

# دانستنی‌هایی درباره نقرس و درمان آن

## مقایسه آلپورینول و فبوکسوستات

دکتر مرتضی تمیزی

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 آرتربیت 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 آرتربیت 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.

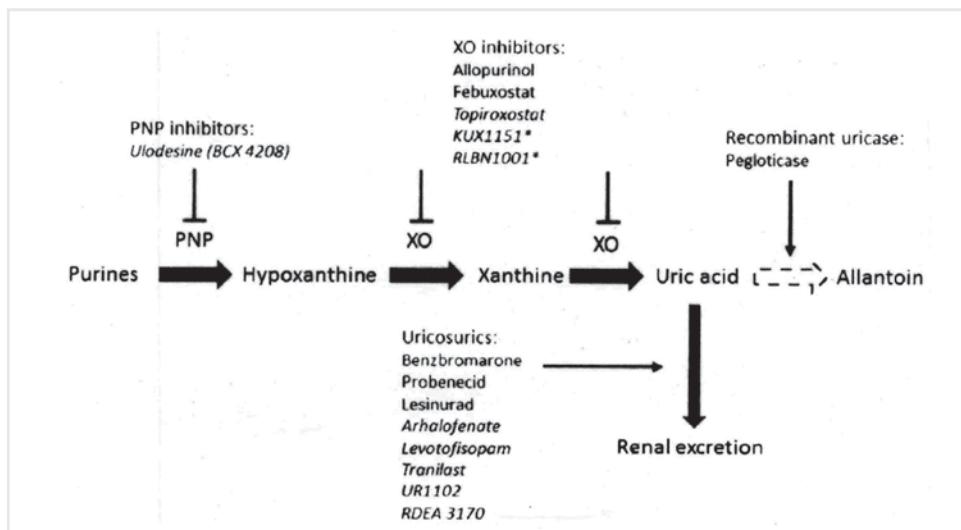
اثر داروهای پایین آورنده اسیداوریک خون را نشان می‌دهد. داروهای پایین آورنده اسیداوریک خون اساس کنترل مزمن نقرس هستند.

۴ - تشدید حملات نقرس پس از آغاز درمان با داروهای پایین آورنده 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 آن جا رسوب کرده‌اند. مصرف هم‌زمان یک NSAID یا کلشی‌سین از این تشدید حملات جلوگیری می‌کند.

۵ - درمان انتخاب اول و انتخاب دوم برای

عامل کافی برای ایجاد نقرس نمی‌باشد.

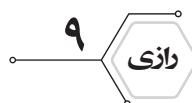
۳- درمان مناسب نقرس شامل استفاده از داروهای پایین آورنده اسیداوریک خون (مهارکننده‌های گراناتین اکسیداز و داروهای افزایش‌دهنده دفع اسیداوریک) برای رسیدن به غلظت اسیداوریک کمتر از ۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر و درمان با داروهای ضدالتهاب برای پیشگیری از تشدید درد نقرس (acute flare) و نیز برای درمان آرتیت نقرسی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



شکل ۱ - مسیر تولید و دفع اسیداوریک و محل اثر داروهای پایین آورنده 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 (به علت نبود آنزیم یوریکاز در انسان).

PNP: پورین نوکلئوزید فسفوریلаз

XO: گراناتین اکسیداز



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

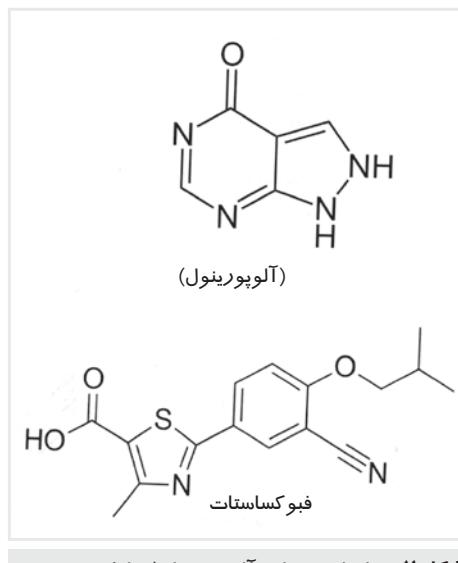
از لحاظ ساختاری آلوپورینول آنالوگ طبیعی پورینی به نام هیپوگزانتین است ولی فبوکسوستات یک مشتق تیازول می‌باشد (شکل ۲) که با اتصال به جایگاه فعال گزانتین اکسیداز باعث بلاک شدن این آنزیم می‌شود.

نقرس: بنابر 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 مزمم 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 (انجمان 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 داروهای عموماً آلوپورینول انتخاب اول می‌باشد ولی کالج روماتولوژی آمریکا مصرف آلوپورینول 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 منoterapی 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 عالیم نقرس ولی با غلظت اسیداوریک بالای ۸ میلی‌گرم در دسی‌لیتر توصیه می‌کنند (به علت احتمال افزایش خطر پیدایش نقرس و عوارضی مثل بیماری مزمم کلیوی).

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



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



( $C_{\max}$ ) آن در عرض ۱ تا  $1/5$  ساعت ایجاد می‌شود. مصرف همزمان یک ضداسید حاوی هیدروکسیدهای منیزیم یا آلومینیم باعث به تأخیر افتادن جذب فبوکسوسنات شده و باعث کاهش  $31$  درصدی  $C_{\max}$  می‌شود. میزان اتصال این دارو به پروتئین خون (**آلبومین**)  $99/2$  درصد و حجم توزیع و نیمه عمر حذف آن به ترتیب  $40$  لیتر و  $5$  تا  $6$  ساعت می‌باشند. فبوکسوسنات از طریق اکسیداسیون توسط سیستم سیتوکرم P450 و کانجوگه شدن متابولیزه می‌شود و متابولیت‌های آن به همراه  $3$  درصد داروی دست نخورده از طریق صفرا و کلیه دفع می‌شوند.

دوز توصیه شده برای شروع درمان با فبوکسوسنات  $40$  میلی‌گرم از راه خوارکی یک بار در روز است. این دارو می‌تواند همراه غذا یا با معده خالی مصرف شود. در صورتی که پس از  $2$  تا  $4$  هفته، غلظت اسیداوریک خون به غلظت هدف (کمتر از  $6$  میلی‌گرم در دسی‌لیتر) پایین نیاید دوز آن را می‌توان به  $80$  تا  $120$  میلی‌گرم در روز افزایش داد. در بیماران مبتلا به نارسایی کلیوی خفیف تا متوسط یا در افراد مسن نیازی به تعديل دوز فبوکسوسنات نمی‌باشد.

دوز توصیه شده برای بیماران مبتلا به نارسایی کبدی خفیف روزانه حداقل  $80$  میلی‌گرم است.

#### **۱۰ - تداخل اثر فبوکسوسنات با داروهای دیگر:**

مصرف همزمان فبوکسوسنات و مرکاپتوپورین یا آزاتیوپرین توصیه نمی‌شود زیرا فبوکسوسنات باعث افزایش غلظت خونی این داروها می‌شود. این دو دارو مهارکننده گزانتین اسیداوریک هستند.

فبوکسوسنات می‌تواند غلظت خونی تئوفیلین را

**۷ - آلوپورینول** به خاطر کارآیی خوب، در دسترس بودن و قیمت ارزان هنوز داروی انتخاب اول به عنوان پایین‌آورنده اورات می‌باشد. فبوکسوسنات بسیار گران‌تر از آلوپورینول بوده و دسترسی به آن نیز به سهولت آلوپورینول نمی‌باشد. در حال حاضر، قیمت فبوکسوسنات بزرگ‌ترین محدودیت در مصرف آن است. دوز شروع با آلوپورینول  $100$  میلی‌گرم در روز است که هر  $2$  تا  $4$  هفته می‌تواند افزایش یابد تا غلظت هدف برای اسیداوریک خون ایجاد شود. دوزهای  $800$  تا  $900$  میلی‌گرم در روز به ترتیب در آمریکا و اروپا تأیید شده‌اند. 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 نمی‌شود.

**۸ - اثرات جانبی آلوپورینول** شامل عوارض گوارشی (تهوع، درد معده، کاهش اشتها)، عوارضی مثل ایجاد بثورات پوستی، سیندرم استیونس - جانسون و سیندرم حساسیت به آلوپورینول (AHS) می‌باشند. AHS یک اثر جانی نادری است که میزان مرگ‌ومیر با آن به  $27$  درصد می‌رسد. این اثر جانبی در تایلندی‌های 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 - فبوکسوسنات (Febuxostat):** یک مهارکننده گزانتین اسیداز غیرپورینی است که از طریق بلاک کردن تبدیل هیپوگزانتین به گزانتین و گزانتین به اسیداوریک، غلظت اسیداوریک خون را کاهش می‌دهد. فبوکسوسنات از راه خوارکی به سرعت جذب می‌شود. حداقل غلظت پلاسمایی

بودن غلظت اورات در ادرار، مصرف این داروها منوع است، بنزبرومارون و پروبنسید (شکل ۱ و ۳) داروی اصلی موجود در این گروه هستند. پروبنسید از طریق مهار ترانسپورترهای URAT و GLUT<sub>5</sub> 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 منoterapی به غلظت هدف اسیداوریک نمی‌رسد همراه با مهار کننده‌های گزانتین اسیداز مصرف می‌شود. به علت ایجاد تداخل اثرهای مختلف با داروهایی مثل NSAIDs، بتا - لاکتامها و هپارین مصرف این دارو محدود می‌باشد.

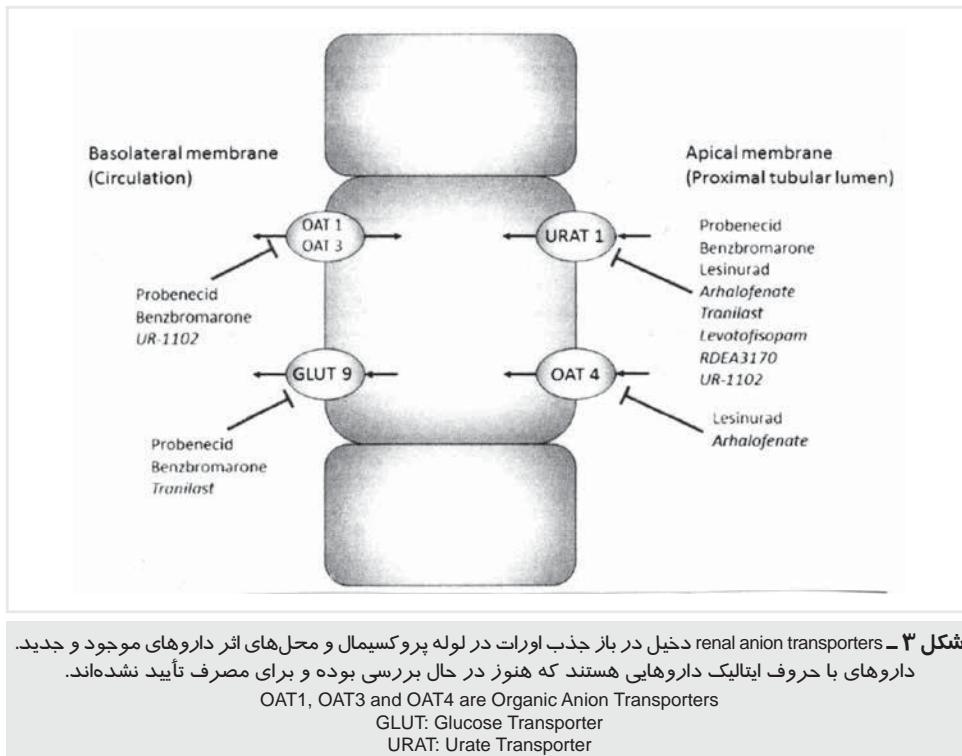
۱۳ - یوریکازها: یوریکاز آنزیم مسؤول تجزیه شدن اورات به آلانتوئین است که در آب ده برابر محلول تر از اورات می‌باشد (شکل ۱). انسان بر عکس پستانداران دیگر، فاقد این آنزیم است. امروزه با تهیه یوریکاز نوترکیب امکان تبدیل اسیداوریک را به آلانتوئین وجود دارد. این دارو به علت قیمت خیلی بالا و اثرات جانبی برای مصرف در بریتانیا تأیید نشده است. مطالعات بالینی نشان داده که انفوژیون PEG-Uricase با دوز ۸ میلی‌گرم هر ۲ تا ۴ هفته اولاً باعث کاهش غلظت اسیداوریک به پایین تر 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 فبوکسوات: عادی ترین اثرات جانبی فبوکسوات شامل ایجاد ناهنجاری‌های عمل کرد کبد، اسهال، تهوع، سردرد و بثورات پوستی هستند. اثرات جانبی گواراشی بیشتر در بیمارانی ایجاد می‌شود که به طور همزمان کلشی‌سین نیز دریافت می‌کنند. فبوکسوات 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 فبوکسوات 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 فبوکسوات مشاهده شده و به این جهت توصیه شده که این پارمترها در آغاز درمان و در حین درمان به طور پریودیک اندازه‌گیری شوند.

۱۲ - داروهای افزایش دهنده 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 دخیل 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 لزی‌نوراد (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. آر HALOFENATE (Arhalofenate) OAT4 و URAT1 (شکل ۳) با ایجاد اثر دیگر یعنی کاهش دادن  $\beta$ -L-1 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 مقداری بالایی از آنتی‌بادی‌های ایجاد می‌شوند. آنتی‌بادی‌ها اثر سودمند دارو را نیز کاهش می‌دهند. 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.

دارد. توانی‌لاست (Tranilast) از gout flares طریق مهار ترانسپورترهای GLUT9 و URAT1 باعث افزایش دفع اورات از ادرار و کاهش غلظت اورات در خون می‌شود. مهارکننده‌های جدید گزانتین اکسیداز مثل توپی‌روکسوستات (Topiroxostat) در حال بررسی است که اثرش با دوز ۱۲۰ میلی‌گرم در روز قبل مقایسه با اثر ۲۰۰ میلی‌گرم در روز آلوپورینول می‌باشد. یولودیزین (Ulodesine) داروی جدید و انحصاری است که از طریق مهار PNP (پورین نوکلئوزیدفسفریلаз) عمل می‌کند که این آنزیم در یک مرحله جلوتر از گزانتین اکسیداز در مسیر تولید اورات عمل می‌کند (شکل ۱).

