوپورین،
آزاتیوپرین و آسیکلوویر را نیز سنتز و به
همین خاطر برنده جایزه نوبل پزشکی در سال
۱۹۸۸ شدند.

●
**یکی از اثرات جالب آلوپورینول،
توانایی آن در وقفه تولید رادیکال
سوپراکسید می باشد.**

●

**دوز مصرفی آلوپورینول در درمان
لپشمانیوز و تریپانوزومیاز به
مراتب بالاتر از دوز مصرفی آن در
درمان هیپراور سمی بوده است.**

بروز عوارض جانبی جدی و حتی مرگ ناشی از افزایش غلظت پلاسمايي مرکاپتوپورين در بيماران گرديده است.

فارماکوکينتيک آلوپورينول:

اخيراً اطلاعات با ارزشی در زمينه فارماکوکينتيک و فارماکولوژی آلوپورينول به دست آمده که منجر به استفاده بهتر اين دارو در درمان هيپراورسمی و همينطور مطرح شدن کاربردهای جديدی برای اين دارو شده است. آلوپورينول از طريق خوراکی به سرعت و به طور کامل جذب شده و نيمه عمر آن کوتاه يعنی بين ۱ تا ۲ ساعت می باشد. آلوپورينول از طريق آنزيم زانتين اکسيداز (و يا آلدئيداکسيداز) متابوليزه و تبديل به متابوليت فعال اکسی پورينول می شود. نيمه عمر اکسی پورينول در حدود ۱۶ ساعت است که به همين دليل می توان آلوپورينول را به صورت یک بار در روز استفاده نمود.

اکسی پورينول از طريق کلیه ها دفع می شود بنابراین در مواردی که فیلتراسیون گلومرولی کاهش یافته باشد دفع آن از بدن کند خواهد شد. هرچند بروز عوارض جدی آلوپورينول غير معمول است ولی نارسایی کبدی، کلیوی و واکنشهای پوستی از عوارض شناخته شده آن می باشند. البته اين عوارض بیشتر در افرادی دیده می شود که فیلتراسیون گلومرولی آنها کمتر از حد طبیعی باشد. جهت تنظيم دوز آلوپورينول در بيماران مبتلا به نارسایی کلیوی می توان با استفاده از جدول شماره ۱ دوز دارو را تنظيم نمود.

دوز آلوپورينول (ml/min) کليرانس کراتينين	
کمتر از ۸۰	۲۵۰
کمتر از ۴۰	۱۵۰
کمتر از ۲۰	۱۰۰

جدول شماره ۱: دوز نگهدارنده آلوپورينول در بيماران کلیوی

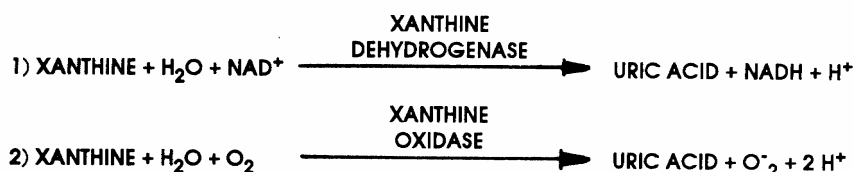
در اين زمينه بايد توجه داشت که علیرغم غلظت پلاسمايي در حد نرمال کراتينين در افراد سالمند، با افزایش سن کليرانس کلیوی کراتينين و به دنبال آن داروها نیز کاهش می یابد. در همين ارتباط بايد توجه داشت که ظاهراً بسیاری از بيماران خصوصاً آنهایی که نارسایی کلیوی دارند بیش از حد مورد نیاز آلوپورينول دریافت می دارند.

یکی از علل عدم موفقیت درمان در بعضی از بيماران مصرف ناقص و پذيرش ضعیف بيمار است. از اثرات قابل تعمق داروهای پائين آورنده اسیداوریک اين است که در ابتدای درمان احتمال بروز حمله حاد نقرسی را افزایش می دهند که تاکنون دليل اين مسئله مشخص نشده است. در اين موارد در صورت عدم درمان صحیح و مصرف پیشگیرانه کولشی سین و افزایش تدریجی دوز داروی هيپواورسمیک، بروز اين عارضه رایج و قابل پیش بینی خواهد بود. اين مسئله، که احتمال تشدید بيماری در ابتدای درمان با آلوپورينول وجود دارد بايد برای بيمار توضیح داده شود تا از اين طريق بيمار پذيرش بهتری نسبت به مصرف دارو و ادامه مصرف آن داشته باشد.

جلوگیری از آسیب بافتی ناشی از سوپراکسید:

یکی از اثرات جالب آلوپورینول توانایی آن در وقفه تولید رادیکال سوپراکسید می‌باشد. سوپراکسید از طریق احیا اکسیژن توسط آنزیم زانتین اکسیداز طی یک آسیب ناشی از

ایسکمی - رپرفوزیون ساخته می‌شود. در حقیقت دو نوع آنزیم زانتین اکسیداز وجود دارد یکی فرم D یا D هیدروژناز و دیگری O یا اکسیداز که هریک واکنشهای زیر را کاتالیز می‌نمایند.



پراکسید هیدروژن می‌گردد. سپس واکنش بین Fe^{++} و پراکسید هیدروژن منجر به ساخته شدن رادیکالهای به شدت فعال هیدروکسیل می‌شود. کلیه ترکیبات اکسیدانت نظیر سوپراکسید، هیدروژن پراکسید و رادیکال هیدروکسیل ممکن است نقش چشمگیری در تخریب بافتی داشته باشند. بنابراین، آنتی اکسیدانتها، مهارکننده یا پاک کننده‌های رادیکال هیدروکسیل و آلوپورینول همگی در مدل‌های آزمایشگاهی، در جلوگیری از آسیب بافتی ناشی از ایسکمی - رپرفوزیون مؤثر واقع شده‌اند. آسیب بافتی ناشی از رپرفوزیون در چندین زمینه کلینیکی از جمله بیماری التهاب مفاصل، ایسکمی میوکارد، بیماری کبدی ناشی از الکل و بقاء عضو قبل و یا در حین عمل پیوند عضو دخالت دارد. اگر تولید

در شرایط نرمال نوع D که واکنش ۱ را کاتالیز می‌کند غالب می‌باشد. در مواقع هیپواکسی نوع D توسط یک آنزیم پروتئاز وابسته به کلسیم تبدیل به نوع O می‌شود. همزمان به علت مصرف آدنوزین فسفاتها محصولات جنبی یعنی زانتین و هیپوزانتین تجمع پیدا می‌کنند. در زمان برقراری مجدد جریان خون که اکسیژن را وارد سیستم می‌کند یون سوپراکسید به سرعت ساخته می‌شود. هرچند خود سوپراکسید یک ماده اکسیدانت ضعیف است ولی تولید آن منجر به ساخته شدن چند ترکیب اکسیدانت دیگر می‌شود. سوپر اکسید موجب احیا فلزاتی چون آهن و مس و آهن دو ظرفیتی (Fe^{++}) از فریتین می‌شود. سوپر اکسید از طریق فرآیند دیسموتاسیون موجب تشکیل

مواد اکسیدانت از طریق آنزیم زانتین اکسیداز در این قبیل موارد نقش مهمی در تظاهرات بالینی بیماری داشته باشد پس آلپورینول ممکن است بتواند در کاهش این گونه صدمات بافتی مؤثر واقع گردد.

کاربردهای بالقوه درمانی آلپورینول:

تاکنون چندین مطالعه اثر و ارزش آلپورینول در بیمارانی که تحت جراحی بای پاس قرار گرفته‌اند را گزارش نموده‌اند. طبق این گزارشات دارو، مرگ حین عمل و آریتمی‌های بعد از عمل را به نحو چشمگیری کاهش می‌دهد. علاوه بر این آلپورینول به صورت وابسته به دوز موجب جلوگیری از افزایش آنزیمهای قلبی در بعد از عمل گردیده است.

مطالعات بالینی در زمینه پیوند اعضایی چون کبد و کلیه نشان داده‌اند که نگهداری این ارگانها در محلولهای حاوی آلپورینول و گلوتاتیون احیا شده (به عنوان آنتی اکسیدانت) در خارج از بدن برای مدت طولانی‌تری محافظت شده و بعد از پیوند نیز عملکرد بهتری را داشته‌اند.

مطالعات دیگر گزارش کرده‌اند که آلپورینول ممکن است به نحو چشمگیری درد ناشی از پانکراتیت و درد اولسر دوازده ناشی از هلیکوباکتر پیلوری را کاهش دهد.

در سالهای ۱۹۷۰ یکی از محققین نشان داد که آلپورینول بر علیه لیشمانیا مؤثر بوده و اخیراً نیز نشان داده‌اند که این دارو در درمان لیشمانیوز پوستی آمریکایی بسیار مؤثر است.

مطالعات دیگر نیز این یافته‌ها را تأیید نموده‌اند. مطالعه دیگری نشان داده است که آلپورینول در درمان تریپانوزومیاز نیز مؤثر واقع می‌شود. البته در دو مورد فوق یعنی لیشمانیوز و تریپانوزومیاز دوز مصرفی آلپورینول بمراتب بالاتر از دوز مصرفی آن در درمان هیپراورسمی بوده است.

آلپورینول در جلوگیری از ساخت سنگهای کلسیم اکسالات در مجرای ادراری نیز مؤثر واقع شده است.

علاوه بر موارد فوق مطالعه دیگری اخیراً نشان داده است که در بیماران صرعی مقاوم به درمان با داروهای ضدصرع، افزودن آلپورینول به رژیم درمانی تعداد کل تشنجات و تشنجات ژنرالیزه ثانویه را به ترتیب ۱۰/۵ و ۲۷/۹ درصد کاهش می‌دهد.

نتیجه‌گیری:

در صورت مصرف صحیح، آلپورینول دارویست بسیار مؤثر در جلوگیری از نقرس. مهمترین مانع در درمان موفقیت‌آمیز جلوگیری از نقرس پذیرش دارو از سوی بیمار می‌باشد. کاربردهای بالقوه و جالب این دارو شامل جلوگیری از آسیب ایسکمی - رپرفوزیون، درمان بیماریهای تک یاخته‌ای و جلوگیری از تشکیل سنگهای مجرای ادراری می‌باشد.

منبع:

Day, R.O., Birkett, D.J., Hicks, M., Miners, J.O., Graham, G.G. & Brooks, P.M.: New Uses for Allopurinol. Drugs, 48 (3): 339 - 344, 1994.