



دانستنی‌هایی درباره نقرس و درمان آن

مقایسه آلوپورینول و فبوسوستات

دکتر مرتضی ثمینی

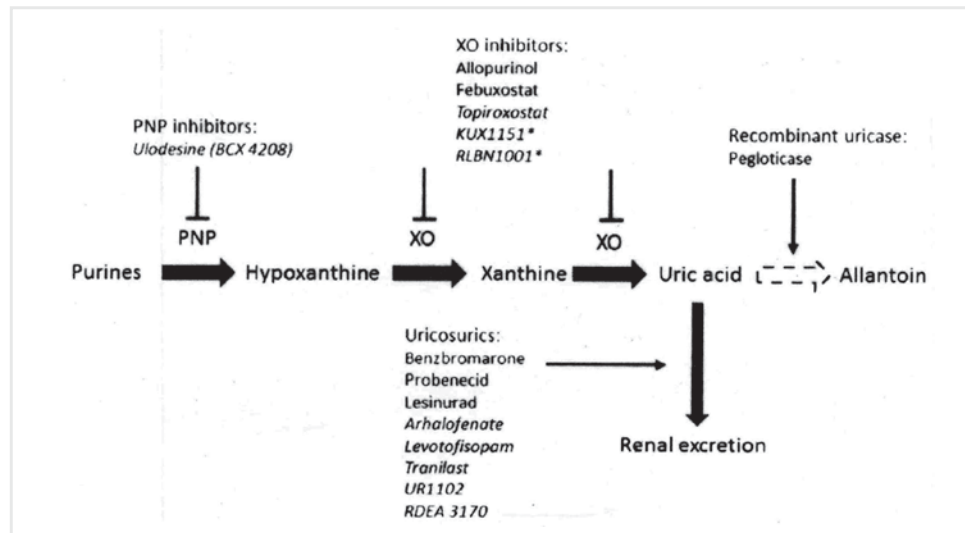
استاد فارماکولوژی

۲ - ناهنجاری بیوشیمیایی اصلی برای ایجاد نقرس، hyperuricemia است که به معنی افزایش اسیداوریک خون تا حد ۶/۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا بالاتر می‌باشد. این افزایش می‌تواند مربوط به تولید زیاد (overproduction) یا دفع کم (under excretion) اسیداوریک باشد که دفع کم عامل مسبب در ۹۰ درصد بیماران مبتلا به نقرس است. خطر ایجاد نقرس مرتبط با میزان افزایش اسیداوریک خون است ولی با توجه به میزان شیوع hyperuricemia در آمریکا (۲۱ درصد) و مقایسه آن با میزان شیوع نقرس (۳/۹ درصد)، معلوم شده که افزایش اسیداوریک خون

۱ - نقرس (Gout) شایع‌ترین نوع آرتریت التهابی (Inflammatory arthritis) در بزرگسالان آمریکایی است به طوری که در این کشور ۸/۳ میلیون نفر از نقرس رنج می‌برند (۳/۹ درصد) که این میزان به مراتب بیشتر از آرتریت روماتوئید (rheumatoid arthritis) می‌باشد که میزان شیوع آن در آمریکایی‌های بزرگسال فقط ۱ درصد است. نقرس توانایی بیمار را کاهش و نیاز او به مراقبت را افزایش می‌دهد. کنترل ناکافی نقرس می‌تواند منجر به بستری شدن‌های مکرر بیمار در بیمارستان شود. نقرس می‌تواند همراه با افزایش عارضه‌های قلبی - عروقی باشد.

عامل کافی برای ایجاد نقرس نمی‌باشد.
۳- درمان مناسب نقرس شامل استفاده از داروهای پایین‌آورنده اسیداوریک خون (مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز و داروهای افزایش‌دهنده دفع اسیداوریک) برای رسیدن به غلظت اسیداوریک کمتر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و درمان با داروهای ضدالتهاب برای پیشگیری از تشدید درد نقرس (acute flare) و نیز برای درمان آرتریت نقرسی می‌باشد. غلظت کمتر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در درمان نقرس اصطلاحاً target level نامیده می‌شود. شکل (۱) نشان‌دهنده مسیر تولید و دفع اسیداوریک و محل

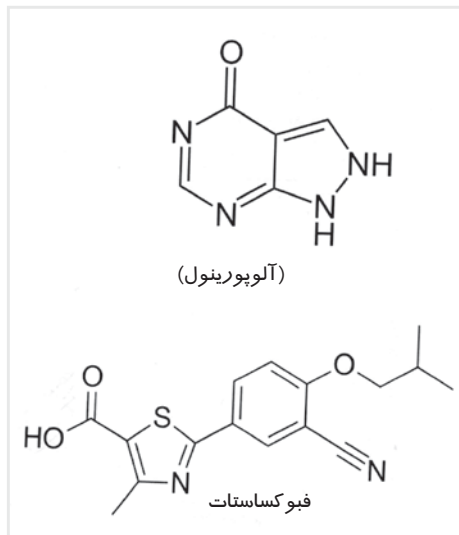
اثر داروهای پایین‌آورنده اسیداوریک خون را نشان می‌دهد. داروهای پایین‌آورنده اسیداوریک خون اساس کنترل مزمن نقرس هستند.
۴- تشدید حملات نقرس پس از آغاز درمان با داروهای پایین‌آورنده اسیداوریک خون یک پدیده عادی است که مربوط به کاهش غلظت اسیداوریک در خون است که باعث به حرکت درآمدن کریستال‌های اورات از بافت‌هایی می‌شود که در آنجا رسوب کرده‌اند. مصرف هم‌زمان یک NSAID یا کلشی‌سین از این تشدید حملات جلوگیری می‌کند.
۵- درمان انتخاب اول و انتخاب دوم برای



شکل ۱- مسیر تولید و دفع اسیداوریک و محل اثر داروهای پایین‌آورنده اسیداوریک خون. داروهای با حروف ایتالیک داروهایی هستند که تحت بررسی بوده و هنوز برای درمان تأیید نشده‌اند. فلش‌ها با خطوط منقطع نشان‌دهنده فقدان آن مرحله در انسان است (به‌علت نبود آنزیم یوریکاز در انسان).
PNP: پورین نوکلئوزید فسفریلاز
XO: گزانتین اکسیداز

پرمصرف‌ترین داروی پایین‌آورنده اسیداوریک خون است. فبوکسوستات داروی جدیدتر و مؤثرتر بوده و غلظت هدف اورات را سریع‌تر از آلپورینول ایجاد می‌کند. این دارو برای بیماران سودمند است که نیاز به پیشگیری نقرس دارند ولی قادر به مصرف آلپورینول نمی‌باشند. نشان داده شده که فبوکسوستات غلظت اسیداوریک را مؤثرتر از آلپورینول کاهش داده و توسط بیماران خوب تحمل می‌شود.

از لحاظ ساختاری آلپورینول آنالوگ طبیعی پورینی به نام هیپوگزانتین است ولی فبوکسوستات یک مشتق تiazول می‌باشد (شکل ۲) که با اتصال به جایگاه فعال گزانتین اکسیداز باعث بلاک شدن این آنزیم می‌شود.



شکل ۲ - ساختار شیمیایی آلپورینول (مهارکننده پورینی گزانتین اکسیداز) و فبوکسوستات (مهارکننده غیرپورینی گزانتین اکسیداز)

نقرس: بنا بر پیشنهاد کالج روماتولوژی آمریکا در سال ۲۰۱۲، در صورتی که تشخیص نقرس با توجه به وجود دو یا چند حمله حاد در سال، وجود رسوب اورات در مفاصل (توفوس)، وجود بیماری مزمن کلیوی یا وجود سنگ‌های کلیوی مسجل باشد درمان با داروهای پایین‌آورنده اسیداوریک توصیه می‌شود. هدف درمان، رسیدن به غلظت خونی ۶ میلی‌گرم اسیداوریک در دسی‌لیتر (انجمن روماتولوژی آمریکا) و ۵ میلی‌گرم اسیداوریک در دسی‌لیتر (کالج روماتولوژی بریتانیا) می‌باشد.

در حال حاضر درمان با مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز انتخاب اول است و بین این داروها عموماً آلپورینول انتخاب اول می‌باشد ولی کالج روماتولوژی آمریکا مصرف آلپورینول و فبوکسوستات به جای هم دیگر را پیشنهاد می‌کند. داروهای افزایش‌دهنده دفع اسیداوریک (Uricosurics) انتخاب دوم یا داروهای علی‌البدل هستند و اخیراً پیشنهاد شده که در مواردی که منوترابی مؤثر نباشد داروهای مهارکننده گزانتین اکسیداز همراه با داروهای افزایش‌دهنده دفع اسیداوریک مصرف شوند.

اثر سودمند این داروها در hyperuricemia بدون علامت، هنوز قطعی نیست ولی منابع علمی ذیصلاح در ژاپن، این داروها را برای بیماران بدون علائم نقرس ولی با غلظت اسیداوریک بالای ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر توصیه می‌کنند (به علت احتمال افزایش خطر پیدایش نقرس و عوارضی مثل بیماری مزمن کلیوی).

۶- مهارکننده‌های گزانتین اکسیداز: آلپورینول و فبوکسوستات دو داروی این گروه هستند که اولی،

۷- آلپورینول به خاطر کارایی خوب، در دسترس بودن و قیمت ارزان هنوز داروی انتخاب اول به عنوان پایین آورنده اورات می باشد. فبوکسوستات بسیار گران تر از آلپورینول بوده و دسترسی به آن نیز به سهولت آلپورینول نمی باشد. در حال حاضر، قیمت فبوکسوستات بزرگترین محدودیت در مصرف آن است. دوز شروع با آلپورینول ۱۰۰ میلی گرم در روز است که هر ۲ تا ۴ هفته می تواند افزایش یابد تا غلظت هدف برای اسیداوریک خون ایجاد شود. دوزهای ۸۰۰ تا ۹۰۰ میلی گرم در روز به ترتیب در آمریکا و اروپا تأیید شده اند. بنا به دلایل مختلف مثل عدم دسترسی به مانیتور کردن آن در خون و انتخاب دوزهای ناکافی، با مصرف این دارو همیشه غلظت هدف اسیداوریک ایجاد نمی شود.

۸- اثرات جانبی آلپورینول شامل عوارض گوارشی (تهوع، درد معده، کاهش اشتها)، عوارضی مثل ایجاد بثورات پوستی، سیندرم استیونس - جانسون و سیندرم حساسیت به آلپورینول (AHS) می باشند. AHS یک اثر جانبی نادری است که میزان مرگومیر با آن به ۲۷ درصد می رسد. این اثر جانبی در تایلندی های با ریشه چینی یک عارضه عادی است. امروزه ثابت شده که AHS بیشتر بستگی به دوز آغازی (starting-dose) دارد تا به دوز نگهدارنده (maintenance dose).

۹- فبوکسوستات (Febuxostat): یک مهارکننده گزانتین اکسیداز غیرپورینی است که از طریق بلاک کردن تبدیل هیپوگزانتین به گزانتین و گزانتین به اسیداوریک، غلظت اسیداوریک خون را کاهش می دهد. فبوکسوستات از راه خوراکی به سرعت جذب می شود. حداکثر غلظت پلاسمایی

۱۰- تداخل اثر فبوکسوستات با داروهای دیگر: مصرف همزمان فبوکسوستات و مرکاپتوپورین یا آزاتیوپورین توصیه نمی شود زیرا فبوکسوستات باعث افزایش غلظت خونی این داروها می شود. این دو دارو مهارکننده گزانتین اکسیداز هستند. فبوکسوستات می تواند غلظت خونی تیوفیلین را

بودن غلظت اورات در ادرار، مصرف این داروها ممنوع است. بنزبرومارون و پروبنسید (شکل ۱ و ۳) دو داروی اصلی موجود در این گروه هستند. پروبنسید از طریق مهار ترانسپورترهای $URAT_1$ و $GLUT_9$ عمل می‌کند. مصرف توام آن با آلپورینول در تعداد بیشتری از بیماران ایجاد غلظت ۵ میلی‌گرم اسیداوریک در دسی‌لیتر می‌کند. دوز پروبنسید ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی‌گرم در روز است. پروبنسید برای مواردی که آلپورینول تحمل نمی‌شود یا با منوترابی به غلظت هدف اسیداوریک نمی‌رسند همراه با مهارکننده‌های گزانتین‌اکسیداز مصرف می‌شود. به علت ایجاد تداخل اثرهای مختلف با داروهایی مثل NSAIDs، بتا - لاکتام‌ها و هپارین مصرف این دارو محدود می‌باشد.

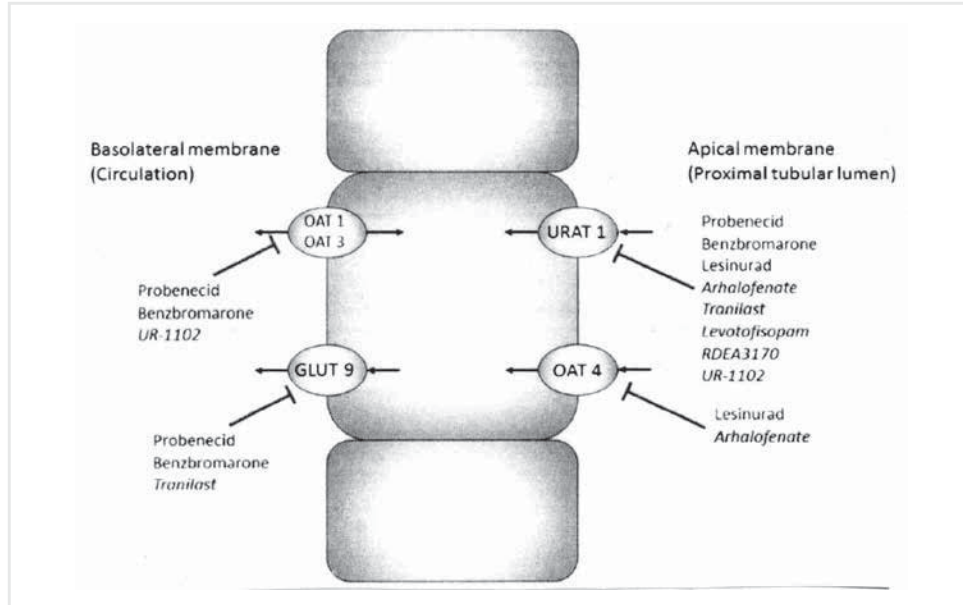
۱۳ - یوریکازها: یوریکاز آنزیم مسؤوّل تجزیه شدن اورات به آلانتوئین است که در آب ده برابر محلول‌تر از اورات می‌باشد (شکل ۱). انسان بر عکس پستانداران دیگر، فاقد این آنزیم است. امروزه با تهیه یوریکاز نوترکیب امکان تبدیل اسیداوریک را به آلانتوئین وجود دارد. این دارو به علت قیمت خیلی بالا و اثرات جانبی برای مصرف در بریتانیا تأیید نشده است. مطالعات بالینی نشان داده که انفوزیون PEG-Uricase با دوز ۸ میلی‌گرم هر ۲ تا ۴ هفته اولاً باعث کاهش غلظت اسیداوریک به پایین‌تر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر شده و ثانیاً باعث حل شدن توفوس‌ها (رسوب اورات در مفاصل) شده و مانع به وجود آمدن توفوس‌های جدید یا بزرگ شدن توفوس‌های موجود می‌شود. طول دوره درمان با این فرآورده حدود ۱۲ هفته است.

افزایش دهد و لذا در صورت مصرف توام این دو دارو باید غلظت خونی تئوفیلین مانیتور شود.

۱۱ - اثرات جانبی فبوکسوستات: عادی‌ترین اثرات جانبی فبوکسوستات شامل ایجاد ناهنجاری‌های عمل کرد کبد، اسهال، تهوع، سردرد و بشورات پوستی هستند. اثرات جانبی گوارشی بیشتر در بیمارانی ایجاد می‌شود که به‌طور هم‌زمان کلشی‌سین نیز دریافت می‌کنند. فبوکسوستات برای بیماران مبتلا به بیماری ایسکمیک قلبی و نارسایی احتقانی قلب توصیه نمی‌شود زیرا سالم بودن آن در سیستم قلب و عروق مورد سؤال می‌باشد. با این که در گروه بیماران درمان شده با فبوکسوستات حوادث قلبی - عروقی بیشتر از گروه بیماران درمان شده با آلپورینول گزارش شده ولی این یافته از لحاظ اماری معنی‌دار نبوده و هیچ‌گونه ارتباط علتی به اثبات نرسیده است. ناهنجاری در تست‌های فانکشن کبدی و تیروئید بیماران تحت درمان با فبوکسوستات مشاهده شده و به این جهت توصیه شده که این پارمترها در آغاز درمان و در حین درمان به‌طور پریودیک اندازه‌گیری شوند.

۱۲ - داروهای افزایش‌دهنده دفع اسیداوریک از ادرار: یوریکوزوریک‌ها گروه دیگری از داروها هستند که از طریق افزایش دفع اورات از ادرار، غلظت آن را در خون کاهش می‌دهند (شکل ۱). این داروها اثر خود را از طریق مهار انتخابی ترانسپورترهای آنیون‌های آلی (OATs) موجود در سلول‌های قسمت پروکسیمال لوله‌های ادراری ایجاد می‌کنند (شکل ۳).

با همه یوریکوزوریک‌ها خطر رسوب سنگ‌های اورات وجود دارد و به این جهت در صورت بالا



شکل ۳ - renal anion transporters در باز جذب اورات در لوله پروکسیمال و محل‌های اثر داروهای موجود و جدید. داروهای با حروف ایتالیک داروهایی هستند که هنوز در حال بررسی بوده و برای مصرف تأیید نشده‌اند.
OAT1, OAT3 and OAT4 are Organic Anion Transporters
GLUT: Glucose Transporter
URAT: Urate Transporter

برای درمان نقرس نیستند و با توجه به نقش احتمالی هیپریوریسمی و نقرس در بیماری‌های قلب و عروق، امروزه داروهای جدیدتر در حال بررسی هستند که اغلب آن‌ها مثل **لژی‌نوراد (Le-sinurad)** که اخیراً توسط FDA آمریکا تأیید شده داروهای یوریکوزوریک هستند که از طریق مهار کردن ترانسپورترهای کلیوی اورات عمل می‌کنند (شکل ۱ و ۳). این دارو با دوز ۲۰۰ میلی‌گرم برای کنترل هیپریوریسمی در نقرس مزمن مصرف می‌شود. **آر‌هالوفنات (Arhalofenate)** ضمن مهار URAT1 و OAT4 (شکل ۳) با ایجاد اثر دیگر یعنی کاهش دادن IL-1 β اثر سودمند مازادی در کاهش

۱۴ - عوارض جانبی PEG-Uricase: با توجه به این که این دارو، غلظت اورات را خیلی سریع کاهش می‌دهد می‌تواند حتی در بیمارانی که درمان پروفیلاکتیک دریافت می‌کنند باعث acute flares متعدد شود. واکنش‌های انفوزیون مثل ایجاد ناراحتی در سینه، فلاشینگ و دیسپنه ایجاد می‌شوند. این واکنش‌ها بیشتر در بیمارانی ایجاد می‌شوند که مقادیر بالایی از آنتی‌بادی‌های antipeg-uricase تولید کنند. تولید این آنتی‌بادی‌ها اثر سودمند دارو را نیز کاهش می‌دهد.
۱۵ - درمان‌های جدید در حال بررسی: با توجه به این که داروهای موجود به اندازه کافی مطلوب

منابع

1. Khosravan R. Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Safety of febuxostat, a non-purine selective inhibitor of xanthine oxidase, in a dose escalation study in healthy subjects. Clin pharmacokinet. 2006; 45(8): 821 - 841.
2. Mercer S. Febuxostat. Clinical pharmacist. 2010.
3. Sattui SE. Treatment of hyperuricemia in gout: Current therapeutic options, latest developments and clinical implications. Therapeutic advances in musculoskeletal disease. 2016; 8(4): 145 - 159.
4. Singh JA. Comparative effectiveness of urate lowering with febuxostat versus allopurinol in gout: Analyses from large US managed care cohort. Arthritis Res ther. 2015; 17(1): 120 - 147.
5. Uloric (febuxostat) manufacturers leaflet. 1 - 26.

gout flares دارد. **ترانی لاست (Tranilast)** از طریق مهار ترانسپورترهای GLUT9 و URAT1 باعث افزایش دفع اورات از ادرار و کاهش غلظت اورات در خون می‌شود. مهارکننده‌های جدید گزانتین اکسیداز مثل **تویی روکسوستات (Topiroxostat)** در حال بررسی است که اثرش با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم در روز قابل مقایسه با اثر ۲۰۰ میلی‌گرم در روز آلپورینول می‌باشد. **یولودیژین (Uloidesine)** داروی جدید و انحصاری است که از طریق مهار PNP (پورین نوکلئوزید فسفریلاز) عمل می‌کند که این آنزیم در یک مرحله جلوتر از گزانتین اکسیداز در مسیر تولید اورات عمل می‌کند (شکل ۱).