

نقرس

و

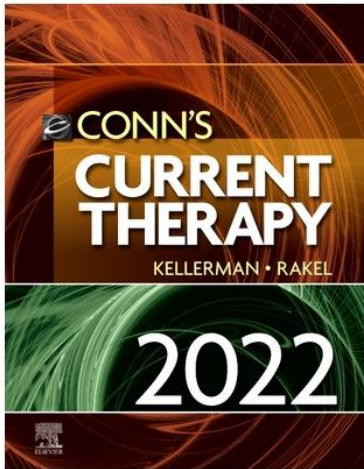
زیادی اسید اوریک خون

درمان به روش

Saima Chohan

Gout and Hyperuricemia

از کتاب



ترجمه

دکتر البرز هدایتی أمامی

متخصص داخلی

دکتر محمدحسن هدایتی أمامی

متخصص داخلی - غدد

بهمن ۱۴۰۰

## فهرست

۳	تشخیص کنونی
۳	درمان کنونی
۴	اپیدمیولوژی
۵	پاتوفیزیولوژی و عوامل خطر
۵	هیپراوریسمی
۶	تشخیص
۱۰	چه موقع و در چه کسانی درمان جایز است؟
۱۲	درمان
۱۲	نقرس حاد
۱۶	نقرس بین حمله ها
۱۷	پائین آوردن درازمدت سطح اورات سرم
۲۰	اوریکوزوریکها
۲۲	مهارکننده های اکسیداز گزانتین
۲۴	پگلوTIKAZ
۲۵	درمان های تازه در چشم انداز آینده
۲۶	برای مطالعه بیشتر

## تشخیص کنونی

- نقرس شایع ترین آرتریت التهابی مردان است؛ شیوع آن رو به افزایش است.
- برای تشخیص قطعی، مشاهده بلورهای مونوسدیم اورات در مایع مفصلی یا در توفوس، ضروری است.
- آرتریت نقرسی اغلب مفاصل پا را گرفتار می کند.
- آرتریت چرکی، آرتریت روماتوئید، و بیماری پیروفسفات کلسیم (نقرس کاذب) گاه به صورت نقرس خودنمائی می کنند و اول باید این سه را رد کرد.

## درمان کنونی

- هدف های درمان موفقیت آمیز عبارتند از خاتمه دادن به حمله حاد نقرس، جلوگیری از تکرار حمله ها، و اتخاذ برنامه درمانی درازمدت برای احتراز از پیدایش آرتریت مزمن.
- در موارد زیر درمان درازمدت نقرس ضروری است: حمله های مکرر، آرتریت مکرر، و سنگ کلیه.
- با تجویز داروهای پائین آورنده اورات های سرم، سطح آن را باید کمتر از  $6/0$  میلی گرم در دسی لیتر نگه داشت.
- درمان غیردارویی عبارتست از تغییر شیوه زندگی و پرهیز از مصرف غذاهای معین.
- ستون اصلی درمان پائین آورنده سطح اورات سرم، همان مهارکننده اکسیداز گزانتین است.

## اپیدمیولوژی

نقرس یا بیماری رسوب بلورهای مونوسدیم اورات شایع ترین آرتریت التهابی مردان است؛ شیوع آن در زنان یائسه هم روبه افزایش است. مرضی است مزمن، در آمریکا بیش از ۵ میلیون نفر دچار آن هستند. هم میزان شیوع و هم میزان بروز آن، مخصوصا در افراد مسن تر از ۶۵ سال، روبه افزایش است. نقرس اغلب به همراه چند بیماری خطرناک دیگر گریبان انسان ها را می گیرد، این بیماری ها عبارتند از زیادی فشار خون، بیماری عروقی قلب، بیماری مزمن کلیه، و همه ارکان سندرم متابولیک. بیش از ۹۰٪ بیماران نقرسی توسط رده اول پزشکان درمان می شوند، لیکن ممکن است تحت نظر پزشکان متخصص رشته های گوناگون هم قرار بگیرند. بنابراین در مورد نقرس و زیادی اورات های خون، همه پزشکان باید در سه زمینه آگاهی های کافی داشته باشند و در درمان نقرس ماهر باشند:

- عوامل خطر بروز نقرس را مشخص کنند،
- درمان های مناسب را بشناسند و
- بتوانند برای هر فرد درمان مناسبی انتخاب کنند.

## پاتوفیزیولوژی و عوامل خطر

در انسان، اسید اوریک محصول نهائی متابولیسم پورین است. وقتی غلظت اسید اوریک از  $6/8$  میلی گرم در دسی لیتر فراتر برود، از حد اشباع افزونتر می شود و دیگر در خون قابل حل نیست، به صورت بلور در می آید و در جاهای مختلف رسوب می کند. در همه کسانی که دچار نقرس می شوند، غلظت اورات های سرم از این حد بیشتر شده است، منتها در هنگامی که بیمار دچار حمله حاد نقرس است، ممکن است سطح اورات های سرم از این مقدار کمتر باشد؛ به عبارت دیگر در دروان حمله ممکن است بیمار دچار هیپراوریسمی نباشد. وقتی اورات های خون زیاد می شود، فرد را مستعد ساختن بلورهای اورات می کند، این بلورهای رسوب می کنند و باعث بروز واکنش های التهابی می شوند؛ علائم بیمار هم ناشی از همین واکنش های التهابی است. بنابراین هدف درمان نقرس باید آن باشد که سطح اورات های سرم را به سطحی پائین تر از حد اشباع برسانند و در همین حد، معمولاً کمتر از  $6$  میلی گرم در دسی لیتر، نگه دارند.

## هیپراوریسمی

چند عامل خطر سطح اورات های خون را زیاد می کنند؛ این عامل ها عبارتند از چاقی، زیادی فشار خون، زیادی چربی های

خون، مقاومت نسبت به انسولین، نارسائی کلیه، و مصرف دیورتیک‌ها. خوردن بعضی از غذاها هم خطر بروز نقرس را زیاد می‌کند.

در چندین مطالعه، روی چندین مجموعه بزرگ از بیماران، معلوم شده بین زیادی فشار خون، بیماری عروقی قلب، بیماری عروق محیطی، بیماری مزمن کلیه، دیابت شیرین و هیپراوریسمی ارتباطاتی وجود دارد. در کودکان و جوانان نیز وجود ارتباط بین هیپراوریسمی و سندرم متابولیک به اثبات رسیده است.

آیا باید این ارتباطها، ارتباط بین هیپراوریسمی بدون علامت و آن چند بیماری خطرناک، مبنای درمان پیشگیرانه قرار بگیرد؟ ابهامات هنوز وجود دارد. باید منتظر نتایج مطالعات مداخله‌ای ماند که روی افراد دچار هیپراوریسمی بدون علامت و دارای عوامل خطر قلبی - عروقی در دست انجام است؛ از روی نتایج آنها می‌توان در مورد نحوه مداخله درمانی تصمیم گرفت.

### تشخیص

نقرس حاد مشخصاً به صورت درد، قرمزی، و تورم ناگهانی مفصل شروع می‌شود؛ معمولاً تنها یک مفصل گرفتار

است، لیکن ممکن است گاهی چند مفصل با هم یا لااقل به فاصله ای اندک در گیر شوند. آرتريت اکثراً ابتدا در مفصل های پا مخصوصاً مفصل متاتارسوفالانژین انگشت شست (قاعده انگشت بزرگ پا) ظاهر می شود (شکل ۱). چرا بلورهای اورات این مفصل را بیشتر دوست دارند؟ شاید سردی نسبی انگشتان پا، وارد آمدن ضربه های مکرر به این مفاصل، و فشار بیشتر به این مفصل نقشی داشته باشند.



شکل ۱- نمای کلاسیک حمله حاد نقرس

معیار پلاتینی تشخیص نقرس عبارتست از مشاهده بلورهای مونوسدیم اورات با میکروسکوپ پولاریزان:

● در مایع مفصلی گرفتار، چه در دوران حمله حاد، و

چه در دوران بین حمله‌ها، یا

● در مواد آسپیره شده از توفوس‌های مشکوک.

برای یافتن فضای مفصلی، انگشت را چند بار خم و راست کنید و در قاعده انگشت شست، با لمس سطح پشتی انگشت، نقطه وارد کردن سوزن را مشخص نمایید. سوزن را عمودی وارد فضای مفصلی کنید؛ مواظب باشید به تاندون اکستانسور شست آسیب نزنید. مایع سینوویال کشیده شده را باید فوراً زیر میکروسکوپ دارای نور پولاریزان مشاهده کرد؛ با دیدن بلورهای سوزنی شکل دارای شکست دوگانه منفی، تشخیص نقرس تأیید می‌شود. اگر میکروسکوپ پُلاریزان در اختیارتان نباشد، مایه سینوویال را در لوله استریل بریزید و فوراً به آزمایشگاهی بفرستید که چنین میکروسکوپی دارد.

متأسفانه در جاهائی که پزشکان رده اول کار می‌کنند، نه این نوع میکروسکوپ وجود دارد و نه متخصص با تجربه‌ای که بتواند بدین نحو نقرس را تشخیص بدهد. به همین خاطر نقرس را معمولاً از روی نمای بالینی تشخیص می‌دهند؛ برای تشخیص نقرس، دستورالعمل ۲۰۱۵ کالج آمریکائی روماتولوژی و انجمن اروپائی مبارزه با روماتیسم مورد استفاده قرار می‌گیرد. طبق این



دستورالعمل، به هر یافته امتیازی داده می‌شود. نکات مورد تاکید عبارتند از:

- وجود نشانه‌های التهاب (قرمزی، حساسیت، از کار افتادن حرکت مفصل)
- شروع ناگهانی
- گرفتاری تنها یک مفصل
- گرفتاری MTP شست پا
- وجود توفوس (ها)
- یافته‌هایی خاص در رادیوگرافی

بیماری که دچار حمله نقرس حاد می‌شود، فردی است که سال‌ها دچار هیپراوریسمی بدون علامت بوده‌است. بیماری که تحت درمان نبوده یا درمان موثری دریافت نکرده‌است دچار حملات نقرس حاد می‌شود، به مرور زمان دفعات حمله‌ها زیاد و فاصله بین دو حمله کوتاه و کوتاه‌تر و سرانجام دچار بیماری مزمن مفصلی (آرتروپاتی نقرسی) می‌شود. و در جاهای مختلف بدنش در بستر جریان التهابی مزمن، بلورهای اورات به صورت توده‌هایی رسوب می‌کنند؛ این توده‌ها را **توفوس** می‌نامند و محل شایع پیدایش آن‌ها عبارتست از استخوان، مفصل، پوست، و حتی در اندام‌های مثل کبد، کلیه و طحال و قلب. (شکل ۲).



شکل ۲- رسوب اورات‌ها در پوست

### چه موقع و در چه کسانی درمان جایز است؟

در آغاز، بیمار نقرسی گاه و بیگاه با فواصل طولانی هر چند سال یکبار دچار حمله حاد می‌شود. این حمله‌ها را با داروهای ضدالتهابی، استراحت مفصل، و گذاشتن کیسه یخ درمان می‌کنند و معمولاً در عرض چند روز برطرف می‌شود.

با گذشت زمان دفعات حمله‌ها معمولاً زیاد می‌شود، هر حمله مدت بیشتری طول می‌کشد و بیمار را از کار می‌اندازد. بالاخره درمان دائمی لازم می‌شود. بیمار باید داروهای پائین آورنده اورات‌های خون مصرف کند تا احتمال رسوب بلورهای اورات را کم،

مانع تکرار حمله‌ها شود و توفوس‌ها را پاک کند. موارد مجاز تجویز دارهای پائین آورنده اورات‌ها (داروهای ضد هیپراوریسمی) در جدول ۱ ذکر شده است.

جدول ۱- موارد مجاز درمان پائین آورنده اورات‌ها	
۱	هر گاه فردی در عرض یک سال، دو یا سه بار دچار حمله نقرس شود، به نحوی که او را از کار بازدارد، می‌گویند دچار حمله‌های مکرر مزاحم است. چنین فردی باید تحت درمان پائین آورنده اورات‌ها قرار بگیرد. این گفته متکی بر شواهد علمی کافی نیست. لذا با توجه به دفعات حمله‌ها و شدت از کار افتادگی باید تصمیم به درمان گرفت.
۲	بیماری نقرس مزمن: یا برمینای شواهد بالینی یا رادیولوژیک، نشانه‌های خوردگی مفصل وجود داشته باشد.
۳	وجود توفوس (ها): زیر پوست یا بین استخوان‌ها
۴	نقرس توام با نارسائی کلیه
۵	سنگ‌های مکرر کلیه
۶	نفروپاتی اوراتی
۷	اسید اوریک ادرار بیش از ۱۱۰۰ میلی گرم در شبانه روز در مردان جوان تر از ۲۵ سال و در زنان پیش از یائسگی

## درمان

### نقرس حاد

آرتریت نقرسی، ناگهانی روی می‌دهد. حمله بسیار دردناک است و باعث از کار افتادگی می‌شود. بیمار از دردی شدید شاکی است. اظهار می‌دارد مفصلش ورم کرده، قرمز شده است، و قادر به تحمل کمترین وزن بیمار نیست. گاهی بیمار علائم عمومی هم دارد و تب و لرز می‌کند. سدیمانتاسیون و تعداد گلبول‌های سفیدش زیاد است.

برای برطرف کردن حمله می‌توان داروهای ضدالتهابی غیر استروئیدی (NSAIDs)، گلشیسین، یا حتی کورتیکواستروئید به بیمار داد. داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی اگر با دوز کافی مصرف شوند، زود اثر می‌کنند و خوب درد را برطرف و مدت حمله را کوتاه می‌کنند. به‌خاطر ترس از بروز نارسائی کلیه، بیماری عروقی قلب، و خونریزی گوارشی، محدودیت‌هایی در تجویز NSAIDs وجود دارد. FDA تجویز ایندومتاسین، سولینداک، و ناپروکسن را برای درمان حمله حاد نقرس مجاز شمرده است، لیکن هریک از دسته داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و مهارکننده‌های انتخابی سیکلو‌اکسیژناز ۲ (COX-2) هم تاثیر قابل ملاحظه ای دارند. درمان با دوز زیاد سالیسیلات، با ایجاد اختلال

در انتقال اورات‌ها در کلیه، سطح اسید اوریک خون را پائین می‌آورد. دوز کم آسپیرین اثر معکوس دارد؛ لیکن مصرف آن را در افراد مبتلا به نقرس ادامه می‌دهند، زیرا تاثیر پُر اهمیت افزونتری در علاج بیماری کرونری قلب دارد.

سال‌هاست که برای درمان حاد نقرس از کلشیسین خوراکی استفاده می‌کنند. این دارو مورد تائید FDA نیست. لیکن FDA در ۲۰۰۹، فراورده تک ماده‌ای کلشیسین به نام Colcrys را مجاز شناخت. اجازه داد که تنها در همان روز اول حاد نقرس، آن‌هم با دوز خیلی کم  $1/2$  میلی‌گرمی درمان شروع شود و تنها در صورت نیاز، یک دوز  $0/6$  میلی‌گرمی دیگر در همان ساعت اول به بیمار داده شود (دوز کلی  $1/8$  میلی‌گرم برای هر حمله). اگر بیمار کلشیسین را طبق این برنامه، آن‌هم در همان آغاز پیدایش اولین علامت‌ها بخورد، احتمال توقف حمله نقرسش زیاد است. لیکن شیوه معمول و رایج آن است که کلشیسین با دوز خیلی بیشتری به بیمار داده می‌شود. در آغاز حاد نقرس یک دوز  $0/6$  میلی‌گرمی به بیمار می‌دهند و هر یک ساعت همین دوز را تکرار می‌کنند تا یکی از سه حالت زیر روی بدهد:

- ۱- علائم بیمار برطرف شود، یا
- ۲- بیمار دچار علائم گوارشی - اسهال، تهوع، و یا استفراغ شود، یا
- ۳- دوز در عرض شش ساعت به  $4/8$  میلی‌گرم برسد.

در یک کارآزمایی کنترل شده و اتفاقی شده، دو شیوه دوز کم و دوز زیاد گُلشیسین و دارونما را باهم مقایسه کردند. معلوم شد در قیاس با گروه شاهد، هر دو گروه دوز کم و دوز زیاد، به یک اندازه در برطرف کردن درد در عرض ۲۴ ساعت، موثر بوده‌اند. البته بیمارانی که تحت درمان با دوز کم بودند، کمتر دچار علائم گوارشی ناخواسته شدند.

در بیمارانی که حمله‌های حاد اوج می‌گیرد و نیاز به درمان ضد حملات حاد نقرس پیدا می‌شود، می‌توان گُلشیسین را ۰/۶ میلی‌گرم دوبار در شبانه روز ادامه داد و پس از برطرف شدن حمله حاد، دوز را به یکبار در روز کاهش داد. البته در صورتی می‌توان این شیوه درازمدت مصرف گُلشیسین را انتخاب کرد، که کار کلیه و کبد بیمار طبیعی باشد.

در بیمارانی که کار کلیه و کبد خوب است، نشانه‌های بالینی مسمومیت با گُلشیسین عموماً به صورت علائم گوارشی بروز می‌کند. مسمومیت‌های وخیمی هم در انتظار بیماران است، از جمله نورومیوپاتی، آنمی آپلاستیک، و بدتر شدن کار کلیه و کبد. به بیمارانی که اختلالاتی در کار کلیه و کبد دارند، باید با احتیاط این دارو را داد. باید به تداخل داروها جداً توجه کرد. بیمارانی که سیکلوسپورین، کلاریترومایسین، وراپامیل، یا آملودیپین

مصرف می‌کنند، نباید گُلشیسین بخورند. در اروپا و آمریکا گُلشیسین تزریقی را از بازار داروئی حذف کرده‌اند.

کورتیکواستروئید جانشین خوبی برای ضدالتهابی‌های غیر استروئیدی و گُلشیسین است. در بیمارانی که مصرف این دو دسته دارو ممنوع است، از همان ابتدا می‌توان برای درمان حاد نقرس از کورتیکواستروئیدها استفاده کرد. در هر حمله تک مفصلی، مخصوصا اگر آن مفصل، متوسط یا بزرگ باشد، می‌توان مایع مفصلی را بیرون کشید و ۲۰ تا ۴۰ میلی گرم تریامسینولون آستونید به داخل مفصل تزریق کرد؛ این درمان به سرعت حمله را خاموش می‌کند. اگر چند مفصل گرفتار باشد، یا مفصل مبتلاء کوچک باشد، کورتیکواستروئید را خوراکی یا عضلانی به بیمار می‌دهند؛ درمان را با ۲۰ میلی گرم پردنیزون دوبار در روز شروع می‌کنند و پس از ۱۰ الی ۱۴ روز به تدریج دوز را کم و بعد قطع می‌کنند. اگر دوز خوراکی را زود قطع بکنید، ممکن است حمله نقرس برگردد. اگر تزریق عضلانی لازم به نظر رسید، یک تزریق ۴۰ میلی گرمی تریامسینولون کفایت می‌کند. باید از تجویز بسته متیل پردنیزولون احتراز کرد.

فکر می‌کنند انترلوکین-۱، در برانگیختن التهاب نقرسی حاد نقشی مهم دارد و علاوه بر آن، باعث ادامه وضعیت التهابی می‌شود. به همین دلیل پیشنهاد کرده‌اند در درمان حاد نقرسی

از داروهای مهارکننده انترلوکین ۱- استفاده بکنند. دو داروی Anakinra و Canakinumab مهارکننده‌های پرقدرت انترلوکین-۱ هستند؛ هر دو به صورت تزریقی در دسترس‌اند. پژوهشگران مشغول مطالعه تاثیر این نوع داروها در متوقف کردن حمله حاد نقرس هستند. در ۲۰۱۳ کاناکینوماب اولین داروی بیولوژیکی بود که برای درمان نقرس حاد در اروپا مجوز گرفت. موسسات پزشکی اروپا اجازه دادند به بزرگسالانی که مکرر دچار حمله های آرتریت نقرسی می‌شوند، کاناکینوماب تجویز شود، به شرط آن‌که:

- ۱- مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی و گلشیسین ممنوع باشد،
- ۲- بیمار نتواند خوردن این دو دسته داروها را تحمل کند،
- ۳- مصرف این دو دارو، حمله‌ها را خوب تحت کنترل در نیآورد،
- ۴- مصرف مکرر کورتیکواستروئیدها جایز نباشد.

### نقرس بین حمله‌ها

پس از مهار حمله حاد، باید کاری کرد که بیمار دوباره دچار حمله حاد نقرس نشود. در جریان حمله حاد، تا در ۴۰٪ موارد، غلظت اروات سرم ممکن است طبیعی باشد؛ به همین دلیل



در انجام آزمایش خون نباید عجله کرد و از بالابودن سطح کلی اورات های بدن غافل ماند. بهترین زمان اندازه گیری غلظت اورات سرم برای تعیین وضعیت بیمار، یا پیش از برطرف شدن حمله حاد است، یا ۲ الی ۴ هفته پس از پایان آن. هرچقدر سطح اورات سرم زیاد باشد، احتمال بروز حمله بعدی بیشتر است.

در ابتدای دوره ای که درمان پائین آورنده اورات سرم شروع می شود، برای پیش گیری از بروز حمله حاد می توان از کُلشیسین به مقدار ۰/۶ یک یا دو بار در شبانه روز ( و توجه به کار کلیه) یا NSAIDs استفاده کرد. اگر مصرف درازمدت NSAIDs در مدّ نظر باشد، در کسانی که خطر خونریزی گوارشی وجود دارد، به بیمار مهار کننده پمپ پروتون یا مهار کننده هیستامین ۲ هم بدهید.

### پائین آوردن درازمدت سطح اورات سرم

هدف درمان درازمدت ضد هیپراوریسمی عبارتست از پائین آوردن و پائین نگه داشتن سطح اورات سرم؛ پائین تر از سطحی که حد اشباع مونوسدیم اورات در مایع بیرون یاخته هاست. در کل توصیه می کنند که غلظت اورات سرم را پائین تر از ۰/۶ میلی گرم در دسی لیتر نگه دارند. برای دست یافتن به این هدف، دو کار می توان کرد (۱) - کاری بکنید که اورات ها با ادرار دفع شوند، (۲) - کاری بکنید که اورات کمتری ساخته شود.

از کارهای غیردارویی مناسب کم کردن سطح اورات‌ها، تغییر در شیوه زندگی است. درمان نقرس و هیپراوریسمی را باید از همین تغییر در شیوه زندگی شروع کرد. توجه بیمار را به رعایت رژیم غذایی و کم کردن وزن جلب کنید. چاقی و زیاد شدن وزن از عوامل خطر بروز نقرس هستند. معلوم شده با کم کردن وزن، خطر بروز نقرس هم کم می‌شود. اغلب به بیماران نقرسی پیشنهاد می‌کنند غذاهائی بخورند یا بیاشامند که پورین کمتری داشته باشد. چنین غذاهائی باب طبع بیماران نیست و اغلب رعایت نمی‌شود. نوشیدن الکل، مخصوصاً آبجو و لیکور را کم کنند و با این کار سطح اورات خیلی خوب کم می‌شود. محدود کردن مصرف گوشت قرمز و صدف و میگو نیز خطر بروز حملات بعدی نقرس را کاهش می‌دهد. یک ماده خطرناک دیگر شربت ذرت سرشار از فروکتوز است که در آب میوه‌های بسته بندی شده و نوشابه‌ها وجود دارد؛ نوشابه‌های رژیمی فاقد آن هستند.

در هر بیماری که تصمیم گرفتید برای پائین آوردن سطح اورات‌ها، درمان درازمدت را شروع کنید، باید به بیمار متذکر بشوید که برای همیشه باید آن را ادامه بدهد؛ این شیوه درمان زمانی موثر است که ادامه پیدا کند. اکثریت بیماران مبتلاء به نقرس و توفوس که از ادامه چنین درمانی امتناع می‌کنند، بازهم بارها دچار حمله‌های حاد نقرس می‌شوند. بنابراین باید بیماران را

خوب آموزش داد. آموزش به بیمار باید جزئی از برنامه درمانی باشد.

به کسانی که تحت هر نوع درمان پائین آورنده اورات های خون قرار می گیرند، باید نکته مهم دیگری را هم گوشزد کرد. با شروع این نوع درمان، بیماران در همان آغاز در معرض شعله ور شدن نقرس قرار می گیرند، لذا باید درمان پیشگیرانه پیش گفته را طبق برنامه منظمی که چیده شده است، ادامه بدهند.

### دفع فراکسیونی اسید اوریک

در حال سلامت، معمولاً کمتر از ۱۰٪ است

Fractional excretion of uric acid (FEUA)

$$\frac{\text{Urinary uric acid [mg/mL]} \times \text{serum creatinine [mg/mL]}}{\text{Serum uric acid [mg/mL]} \times \text{Urinary creatinine [mg/mL]}} \times 100$$

لااقل ۸۵ الی ۹۵ درصد موارد هیپراوریسمی و نقرس مربوط به اختلال در دفع اورات است که به صورت کاهش کلیرانس اورات یا کاهش دفع فراکسیونی اسید اوریک نمایان می شود و لزومی ندارد دفع اسید اوریک ۲۴ ساعته کاهش نشان بدهد. در عمل به ندرت اسیداوریک ادرار ۲۴ ساعته را اندازه می گیرند. ترجیح می دهند بیمار را با مهارکننده های اکسیداز گزانتین درمان

کنند، زیرا تنظیم دوز آن راحت تر است و علاوه بر آن، بسیاری از بیماران دچار بیماری‌های نظیر نارسائی کلیه یا سنگ کلیه هم هستند و تجویز اوریکوزوریک‌ها به آنان ممنوع است.

### اوریکوزوریک‌ها

در درمان بیمارانی که مقدار اورات شان زیاد است یا دچار توفوس هستند، اوریکوزوریک‌ها در ردیف دوم، بعد از داروهای مهارکننده سنتز اورات، قرار می‌گیرند. رایج‌ترین داروی اوریکوزوریک در آمریکا، Probenecid است. داروئی است بسیار موثر و اورات‌ها را در کلیه جمع می‌کند و مشوق دفع اورات‌ها از کلیه است. استفاده از آن در بیمارانی که نارسائی کلیه دارند، دارای محدودیت است و در بیمارانی که دچار سنگ کلیه هستند یا دفع اسیداوریک شان زیاد است، به عنوان داروی رده اول توصیه نمی‌شود. دوز نگره دارنده پروبنسید که بتواند سطح اورات سرم را پائین تر از  $6/0$  میلی گرم در دسی لیتر نگه دارد،  $0/5$  تا  $3/0$  گرم در روز است؛ آن را منقسم در ۲ یا ۳ دوز به بیمار می‌دهند. مصرف اوریکوزوریک‌ها، اگر سطح اورات خون را به آن حد مطلوب برساند، خطر بروز سنگ‌های اسید اوریکی را کم می‌کند، زیرا دفع اسید اوریک از ادرار طبیعی می‌شود.

داروی اوریکوزوریک دیگر، Lesinurad است که در ۲۰۱۶ مورد تأیید FDA قرار گرفت؛ این ماده مهارکننده پروتئین های ناقل کلیوی است. به صورت دوز واحد ۲۰۰ میلی گرم در روز به همراه یک مهارکننده گزانتین، مثل آلپورینول یا Febuxostat به بیمار می دهند. در ۲۰۱۷ FDA برای درمان هیپراوریسمی، فرآورده ای ترکیبی شامل ۲۰۰ میلی گرم لزینوراد و ۳۰۰ میلی گرم آلپورینول را تأیید کرد؛ این فرآورده یکبار در صبح خورده می شود. برای بیمارانی که دچار نارسائی کلیوی هستند، فرآورده ای شامل ۲۰۰ میلی گرم لزینوراد و ۲۰۰ میلی گرم آلپورینول عرضه شده است. روی جعبه این دارو نوشته شده است که ممکن است بیمار دچار نارسائی حاد کلیه شود.

داروی دیگری که معلوم شده اثر اوریکوزوریک دارد، فنوفیبرات است؛ می دانیم که این دارو از مشتقات اسید فیبریک است و برای درمان هیپرلیپیدمی ها به کار می رود. دو داروی ضد فشارخون، لوزارتان و آملودیپین هم، اثر اوریکوزوریک دارند. اثر اوریکوزوریک این داروها کم است، و به عنوان داروهای کمکی، اورات خون را کاهش می دهند. خوردن شیر بدون چربی هم با اثر اوریکوزوریکی که دارد، سطح اسید اورات سرم را کم می کند. در کسانی که قهوه می نوشند، سطح اورات پائین است؛ مکانیسم این تاثیر آن معلوم نیست.

## مهارکننده های اکسیداز گزانتین

دو مهارکننده اکسیداز گزانتین مورد تایید FDA برای درمان نقرس، یکی Allopurinol است و دیگری Febuxostat. آلپورینول در ۱۹۶۶ معرفی شد و دوز مجاز آن ۱۰۰ الی ۸۰۰ میلی گرم در شبانه روز است. بیش از ۹۰٪ بیماران آمریکائی که برای درمان نقرس از داروهای پائین آورنده اورات استفاده می کنند، آلپورینول می خورند. دوز تجویزی به ندرت از ۳۰۰ میلی گرم در شبانه روز تجاوز می کند و در اغلب این بیماران هم موفق نمی شوند سطح اورات خون را به ۶/۰ میلی گرم در دسی لیتر یا کمتر برسانند. به چند دلیل مصرف آلپورینول وضعیت شایسته ای ندارد. نگرانی ها در مورد مصرف آلپورینول واقعی است و شامل تداخل داروئی، ناراحتی های گوارشی، بثورات (از خفیف تا مرگبار) است. به ندرت ممکن است بیمار دچار سندرم حساسیتی کشنده ای شود.

از تجویز آلپورینول به بیمارانی که تحت درمان با آزاتیوپرین و ۶-مرکاپتوپورین هستند، باید احتراز کرد، زیرا باعث افزایش خطر مسمومیت مغز استخوان می شود. این داروها تا اندازه ای توسط اکسیداز گزانتین متابولیزه می شوند. آلپورینول را نباید همراه با آمپی سیلین خورد، زیرا خطر بروز بثورات را زیاد می کند.

اغلب دوز موثر آلپورینول را به بیمار نمی دهند؛ زیرا در اطلاعات دارویی آن نوشته‌اند که در صورت بروز اختلال کار کلیه دوز آن را کم کنید؛ این نوشته مناقشه برانگیز، هم بیماران را می ترساند، هم پزشکان را دلسرد می کند. در بیمارانی که کلیرانس کراتینین شان ۴۰ میلی لیتر در دقیقه یا بیشتر است، آلپورینول را با ۱۰۰ میلی گرم در روز شروع کنید و هر دو الی چهار هفته، ۱۰۰ میلی گرم به دوز اضافه کنید تا وقتی که سطح اورات خون به آن حد مطلوب ۶/۰ میلی گرم در دسی لیتر یا کمتر برسد.

فبوکسواستات در ۲۰۰۹ تأییدیه FDA را بدست آورد. این مهارکننده اختصاصی اکسیداز گزانتین، ساختمان پورینی ندارد، وارد چرخه متابولیسم نوکلئوتیدهای پورینی نمی شود و به نظر نمی رسد اثری بر متابولیسم پیریمیدین ها داشته باشد. فبوکسواستات اصلا در کبد اکسیده و گلوکورونیده می شود و دفع کلیوی آن اندک است. در حالی که راه دفع اصلی اکسی پورینول، همان متابولیت اصلی آلپورینول، کلیه است. توصیه می کنند درمان با فبوکسواستات را با ۴۰ میلی گرم در روز شروع کنند. در بیماری که کار کلیه اش خوب است و در عرض دو هفته سطح اورات خون به حد مطلوب کاهش نیافت، دوز آن را به ۸۰ میلی گرم در روز برسانند. در اروپا مجوز دوزهای ۸۰ الی ۱۲۰ میلی گرم در روز داده شده است و مطالعات، تاثیر خوب و ایمن این

دوزها را تأیید کرده است. در کارآزمایی FOCUS ، مطالعه ۵ ساله در باره تاثیر و ایمن بودن فبوكسواستات معلوم شد این دارو به مدت طولانی، غلظت اورات سرم را در حد ۶/۰ میلی گرم یا کمتر نگه می‌دارد، تقریباً به طور کامل از شعله‌ورشدن نقرس جلوگیری می‌کند، توفوس‌های موجود را محو می‌کند. مطالعات نشان داد در کسانی که فبوكسواستات می‌خورند، در مقایسه با آلپورینول، مرگ و میر مربوط به حوادث عروقی قلب، و مرگ و میر کلی زیادتر است. طبق دستور FDA ، این یافته به صورت هشدار روی جعبه این دارو نوشته شد. فبوكسواستات مزیتی نسبت به آلپورینول دارد و آن اینست که می‌توان آن را در بیمارانی که کلیرانس کراتینین‌شان از ۳۰ میلی لیتر در دقیقه بیشتر، استفاده کرد. با این حال ما توصیه می‌کنیم در بیمارانی که خطر حوادث قلبی در آنان زیاد است، از آلپورینول استفاده شود.

## Pegloticase

پگلویتیکاز در ۲۰۱۰ برای درمان نقرس‌های مقاوم، توسط FDA تأیید شد. انسان فاقد آنزیم ارویکاز است. این آنزیم اسیداوریک را به آلانتوئین تبدیل می‌کند؛ این مشتق حاصل از تجزیه پورین، بهتر در آب حل می‌شود. پگلویتیکاز همین آنزیم است که با مهندسی ژنتیک از آنزیم خوگ ساخته شده است. با مصرف این



دارو، که جانشین آن آنزیم مفقود می‌شود، اورات مستقیماً تجزیه، و به آلانتوئین تبدیل، و راحت با ادرار دفع می‌شود: غلظت اورات های بدن کم می‌شود، بیماری تحت کنترل در می‌آید، و توفوس ها هم نابود می‌شوند. درمان با اوریکاز نوترکیبی، آن طور که در کارآزمایی ها معلوم شده، غلظت اورات سرم را به شدت کم می‌کند. دوز مورد تأیید ۸ میلی‌گرم هر دو هفته است که به صورت وریدی به بیمار تزریق می‌شود.

### درمان های تازه در چشم اندازه آینده

برای درمان نقرس حاد و مزمن داروهای نوین، با هدف های درمانی تازه، در دست بررسی است.

1	Becker MA, Chohan S. We can make gout management more successful now. <i>Curr Opin Rheumatol</i> . 2008 Mar;20(2):167-72. doi: 10.1097/BOR.0b013e3282f54d03. PMID: 18349746.
2	Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. <i>Semin Dial</i> . 2007 Sep-Oct;20(5):391-5. doi: 10.1111/j.1525-139X.2007.00270.x. PMID: 17897242.
3	Neogi T, Jansen TL, Dalbeth N, et al. 2015 Gout Classification Criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2015 Oct;67(10):2557-68. doi: 10.1002/art.39254. Erratum in: <i>Arthritis Rheumatol</i> . 2016 Feb;68(2):515. Vaquez-Mellado, Janitzia [corrected to Vazquez-Mellado, Janitzia]. PMID: 26352873; PMCID: PMC4566153.
4	Schumacher HR Jr, Becker MA, Lloyd E, et al. Febuxostat in the treatment of gout: 5-yr findings of the FOCUS efficacy and safety study. <i>Rheumatology (Oxford)</i> . 2009 Feb;48(2):188-94. doi: 10.1093/rheumatology/ken457. PMID: 19141576.
5	Stamp LK, O'Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. <i>Arthritis Rheum</i> . 2011 Feb;63(2):412-21. doi: 10.1002/art.30119. PMID: 21279998.
6	Sundy JS, Becker MA, Baraf HS, et al. Pegloticase Phase 2 Study Investigators. Reduction of plasma urate levels following treatment with multiple doses of pegloticase (polyethylene glycol-conjugated uricase) in patients with treatment-failure gout: results of a phase II randomized study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2008 Sep;58(9):2882-91. doi: 10.1002/art.23810. PMID: 18759308.
7	Terkeltaub RA, Furst DE, Bennett K, Kook KA, Crockett RS, Davis MW. High versus low dosing of oral colchicine for early acute gout flare: Twenty-four-hour outcome of the first multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-comparison colchicine study. <i>Arthritis Rheum</i> . 2010 Apr;62(4):1060-8. doi: 10.1002/art.27327. PMID: 20131255.
8	Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. <i>Am J Med</i> . 2012 Jul;125(7):679-687.e1. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.09.033. Epub 2012 May 23. PMID: 22626509.
9	MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): a large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. <i>BMJ Open</i> . 2014 Jul 10;4(7):e005354. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005354. PMID: 25011991; PMCID: PMC4120410.