

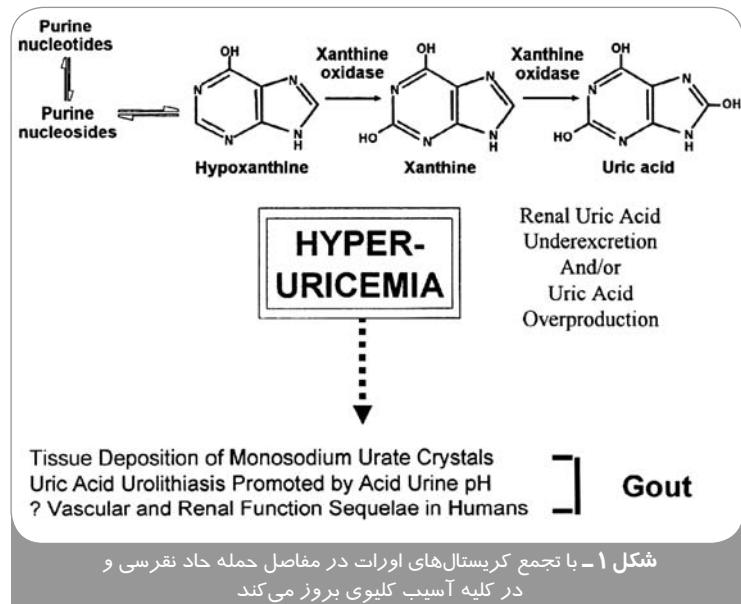
نقرس، هیپراوریسمی و داروهای جدید مؤثر در مقابله با آن

دکتر فرشاد روشن‌ضمیر

گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

محصول نهایی متابولیسم پورین است که نقش فیزیولوژیک برای آن سراغ نداریم. در صورت استفاده از رژیم‌های غنی از پورین (مثلًاً غذاهای گوشتی یا دریایی)، مصرف الکل، استفاده از داروهای مدر، کاهش کلیرانس کلیوی، هیپرتری گلیسریدمی و دیابت قندی، رخ می‌دهد. استفاده از داروهای ضدالتهاب غیراستروییدی (NSAIDs) کلشیسین، کورتیکوستروییدها و سایر ضددردها در درمان حمله حاد نقرسی مرسوم است. هدف درمان کنترل حمله حاد، پیشگیری از عود مجدد حملات و پیشگیری یا برطرف کردن زمینه حملات است. اداره مزمن نقرس ممکن است شامل استفاده طولانی مدت از عوامل کاهش‌دهنده اورات پس

نقرس از تجمع کریستال‌های اورات منوسدیم در مفاصل یا بافت‌های نرم به وجود می‌آید. معمولاً در چنین وضعیتی میزان اسید اوریک سرم بالا است (بالاتر از ۷ میلی‌گرم / دسی‌لیتر). تشخیص بر مبنای کریستال‌های اسید اوریک یافته شده در مفاصل صورت می‌گیرد. در موارد بروز یک حمله نقرسی، درد شدید، تورم، قرمزی و گرم شدن مفصل گرفتار وجود دارد. بالاترین میزان بروز نقرس در ۳۰ و ۵۰ سالگی رخ می‌دهد. معمولاً یک تا دو درصد امریکایی‌ها بدون تمایز جنسیتی به این مشکل دچار می‌شوند، هر چند میزان سرمی اسید اوریک در مردان به‌طور معمول از زنان بیشتر است. هیپراوریسمی حاصل انباشت اسید اوریک



شکل ۱ - با تجمع کریستال‌های اورات در مفاصل حمله حاد نقرسی و در کلیه آسیب کلیوی بروز می‌کند

یا دفع کمتر آن از بدن (Underexcretion) رخ دهد که در ۹۰ درصد موارد مسؤول بروز نقرس دفع کمتر اسید اوریک شناخته شده است. بنابراین عوامل اوریکوزوریک باید برای اغلب بیماران (پس از تصحیح یا رفع سایر عوامل هیپراوریسمی) تجویز شود. پرونینسید موجب افزایش ترشح اورات به داخل ادرار می‌شود. سولفین پیرازون نیز با جلوگیری از بازجذب اسید اوریک در لوله‌های کلیوی موجب افزایش دفع ادراری اسید اوریک می‌شود. داروهای بازدارنده ستتر اسید اوریک نیز به کار می‌روند خصوصاً در بیمارانی که تولید اورات در آن‌ها بیش از حد معمول صورت می‌گیرد (یعنی در ۲۴ ساعت بیش از ۸۰۰ میلی‌گرم اورات تولید می‌کنند). آلوپورنیول یک بازدارنده قدرتمند زانیتن اکسیداز

از درمان حمله نقرسی و درمان پیشگیرانه از بروز حملات بعدی باشد. درمان وضعیت هیپراوریسمی در بیمارانی مناسب است که در طول سال ۲ و یا موارد بیشتری حمله نقرسی داشته، دارای توفی‌های نقرسی باشند، در تصاویر رادیولوژیک آرتربیت اروزیو بارز باشد یا کلیه دچار گرفتاری ناشی از اسید اوریک باشد.

در اغلب بیماران رسانیدن اسید اوریک سرم به کمتر از ۶۵ mg/dl اولین هدف درمان است. داروهای کاهنده اورات باید پس از تکمیل درمان حمله حاد نقرسی، آغاز شود زیرا کاهش سریع اورات سرم گاهی موجب بدتر شدن حمله بعدی می‌گردد. با توجه به این که هیپراوریسمی می‌تواند در اثر تولید بیشتر اورات (Overproduction)

به عنوان یک مهارکننده زانتین - اکسیدازی انتخابی غیرپورینی Febuxostat، باعث مهار تولید زانتین و اسید اوریک می‌شود. این دارو موجب مهار آنزیم‌های درگیر در متابولیسم پورین و پیریمیدین همانند آلوپورینول نمی‌شود، از این‌رو Febuxostat موجب موارد کمتری از عوارض جانبی در مقایسه با آلوپورینول می‌شود.

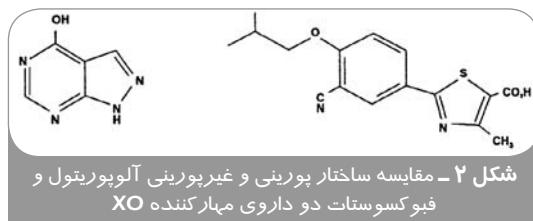
(XO) پرمصرف‌ترین دارو برای این هدف است. تا سال‌های اخیر تنها داروی در دسترس با مکانیسم پیش گفته بود. در فوریه ۲۰۰۹، FDA داروی Febuxostat با نام تجاری Uloric Takeda را مورد تایید قرار داد. این داروی جدید ساختار غیرپورینی داشته و برای اداره مزمن هیپراوریسمی در مبتلایان به نقرس به کار می‌رود.

■ فارماکوکنیتیک و فارماکودینامی

فبوکسواتات به صورت خوراکی تجویز و به سرعت جذب می‌شود. این دارو ظرف یک تا یک و نیم ساعت پس از دوز خوراکی به قله غلظت پلاسمایی می‌رسد. متعاقب جذب خوراکی حدود ۸۵ درصد دارو جذب می‌شود. هر چند وسعت و سرعت جذب با مصرف غذا و آنتاسید کاهش پیدا می‌کند. اما تعییر بالینی معنی‌داری در آثار Febuxostat گزارش نشده است. بنابراین، می‌توان این دارو را بدون توجه به مصرف غذا یا آنتاسید مصرف کرد. قرینه‌ای از انباشت دارو هنگامی که در دوز‌های درمانی تجویز می‌شود (در فواصل یک بار هر ۲۴ ساعت) در دست نیست. دارو به میزان ۲/۹۹ درصد به پروتئین و عمدهاً آلمومین متصل می‌شود.

■ فارماکولوژی و مکانیسم عمل

همان‌طور که قبلاً اشاره شد بیماران مبتلا به نقرس را به دو گروه تقسیم می‌کنند: پرتولیدکنندگان اسید اوریک و یا کم دفع کنندگان اسید اوریک بنابراین، هیپراوریسمی می‌تواند ناشی از تولید درون‌زای اسید اوریک، بازجذب کلیوی اورات به میزان بالا، و یا استفاده از یک رژیم غذایی غنی از پورین باشد. مهارکننده‌های زانتین اکسیداز در درمان بیماران نقرسی هر دو گروه به علت مهار سنتز اسید اوریک توسط آن‌ها از طریق متوقف کردن تبدیل هیپوزانتین به زانتین و نهایتاً اسید اوریک، موثر هستند.



شکل ۲ - مقایسه ساختار پورینی و غیرپورینی آلوپورینول و فبوکسواتات دو داروی مهارکننده XO

بالینی، Febuxostat با دوزهای ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم در روز با میزان بالاتری از اختلالات عملکرد کبدی همراه بود که عمدترين عامل عدم ادامه تجویز دارو به شمار آمد. در میان کسانی که از دوز ۴۰ میلی‌گرمی استفاده می‌کردند، ۱/۲ درصد و در کسانی که دوز ۸۰ میلی‌گرمی را مصرف کرده بودند، ۱/۸ درصد بیماران این اختلالات کبدی را تجربه کردند. در بیماران تحت درمان با آلوپورینول ۹/۰ درصد بیماران در مقایسه با ۷/۰ درصد دریافت‌کنندگان دارونما، ناگزیر از قطع درمان شدند.

سایر عوارض جانبی شایع که در حدود یک درصد بیماران تحت درمان با Febuxostat تجربه کردند و این عوارض ۵/۰ درصد بیشتر از دریافت‌کنندگان دارونما بود عبارت بودند از: تهوع درد مفصلی و راش.

■ معیارهای پایش

■ اندازه‌گیری میزان اسید اوریک پلاسماء، به عنوان شاخص کارآیی ■ اندازه‌گیری LFTs، به عنوان عارضه جانبی دارو احتمال بروز حمله نقرسی به دنبال آغاز درمان با Febuxostat وجود دارد که می‌تواند ناشی از حل شدن کریستال‌های تجمع یافته در بافت‌های نرم و ورود آن به سرم و تشکیل مجدد کریستال‌های اوراتی در مفاصل باشد. برای پیشگیری از این اتفاق استفاده از NSAIDs یا کلشیسین در زمان آغاز استفاده از Febuxostat توصیه شده است. دوره این درمان پیشگیرانه می‌تواند تا حداقل ۶ ماه باشد. در صورت بروز

Uri- (UGT) Febuxostat عمدتاً توسط آنزیم‌های dine diphosphate glucuronosyl transferase از طریق کونژوگه شدن متابولیزه می‌شود. بخش اندکی از دارو اکسیده می‌شود (توسط ایزوآنزیم‌های سیتوکروم P یا CYP450).

هر چند اکسیده شدن توسط CYP450 از نظر بالینی غیرمعنی‌دار است (به لحاظ کیتیک دارو). Febuxostat موجب مهار هیچ یک از ایزوآنزیم‌های عمدت CYP نمی‌شود به غیر از CYP2D6 که روی آن یک اثر مهاری خفیف اعمال می‌کند که نیازی به تنظیم دوز دارو را مطرح نمی‌سازد. Febuxostat از طریق کلیه و کبد از بدن حذف می‌شود هر چند کلیرانس کلیوی فاقد معنی تلقی می‌شود. تنها بخش کوچکی از دارو به صورت تعییر نیافته یا متابولیزه شده از راه ادرار خارج می‌شود. نیمه عمر دارو بین ۵ تا ۸ ساعت است. در طول یک زمان ۲۴ ساعته، این دارو به صورتی وابسته به دوز موجب کاهش غلظت اسید اوریک سرم می‌شود. در نهایت اسید اوریک دفع شده تمام روزانه با افزایش دفع تمام زانه ادراری روزانه، کاهش پیدا می‌کند.

■ کارآیی بالینی

تاییدیه FDA در مورد Febuxostat براساس سه کارآزمایی تصادفی دوسو - کور کنترل شده بود که در آن بیماران گرفتار هیپراوریسمی (18mg/dl) یا بالاتر) و نقرس بودند.

■ عوارض جانبی دارو

در مقایسه با آلوپورینول و دارونما در کارآزمایی‌های

جدول ۱ - عوارض جانبی شایع Febuxostat در مقایسه با دارونما

گروه دارونما	Febuxostat		عوارض جانبی (درصد)
	۸۰ mg	۴۰ mg	
۰/۷	۴/۶	۶/۶	غیرطبیعی شدن آنزیم‌های کبدی [*] (LFT)
۰/۷	۱/۳	۱/۱	تهوع
۰	۰/۷	۱/۱	آرترازی
۰/۷	۱/۶	۰/۵	راش

* بالادرفتون ترانس آمیناز کبدی تا بیش از ۳ برابر حد اکثر میزان طبیعی (ULN)، بدون ارتباط با دوز مصرفی گزارش شده است.

- استفراغ، درد شکمی و دزهیدراته شدن در هفت روز
- دپرسیون مغز استخوان
- نورو - میوپاتی، بالا رفتن کراتین کیتاز
- عوارض قلبی - عروقی، آریتمی
- سیمیت کبدی

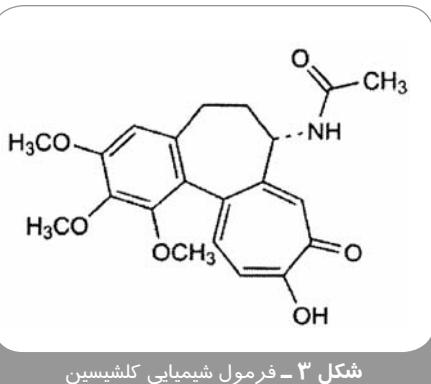
حمله نقرشی در جریان درمان یا Febuxostat قطع مصرف این دارو ضرورتی ندارد اما درمان همزمان نقرس مناسب با هر بیمار، به طور همزمان باید صورت بگیرد.

■ کلشیسین

یک آلکالوئید گیاهی (*Colchicum autumnale*) بدون اثر بر میزان اسید اوریک سرم، موثر در درمان حمله حاد نقرس. این دارو بعلیه شدن کریستال‌های اورات توسط ماکروفازها (عمل فاگوسیتوز) [که می‌تواند با آزادسازی آنزیم‌های لیزوزومی و آزادسازی آنزیم‌های پیش - التهابی ادامه پیدا کند.] را مهار می‌کند. در واقع، با جلوگیری از پلیمریزه شدن توبولین از حضور لکوسیت‌ها در محل انباست کریستال‌های اورات، اثرات ضدالتهابی خود را اعمال یا از اثرات لیزوزومی و تبعات آن جلوگیری می‌نماید.

عمده‌ترین (شایع‌ترین) عوارض جانبی ناشی از کلشیسین به شرح زیر می‌باشد:

- اختلالات گوارشی: اسهال (معولاً شدید)، تهوع



شکل ۳ - فرمول شیمیایی کلشیسین



ناپروکسن که برای درمان نقرس استفاده می‌شوند، فاقد اثرات معنادار بالینی بوده است. از آنجا که هیدروکلروتیازید (HCT) می‌تواند موجب افزایش میزان اسید اوریک پلاسمایی شود. اثر آن با این دارو بررسی شد و مشخص گردید که این افزایش معنی دار نیست و طبیعتاً ضرورتی برای تعدیل دوز HCT و نیز وارفارین وجود ندارد.

تنها نکته‌ای که مورد اشاره قرار گرفته اثر مهاری ضعیف Febuxostat روی ایزوآنژیم CYP2D6 است که حتی در این مورد نیز تاثیر معنی دار بالینی نداشته است.

■ موارد منع مصرف

به دلیل احتمال بالا رفتن غلظت سرمی مصرف این دارو در بیمارانی که در حال دریافت آزاتیوپرین هستند یا مرکاپتوپورین و یا تئوفیلین دریافت می‌کنند، منع شده است. همانند سایر داروها این دارو را باید در افراد حساس به این دارو یا اجزای متشکله آن به کار برد.

■ هشدارها و احتیاطها

هر چند یک رابطه سببی میان مصرف این دارو با انفارکتوس میوکارد و سکته مغزی ثابت نشده است، بیماران باید از جهت عالیم و نشانه‌های MI و Stroke تحت نظر قرار گیرند. در بررسی‌های کنترل شده تصادفی، میزان بالایی از مورد ترمپامبولی در مقایسه با آلوپورینول، با این دارو دیده شد.

توصیه شده که میزان آنزیم‌های کبدی در آغاز درمان و ۲ ماه و ۴ ماه فاصله بعد از آغاز



شکل ۴ - گیاهی که از آن کلشیسین استخراج می‌شود

■ تداخلات دارویی

مهار آنژیم زانتین اکسیداز به وسیله این دارو می‌تواند به افزایش غلظت پلاسمایی داروهایی بیانجامد که توسط همین آنژیم (XO) متabolیزه می‌شوند هر چند بررسی‌های انجام شده بروز چنین مسئله‌ای را تایید نکرده‌اند. داروهای مثل آزاتیوپرین، تئوفیلین و مرکاپتوپورین (6-MP) توسط XO متabolیزه می‌شوند و به صورت بالقوه می‌تواند به سطح سرمی سمی در صورت مصرف همزمان با Febuxostat دست پیدا کنند. به هر حال، سازنده دارو به این تداخل به عنوان یک احتمال برای منع مصرف توامان اشاره کرده است.

Febuxostat با آنزیم‌های CYP450 تداخلی نداشته و نیز با کلشیسین، ایندومتانسین یا

این در موارد محدودی غلظت زانتین در ادرار ممکن است افزایش یابد.

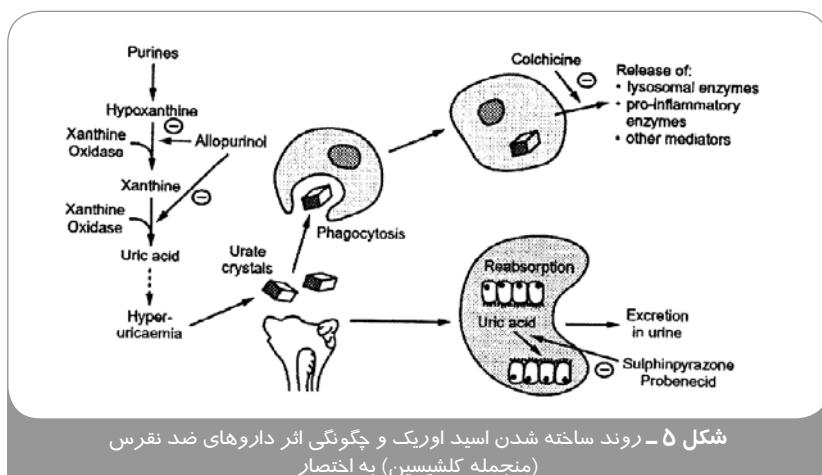
درمان اندازه‌گیری شود (بعد از شروع درمان با LFT). بالا رفتن Febuxostat تحت تاثیر دوز دارو قرار نمی‌گیرد.

■ مقدار مصرف و نحوه تجویز

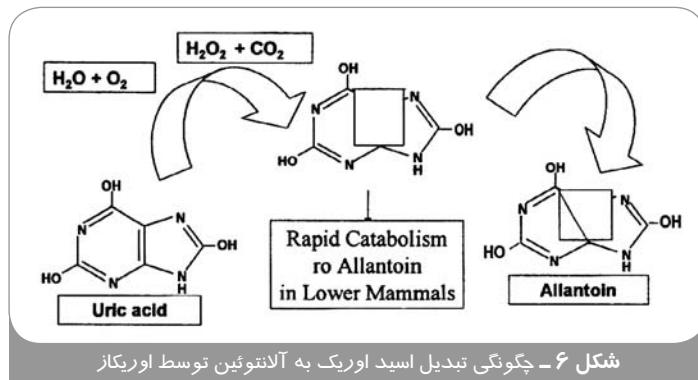
Febuxostat به صورت قرص‌های ۴۰ و ۸۰ میلی‌گرمی عرضه شده است. برای درمان نقرس توصیه می‌شود که دارو با دوز ۴۰ میلی‌گرم به صورت خوراکی و یک بار در روز شروع شود. دو هفته پس از آغاز اگر اسید اوریک سرم به زیر ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر نرسید، دوز دارو را می‌توان تا ۸۰ میلی‌گرم افزایش داد. این دارو را می‌توان با یا بدون غذا مصرف کرد. هر چند رابطه بالینی معنی‌داری در اثرش دیده نشده اما تاخیری جزیی در جذب دارو (حدود یک ساعت) در صورت مصرف

در مورد مصرف این دارو در دوران بارداری مطالعه‌ای انجام نشده، بنابراین دارو در گروه C قرار می‌گیرد. در مادرانی که به نوزادانشان شیر می‌دهند این دارو را باید با احتیاط مصرف کرد، زیرا در موش‌ها نشان داده شده که دارو در شیر ترشح می‌شود. سلامت و کارآیی دارو برای مصرف در افراد ۱۸ ساله و کمتر، ثابت نشده است.

Febuxostat برای بیمارانی که ممکن است در شرایط افزایش تشکیل اورات باشند، توصیه نمی‌شود. هیچ مطالعه‌ای برای بررسی بیماران گرفتار هیپراوریسمی ثانویه انجام نگرفته، با وجود



شکل ۵ - روند ساخته شدن اسید اوریک و چگونگی اثر داروهای ضد نقرس (منجمله کلشیسین) به اختصار



شکل ۶ - چگونگی تبدیل اسید اوریک به آلانتوئین توسط اوریکاز

قادر به استفاده از / یا تحمل آلپورینول نیستند
فراهرم آورده است.

همزمان آن با آنتاسیدهای حاوی منیزیوم و الومینیم
هیدروکساید به وجود می‌آید.

در بیماران سالم‌مند ضرورتی به تنظیم دوز وجود
ندارد. همچنین در مبتلایان به نارسایی خفیف یا
متوسط کلیه یا کبد اما در مبتلایان به نارسایی شدید
کبد یا کلیه، رعایت احتیاط توصیه شده است.

■ سندرم لیزتمور (Tumor lysis syndrome) و هیپراوریسمی

در مواردی انجام شیمی درمانی برای انهدام سلول‌های سرطانی به تخریب سلول‌های سرطانی و نیز سالم بدن فرد انجامیده حاصل این تخریب گسترده سلولی، آزاد شدن پورین از سلول‌های تخریب شده خواهد بود. حاصل این تولید انبوه پورین بروز هیپراوریسمی است (۱۰-۱۵mg/dl) که با خستگی، تهوع، استفراغ حضور کریستال‌های اورات در ادرار، هماچوری و در موارد جدی تر نارسا شدن کلیه همراه خواهد بود. قیایی کردن ادرار و نیز افزایش حجم ادرار در این موارد می‌تواند سودمند باشد. علاوه بر آن، از آلپورینول (قبل از شیمی درمانی) می‌توان به عنوان پیشگیری بهره گرفت اما در کودکان استفاده از

■ قیمت داروی Febuxostat (Uloric)

قیمت عمده فروشی این دارو در Red Book (چاپ ۲۰۰۹) و در جعبه‌های ۳۰ عددی ۱۶۲ دلار ذکر شده است.

■ جمع‌بندی

Febuxostat اولین داروی تایید شده و وارد بازار شده درمان نقرس است که طی چهل سال وارد بازار شده است. عرضه این دارو گزینه‌ای برای درمان هیپراوریسمی و درمان نقرس بیمارانی که

یا راسبوریکاز خاصیت ایمونوژنیک داشته و نیمه عمری حدود ۲۴ ساعت دارد، در حالی که نوع PEG آن یا حاوی رشته‌های متعددی از PEG می‌باشد، خیلی کمتر ایمونوژنیک بوده و نیمه عمری طولانی تر دارد.

منابع

1. Becker MA. Febuxostat compared with allopurinol in patient with hyperuricemia and gout N Eng J Med 2005; 35: 2450-2461.
2. Avena-Woods C and Hiles O. Febuxostat (Uloric), A new treatment option for Gout. Pharmaceut Ther 2010; 35(2): 82-85.
3. Mancano MA. New Drugs of 2009 Pharmacy times March 2010. www.pharmacytimes.com/march2010.

آلپورینول همواره قابل انجام نخواهد بود. در بدن پستانداران کوچک و نیز پاره‌ای از جانوران آنزیمی وجود دارد به نام اوریکاز یا Uric Acid Oxidase که موجب کاتالیز اسید اوریک نسبتاً غیر محلول به ماده‌ای به شدت محلول به نام آلانتوئین می‌گردد (شکل ۶).

با شناسایی ژن مسؤول ساخت اوریکاز و بهره‌گیری از فناوری بازترکبی، ساخت r-uricase با نام Rasburicase امکان‌پذیر گردید. لذا اینک برای مقابله با هیبر او ریسمی ناشی از لیز تومور از داروی اخیر می‌توان بهره گرفت. این داروی چهار جزی (تترامر) به دو صورت Non-PEGylated و نیز PEGylated یا ترکیب شده با پلی‌اتیلن گلیکول (PEG) در دسترس است. نوع PEG

