

# اثر راسبوریکسیس و آلوپورینول در پیشگیری و درمان بیماران مبتلا به هیپراوریسمی

## ناشی از سندروم لیز تومور در کودکان مبتلا به لوسمی و لنفوم در بیمارستان

### کودکان حضرت علی اصغر(ع): مطالعه کوهورت

#### چکیده

**زمینه و هدف:** سندروم لیز تومور عبارت است از آزادی مواد داخل سلولی به درون جریان خون به طور خود بخودی و یا به دنبال درمان ضد سرطان که با هیپراوریسمی، هیپرکالمی، هیپرفسفاتی و هیپوکلسمی خود را نشان می‌دهد. برای پیشگیری و درمان عوارض ناشی از هیپراوریسمی از آلوپورینول و داروی جدید راسبوریکسیس استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر راسبوریکسیس و آلوپورینول در پیشگیری و درمان هیپراوریسمی در کودکان مبتلا به لوسمی و لنفوم و نیز بررسی میزان و سرعت کاهش اسید اوریک، و عوارض ناشی از درمان با راسبوریکسیس و آلوپورینول است.

**روش کار:** مطالعه انجام شده از نوع هم گروهی (cohort) می‌باشد که به صورت گذشته نگر بوده. جمعیت مورد مطالعه شامل کودکان مبتلا به لوسمی و لنفوم بود که در بخش خون از تاریخ فروردین ۱۳۸۴ الی آذر ۱۳۸۷ بستری شدند. بیماران بر اساس میزان اسیداوریک ابتدا در دو گروه قرار داده شدند: گروه درمان (اسید اوریک بیشتر و یا مساوی ۶/۵ میلی‌گرم در هر دسی لیتر) و گروه پروفیلاکسی (اسید اوریک کمتر از ۶/۵ میلی‌گرم در هر دسی لیتر). برای تعیین کارایی دارو، میزان اسید اوریک در تمامی بیماران در فواصل ۲۴، ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت و بیشتر پس از درمان اندازه‌گیری شد. عوارض داروها نیز بررسی شد. برای آنالیز داده‌ها از نرم افزار SPSS V.13 و از تست های  $\chi^2$  و t-test بر حسب لزوم استفاده شد.

**یافته‌ها:** در مطالعه بر روی ۱۸۴ بیمار، ۶۹٪ لوسمی و ۳۱٪ لنفوم داشتند. ۲۰ نفر با راسبوریکسیس و ۱۶۴ نفر با آلوپورینول درمان شدند که میانگین سنی  $7/93 \pm 4/247$  سال بود. ۶۰/۸٪ پسر و ۳۹/۲٪ دختر بودند. از نظر گروه درمانی ۶۰/۸٪ در گروه پروفیلاکسی و ۳۹/۲٪ در گروه درمان قرار داشتند. میانگین لوکوسیت روز اول در گروه راسبوریکسیس ۱۰۱۹۱۰ سلول در میکرولیتر و در گروه آلوپورینول ۴۵۶۰۹/۷۶ سلول در میکرولیتر بود که اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان داد ( $p=0/000$ ).

بیشترین زمان پاسخ به درمان در هر دو دارو و در هر دو گروه پروفیلاکسی و درمان در طی ۲۴ ساعت اول بود. میانگین مدت زمان دریافت دارو در گروه راسبوریکسیس دو روز و در گروه آلوپورینول ۶ روز ( $5/87$  روز) بود ( $T=6/168$ ،  $p=0/000$ ). بر اساس نتایج t-test بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکسیس و آلوپورینول از نظر سرعت کاهش اسید اوریک اختلاف معنی دار وجود دارد ( $T=1/467$ ،  $p=0/144$ ). متوسط کاهش اسید اوریک در گروه راسبوریکسیس از ۷/۴ به ۳/۴ میلی‌گرم در هر دسی لیتر و در مورد آلوپورینول از ۵/۴ به ۳/۹ میلی‌گرم در هر دسی لیتر بود. مجموعاً، در ۱۳ بیمار عوارض دارویی مشاهده شد: ۱/۶٪ در راسبوریکسیس و ۵/۴٪ در مورد آلوپورینول.

**نتیجه‌گیری:** در مجموع داروی راسبوریکسیس، دارویی با کارایی بالا در درمان و پروفیلاکسی هیپراوریسمی است. این دارو به علت گران بودن فقط در ۲۰ مورد استفاده شد. طول مدت درمان به طور متوسط دو روز و بیمار در مدت کوتاه تری برای شیمی درمانی آماده می‌شود. از طرف دیگر داروی آلوپورینول کارایی مناسب دارد و می‌توان با اطمینان از آن استفاده کرد.

**کلیدواژه‌ها:** ۱- سندروم لیز تومور ۲- هیپراوریسمی ۳- راسبوریکسیس ۴- آلوپورینول ۵- لوسمی و لنفوم

تاریخ دریافت: ۸۸/۹/۳، تاریخ پذیرش: ۸۹/۳/۵

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان‌نامه دکتر رضا تقی پور جهت دریافت درجه دکترای تخصصی بیماری‌های کودکان به راهنمایی دکتر خدیجه ارجمندی رفسنجانی، سال ۱۳۸۷.

(I) دانشیار و فوق تخصص هماتولوژی و انکولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، بزرگراه شهید مدرس، خیابان دستجردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (\*مؤلف مسئول)

(II) متخصص کودکان

(III) متخصص کودکان، فلوی فوق تخصصی هماتولوژی و انکولوژی کودکان، بیمارستان حضرت علی اصغر(ع)، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران

## مقدمه

سندروم لیز تومور عبارت است از آزادی مواد داخل سلولی به درون جریان خون به طور خود بخودی یا به دنبال درمان ضد سرطان این سندروم با هیپراوریسمی، هیپرکالمی، هیپر فسفاتمی و هیپوکلسمی خود را نشان می‌دهد.

هیپراوریسمی، بنا به تعریف به سطح اسید اوریک سرم یا پلاسما بیشتر از ۷ تا ۸ میلی‌گرم در هر دسی لیتر (mg/dl) اطلاق می‌شود. هیپراوریسمی شایع ترین اختلال متابولیک در سندروم لیز تومور بیماران که دچار نارسایی حاد کلیه می‌شوند، می‌باشد.

اسید اوریک، محصول نهایی کاتابولیسم پورین می‌باشد و تولید آن به دنبال آزاد شدن پورین ناشی از سیتولیز در درمان ضد سرطان افزایش می‌یابد.<sup>(۱-۵)</sup>

اسید اوریک در ادرار خوب حل نمی‌شود و لذا سطح آن در ادرار افزایش و در خون تجمع می‌یابد و نهایتاً منجر به هیپراوریسمی می‌شود. در pH ادرار اسیدی ممکن است کریستال‌های اسید اوریک در ادرار رسوب کرده و در توبول‌های کلیوی و لوله‌های جمع کننده دیستال تجمع یافته و منجر به انسداد جریان ادرار و بروز نفروپاتی اسید اوریکی و نارسایی حاد کلیه شود.<sup>(۶،۷)</sup>

ممکن است قبل از شروع درمان ضد سرطان هیپراوریسمی وجود داشته باشد و در نتیجه این بیماران در خطر بالاتری از جهت سندروم لیز تومور بالینی قرار دارند<sup>(۷،۸)</sup>؛ ولی معمولاً هیپراوریسمی در ۷۲-۱۲ ساعت پس از شروع درمان رخ می‌دهد و کلیه نقش اساسی در پاک سازی این مواد دارد.<sup>(۸)</sup>

سندروم لیز تومور در تومورهایی رخ می‌دهد که سرعت رشد بالایی داشته یا حجم زیاد و یا انتشار وسیع دارند و نسبت به درمان سیتوتوکسیک شدیداً حساس می‌باشند. به طور شایع لنفوم بورکیت، لنفوم لنفوبلاستیک و لوسمی لنفوبلاستیک حاد به ویژه نوع T cell با هیپرلکوسیتوز رخ می‌دهد. برخورد درمانی سریع، به طور

کارآمدی از مرگ و میر ناشی از سندروم لیز تومور می‌کاهد. بیمارانی که جدیداً تشخیص لوسمی یا لنفوم غیر هوچکین برای آن‌ها گذاشته شده است باید هیدراتاسیون کافی، آکالیزاسیون (بیکربنات سدیم) و آلپورینول دریافت کنند که برای بیشتر بیماران این رژیم درمانی، در پیشگیری از سندروم لیز تومور و نارسایی کلیه کفایت می‌کند. بعد از این که اختلالات متابولیک حاد کنترل شد، درمان سیتوتوکسیک قابل شروع کردن می‌باشد.

هیدراتاسیون مهم ترین عامل پیشگیری کننده از سندروم لیز تومور می‌باشد. افزایش هیدراتاسیون منجر به افزایش برون ده ادراری و بهبود میزان فیلتراسیون گلومرولی می‌شود. بیماران باید ۴-۲ برابر مایع نگهدارنده دریافت کنند.

آلپورینول، سطح اسید اوریک را با مهار گزانتین اکسیداز کاهش می‌دهد. گزانتین اکسیداز، اسیداوریک را به هیپوگزانتین و گزانتین تبدیل می‌کند. آکالیزاسیون ادرار، در محلول کردن اسیداوریک کمک می‌کند ولی نباید pH ادرار از ۷/۵ تجاوز کند؛ در pH بیش از ۷/۵، سنگ‌های گزانتینی و هیپوگزانتینی تشکیل می‌شوند.

راسبوریکس، آنالوگی از اورات اکسیداز است که اسید اوریک را به آلانتوئین تبدیل می‌کند. آلانتوئین، ۵ تا ۱۰ بار محلول‌تر از اسیداوریک می‌باشد و دفع اسید اوریک از طریق ادرار را تسهیل می‌کند. عوارض احتمالی دارو از جمله واکنش‌های آلرژیک شایع نمی‌باشد. مطالعات متعدد کارآیی و ایمن بودن این دارو را برای مصرف در انسان تایید کرده‌اند.<sup>(۹،۱۰)</sup>

اورات اکسیداز، آنزیمی است که در انسان وجود ندارد ولی به طور طبیعی در بسیاری از پستانداران دیده می‌شود. روش تجویز این دارو به صورت انفوزیون وریدی در طی مدت ۳۰ دقیقه با دوز ۰/۲-۰/۱۵ میلی‌گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن (mg/kg)، روزانه به مدت ۵ روز می‌باشد. کارآیی راسبوریکس در کودکان مبتلا به لوسمی و

دوز ۰/۲ mg/kg - ۰/۱۵ - به صورت محلول در ۵۰ سی سی نرمال سالین از طریق انفوزیون وریدی در مدت ۳۰ دقیقه تجویز گردید. آلپورینول با دوز ۱۰ mg/kg به صورت خوراکی تجویز شد.

پاسخ به درمان در دو گروه فوق با معیارهای زیر تعیین گردید:

۱- گروه درمان هیپراوریسمی: کاهش میزان اسید اوریک پس از درمان به کمتر از حد هیپراوریسمی یعنی کمتر از ۶/۵ mg/dl،

۲- گروه پروفیلاکسی هیپراوریسمی: پایین ماندن میزان اسید اوریک پس از درمان در حد کمتر از هیپراوریسمی یعنی کمتر از ۶/۵ mg/dl.

برای تعیین کارآیی دارو میزان اسید اوریک در فواصل ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت و بیشتر در مواردی که کاهش در طی ۳ روز اتفاق نیافتاده بود، اندازه‌گیری شد.

معیارهای خروج از مطالعه در بیماران دریافت کننده راسبوریکس عبارت بود: ۱- سابقه حساسیت یا آلرژی، ۲- بیماران با نقص G6PD و ۳- بیماران با سابقه متهموگلوبینمی. اطلاعات از چک لیست به برنامه آماری SPSS V.13 وارد شد و با روش‌های آماری کای - دو و t-test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.  $p < 0/05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

این مطالعه با رعایت موازین قطعنامه هلسینکی انجام گرفت و در کمیته اخلاق بیمارستان به تصویب رسید. مشکل این مطالعه تعداد کم بیماران گروه راسبوریکس بود.

### یافته‌ها

در مطالعه انجام شده بر روی ۱۸۴ بیمار، ۱۲۷ نفر لوسمی و ۵۷ نفر لنفوم داشتند. ۲۰ نفر با داروی جدید راسبوریکس و ۱۶۴ نفر با داروی آلپورینول تحت درمان قرار گرفتند.

میانگین سن در کل بیماران ۷/۹۳ سال بود که در مورد

لنفوم به اثبات رسیده است و با روش‌های آماری ارجحیت آن نسبت به آلپورینول در کنترل سریع اسیداوریک در حین درمان تایید شده است.<sup>(۱۲،۱۱)</sup>

شواهد اولیه حاکی از به صرفه بودن اقتصادی راسبوریکس در درمان سندروم لیز تومور بوده و به عنوان روشی مقرون به صرفه در پیشگیری از سندروم لیز تومور توصیه می‌شود.<sup>(۵)</sup>

با توجه به اینکه راسبوریکس، اسید اوریک را به آلانتوئین تبدیل می‌کند که حلالیتی ۵ تا ۱۰ برابر اسید اوریک دارد و با مصرف آن نیاز به قلیایی کردن ادرار و استفاده از بیکربنات نمی‌باشد و از سوی دیگر با دوز اندک ۰/۱ تا ۰/۲ mg/kg به صورت یک بار در روز کافی می‌باشد و مدت زمان مصرف دارو زدن از ۵ روز تجاوز نمی‌کند، در این مطالعه به عنوان یک داروی مناسب در درمان و پیشگیری از هیپراوریسمی مطرح گردید و ضمن مقایسه آن با آلپورینول در مورد مزایای آن نیز توضیحات بیشتری ارائه می‌شود.

### روش کار

این مطالعه از نوع هم گروهی (cohort) می‌باشد که به صورت گذشته نگر بوده و تمام بیماران با تشخیص لوسمی یا لنفوم، از ابتدای سال ۱۳۸۴ تا آخر آذرماه ۱۳۸۷ وارد مطالعه شدند.

این بیماران در دو گروه درمان با راسبوریکس و آلپورینول قرار گرفتند و بر اساس میزان اسید اوریک ابتدایی در دو گروه قرار داده شدند: ۱- گروه درمان هیپراوریسمی یعنی بیماران با اسید اوریک اولیه ۶/۵ mg/dl یا بیشتر قبل از شروع درمان، ۲- گروه پروفیلاکسی هیپراوریسمی: بیماران با اسید اوریک اولیه کمتر از ۶/۵ mg/dl و گلبول سفید اولیه ۵۰/۰۰۰ سلول در میکرولیتر یا بیشتر.

پس از تقسیم بندی فوق بیماران تحت درمان با راسبوریکس یا آلپورینول قرار گرفتند. راسبوریکس با

در مجموع از ۱۸۴ بیمار مورد مطالعه، در گروه راسبوریکس از ۲۰ بیمار، ۱۶ بیمار (۸۰٪) با دوز ۰/۱۵ mg/kg و ۴ بیمار (۲۰٪) با دوز ۰/۲ mg/kg مورد درمان قرار گرفتند. دوز دارو در تمامی بیماران دریافت کننده آلپورینول (۱۶۴ بیمار) ۱۰ mg/kg بود.

میانگین مدت زمان دارو در گروه راسبوریکس ۲ روز و در گروه آلپورینول ۶ روز (۵/۸۷) روز بود. براساس نتایج t-test بین دو گروه اختلاف معنی دار وجود دارد (T= -۶/۱۶۸, p=۰/۰۰۰)؛ یعنی به طور معنی داری مدت زمان استفاده از داروی آلپورینول بیش از داروی راسبوریکس بوده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- میانگین مدت زمان دریافت دارو در دو گروه راسبوریکس و آلپورینول

انحراف معیار	حداکثر مدت مصرف	حداقل مدت مصرف	تعداد بیماران	میانگین مدت زمان دریافت دارو (روز)	
۰/۹۱۸	۵	۱	۲۰	۲	راسبوریکس
۲/۷۸۳	۱۳	۱	۱۶۴	۵/۸۷	آلپورینول
۲/۹۰۶	۱۳	۱	۱۸۴	۵/۴۵	مجموع

معیارهای سندروم لیز تومور بر اساس کلسیم، فسفر، پتاسیم، لاکتات، دهیدروژناز و تعداد لکوسیت در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

راسبوریکس ۶/۹۵ سال (با انحراف معیار ۵/۱۱۴) و در مورد آلپورینول ۸/۰۵ سال (با انحراف معیار ۴/۱۳۲) بود. از نظر جنس از کل ۱۸۴ بیمار، ۱۱۲ نفر پسر و ۷۲ نفر دختر بودند؛ در مجموع بین دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف معنی دار وجود نداشت [سن: (p=۰/۲۷۳, T=-۱/۰۹۹) و جنس: (p=۰/۹۹۳, T=۰/۰۰۷)].

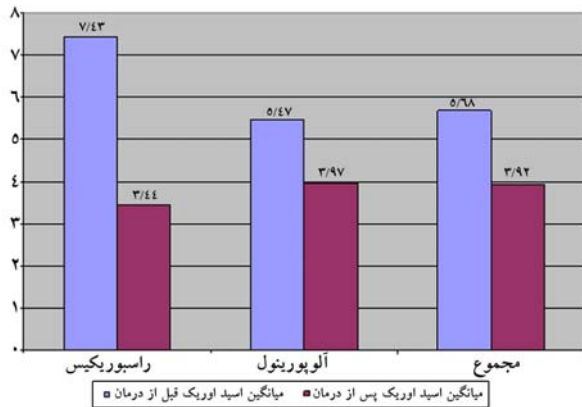
از نظر نوع بیماری در گروه راسبوریکس ۱۲ نفر (۶۰٪) لوسمی و ۸ نفر (۴۰٪) مبتلا به لنفوم بودند. در گروه آلپورینول ۱۱۵ نفر (۷۰/۱۲٪) لوسمی و ۴۹ نفر (۲۹/۸۸٪) لنفوم داشتند، که از این نظر بین دو گروه اختلاف معنی دار وجود نداشت (p=۰/۳۵۵ و Chi square test= ۰/۸۵۴).

از ۱۸۴ بیمار مورد مطالعه، فراوانی گروه بندی بر اساس درمان هیپراوریسمی و گروه پروفیلاکسی عبارت بود از: در مورد بیماران دریافت کننده راسبوریکس، ۱۱ نفر (۵۵٪) به عنوان پروفیلاکسی و ۹ نفر (۴۵٪) برای درمان این دارو را مصرف کردند و در گروه آلپورینول، ۱۱۶ نفر (۷۰/۷۳٪) برای پروفیلاکسی و ۴۸ نفر (۲۹/۲۷٪) برای درمان این دارو را دریافت کردند. بر اساس نتایج تست کای-دو بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکس و آلپورینول از این نظر اختلاف معنی دار وجود ندارد (p=۰/۱۵۱, Chi square test = ۲/۰۶۳).

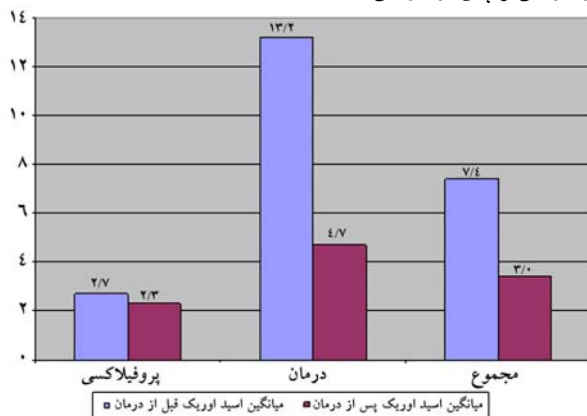
جدول شماره ۲- میانگین کلسیم، فسفر، پتاسیم، لاکتات دهیدروژناز و تعداد لکوسیت روز اول در دو گروه راسبوریکس و آلپورینول

کلسیم روز اول (میلی گرم در دسی لیتر)		فسفر روز اول (میلی گرم در دسی لیتر)		پتاسیم روز اول (میلی مول در لیتر)		لاکتات دهیدروژناز روز اول (واحد در لیتر)		تعداد لکوسیت روز اول (میکرولیتر)	
میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
t-test (p-value)		t-test (p-value)		t-test (p-value)		t-test (p-value)		t-test (p-value)	
۰/۸۹۵۹	۸/۹۲۹	۱/۴۳۴۲	۵/۱۱۵	۰/۴۹۲۲	۴/۰۳۰	۱۲۷۸/۴۷۶	۱۷۵۳/۲۶	۱۳۲۶۹۶/۲۲	۱۰۱۹۱۰
(۳۵۷/۰)	۸۸۳/۱۰	(۶۵۰/۰)	۸۰۶/۱۰	(۱۱۴/۰)	۸۰۶/۱۰	(۳۰۷/۰)	۳۸۸/۱۰	(۷۱۰/۰)	۷۸۸/۱۰
۰/۸۵۷۰	۹/۲۴۴	۱/۴۳۶۷	۴/۴۷۰	۰/۶۴۹۲۰	۴/۱۵۸۵	۹۶۰/۶۹۲	۱۳۵۴/۲۶	۹۵۴۳۹/۲۰۶	۴۵۶۰۹/۷۶
۰/۸۶۳۱	۹/۲۱۴	۱/۴۳۲۸	۴/۵۴۲	۰/۶۳۴۰/	۴/۱۴۵۱	۱۰۰۶/۱۰۹	۱۴۰۰/۴۵	۱۰۱۲۴۲/۸۱۱	۵۱۷۲۹/۳۵

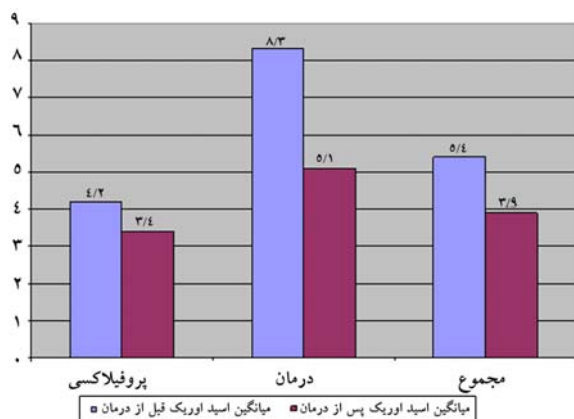
پروفیلاکسی و درمان در طی ۲۴ ساعت اول بوده است. میانگین سطح اسید اوریک بیماران در دو گروه راسبوریکس و آلپورینول قبل از درمان و پس از درمان در نمودارهای ۲، ۱ و ۳ نشان داده شده است.



**نمودار شماره ۱۵-** میانگین سطح اسید اوریک بیماران بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در دو گروه راسبوریکس و آلپورینول قبل از درمان و پس از درمان



**نمودار شماره ۲:** میانگین سطح اسید اوریک بیماران بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در دو گروه راسبوریکس قبل از درمان و پس از درمان



**نمودار شماره ۳:** میانگین سطح اسید اوریک بیماران بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در دو گروه آلپورینول قبل از درمان و پس از درمان

با توجه به جدول فوق و بر اساس نتایج t-test بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکس و آلپورینول از نظر کلسیم روز اول ( $T = -1/432$ ,  $p = 0/154$ )، فسفر روز اول ( $T = -0/822$ ,  $p = 0/059$ ), پتاسیم روز اول ( $T = 1/634$ ,  $p = 0/412$ )، لاکتات دهیدروژناز روز اول ( $T = 2/378$ ,  $p = 0/104$ ) و تعداد لوکوسیت روز اول ( $p = 0/18$ ) اختلاف معنی دار وجود ندارد.

اما اگر داده‌های کمی فوق را به صورت داده‌های کیفی تقسیم‌بندی کنیم یعنی هیپوکلسمی را کلسیم کمتر از ۸ mg/dl در نظر گرفته شود، بر اساس نتایج تست کای - دو بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکس و آلپورینول از نظر هیپوکلسمی در روز اول (که نشانه فسفر بالا است) اختلاف معنی دار وجود دارد ( $p = 0/000$ ,  $odds\ ratio = 0/035$ ), ( $Chi-square\ test = 17/358$ ).

همچنین در صورتی که هیپرلوکوسیتوز، تعداد WBC بیشتر از ۵۰۰۰۰ در نظر گرفته شود بر اساس تست کای - دو بین دو گروه از نظر هیپرلوکوسیتوز در روز اول اختلاف معنی دار وجود دارد ( $p = 0/000$ ,  $odds\ ratio = 5/333$ ), ( $Chi-square\ test = 13/384$ ).

در مورد کراتینین روز اول در بیماران دریافت کننده راسبوریکس ۱۴ نفر (۷۰٪) کراتینین نرمال و ۶ نفر (۳۰٪) کراتینین افزایش یافته داشتند؛ در حالی که در مورد آلپورینول ۱۵۷ نفر (۹۵/۷۳٪) کراتینین نرمال و ۷ نفر (۴/۲۷٪) کراتینین افزایش یافته داشتند که بر اساس تست کای - دو بین دو گروه از نظر میزان کراتینین اختلاف معنی دار وجود دارد ( $p = 0/000$ ), ( $Chi-square\ test = 17/976$ ,  $odds\ ratio = 0/104$ ).

از نظر پاسخ به درمان در دو گروه درمان و پروفیلاکسی در فواصل زمانی ۲۴ ساعت بعد، ۴۸ ساعت بعد و ۷۲ ساعت و بیشتر پاسخ به درمان در دو گروه بررسی شد که بر اساس نتایج تست کای - دو بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکس و آلپورینول از نظر پاسخ به درمان اختلاف معنی دار در گروه پروفیلاکسی (در گروه درمان  $Chi-square\ test = 4/724$ ,  $p = 0/193$ ) و در گروه درمان (در گروه درمان  $Chi-square\ test = 0/780$ ,  $p = 0/677$ ) وجود نداشت.

بیشترین زمان پاسخ به درمان در هر دو گروه

## بحث و نتیجه گیری

کم بودن تعداد نمونه‌ها در گروه مورد، با توجه به اینکه داروی راسبوریکس به تازگی در ایران مورد استفاده قرار می‌گیرد، از مشکلات اساسی پژوهشگران این مطالعه بود؛ چرا که داروی مورد استفاده جدید بوده و هنوز به طور گسترده مورد استفاده قرار نگرفته است.

در این مطالعه تعداد ۲۰ بیمار مبتلا به لوسمی و لنفوم که راسبوریکس را تا پایان آذر ماه ۸۷ دریافت نموده اند و بقیه بیماران (۱۶۴ نفر) که آلپورینول دریافت نموده اند، مورد بررسی قرار گرفته اند. این مطالعه کارآیی راسبوریکس را در کنترل هیپراوریسمی ناشی از لوسمی و لنفوم ثابت نمود. همچنین در این مطالعه، این دارو با داروی متداول فعلی یعنی آلپورینول مقایسه و اثر بخشی همسان با آن در راسبوریکس گزارش شد.

عوارض ناشی از این داروها مورد بررسی قرار گرفت که ناچیز بوده است. بیماران مورد بررسی یا کسانی بودند که از ابتدای مسیر بیماری دچار افزایش سطح اسید اوریک ناشی از لیزز تومور بودند (گروه درمان = ۳۱٪) و یا بیمارانی که آمادگی لیزز تومور را داشتند (گروه پروفیلاکسی = ۶۹٪).

کاهش سطح اسید اوریک به کمتر از ۶/۵ mg/dl در گروه درمان و باقی ماندن در حد کمتر از ۶/۵ mg/dl در گروه پروفیلاکسی "پاسخ به درمان" تعریف شد. بر این مبنا تمامی بیماران (۱۰۰٪) در گروه درمان معیار را برای پاسخ به درمان کسب کردند که در گروه راسبوریکس، ۷۷/۷٪ در طی ۲۴ ساعت اول و ۲۲/۳٪ در طی ۴۸ ساعت به درمان پاسخ دادند. در گروه آلپورینول، ۶۴/۵٪ در طی ۲۴ ساعت اول، ۳۱/۲٪ در طی ۴۸ ساعت اول و ۴/۳٪ در طی ۷۲ ساعت و بیشتر به درمان پاسخ دادند.

تمامی بیماران (۱۰۰٪) در گروه پروفیلاکسی معیار را برای پاسخ به درمان کسب کردند که در گروه راسبوریکس، ۹۰/۹٪ در طی ۲۴ ساعت اول و ۹/۱٪ در طی ۷۲ ساعت و بیشتر به درمان پاسخ دادند. در گروه آلپورینول، ۹۵/۶٪ در

طی ۲۴ ساعت اول، ۰/۸٪ در طی ۴۸ ساعت اول و ۳/۶٪ در طی ۷۲ ساعت و بیشتر به درمان پاسخ دادند.

میانگین اسید اوریک در مجموع از ۵/۶ mg/dl قبل از درمان به ۳/۹ mg/dl پس از درمان کاهش یافت که در مورد راسبوریکس این کاهش از ۷/۴ mg/dl به ۳/۴ mg/dl و در گروه آلپورینول از ۵/۴ mg/dl به ۳/۹ mg/dl بوده است.

این نتایج همگی موید کارآیی راسبوریکس و آلپورینول در کاهش اسید اوریک و یا پایین نگه داشتن آن می‌باشند. در مطالعه Bosly و همکارانش نیز تجویز پروفیلاکتیک راسبوریکس سطح اسید اوریک را از ۴/۴ mg/dl به ۰/۸ mg/dl کاهش داده است که با مطالعه حاضر همسویی دارد.<sup>(۱۳)</sup>

با در نظر گرفتن دو گروه درمان و پروفیلاکسی، میانگین اسید اوریک در گروه راسبوریکس از ۷/۴ mg/dl قبل از درمان به ۳/۴ mg/dl پس از درمان کاهش یافت که در گروه درمان این کاهش از ۱۳/۲ mg/dl به ۴/۷ mg/dl و در گروه پروفیلاکسی از ۲/۷ mg/dl به ۲/۳ mg/dl بوده است. مطالعات دیگر نیز این مسئله را تایید می‌کنند. به عنوان مثال مطالعه Pui نیز کاهش اسید اوریک ناشی از درمان با راسبوریکس را از ۹/۷ mg/dl به ۱ mg/dl در بیمارانی که گروه درمان و از ۳/۴ mg/dl به ۰/۵ mg/dl در گروه پروفیلاکسی نشان داده است.<sup>(۱۴)</sup>

بر اساس مطالعه Goldman که برای مقایسه آلپورینول و راسبوریکس انجام گرفته است کاهش اسید اوریک در حد ۸۶٪ در بیماران تحت درمان با راسبوریکس و ۱۲٪ در گروه آلپورینول گزارش شده بود که بر این اساس کارآیی بهتر راسبوریکس نسبت به آلپورینول اثبات شده بود<sup>(۱۵)</sup>، که همین شرایط در مطالعه حاضر دیده شد؛ یعنی در گروهی که راسبوریکس استفاده شده بود درصد کاهشی معادل ۵۴٪ و در گروه آلپورینول این درصد کاهش حدود ۲۷٪ بود که برتری راسبوریکس را در کاهش اسید اوریک در مطالعه حاضر اثبات می‌کند. این برتری راسبوریکس در گروه درمان نسبت به آلپورینول حفظ

شده است (۶۴٪ راسبوریکس در برابر ۲۸٪ آلپورینول). از نظر عوارض دارویی، راسبوریکس به خوبی تحمل می‌شود و تنها در ۳ بیمار (۱/۶٪) عوارض مشاهده شد که هیچ یک از موارد منجر به قطع درمان نشد. در مطالعه Bosly میزان عوارض در حد ۱٪ گزارش شده است. در مورد آلپورینول نیز میزان عوارض در حد ۵/۴٪ بود و مشکلی ایجاد نکرد.

از نظر کارکرد کلیه در بیماران مورد بررسی، سطح کراتینین به عنوان معیار در نظر گرفته شد که افزایش میزان کراتینین در طول درمان در گروه راسبوریکس ۳/۸٪ و در گروه آلپورینول ۱۶/۳٪ بوده است، که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. اگر سطح کراتینین روز اول را در نظر بگیریم میزان آن در گروه راسبوریکس ۳/۳٪ و در گروه آلپورینول ۳/۸٪ می‌باشد. این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود، که علت آن استفاده از راسبوریکس در بیماران با کارکرد کلیه پایین‌تر بود؛ ولی در مجموع بین دو گروه از نظر سطح کراتینین در کل مطالعه و میانگین تعداد روزهای با کراتینین بالا، تفاوتی وجود نداشت و هیچ یک از بیماران مطالعه حاضر نیازمند همودیالیز نشدند. در مطالعه دیگری، بیماران دریافت کننده راسبوریکس در طی چهار روز کاهش در سطح کراتینین داشتند که در این پژوهش نیز نتایج مشابهی دیده شد.<sup>(۱۶)</sup>

در مطالعه Anemanns، به با صرفه بودن از نظر اقتصادی راسبوریکس توجه شده است.<sup>(۱۷)</sup> هرچند در مطالعه حاضر به این مسئله توجه نشده است، ولی میانگین روزهای تجویز دارو در دو گروه موید اختلاف معنی‌دار بود؛ در مورد راسبوریکس ۲ روز و آلپورینول ۵/۸۷ روز بود.

بنابراین این دارو در مدت زمان کوتاه تری بیمار را آماده دریافت کموتراپی می‌کند و لذا هزینه بستری در بیمارستان با توجه به دوره کوتاه‌تر بستری در بیمارستان، کمتر خواهد شد.

از نظر تعداد لوکوسیت روز اول در دو گروه

راسبوریکس و آلپورینول مقایسه انجام گرفت. میانگین لوکوسیت روز اول در گروه راسبوریکس ۱۰۱۹۱۰ سلول در میکرولیتر و در گروه آلپورینول ۴۵۶۰۹/۷۶ سلول در میکرولیتر بود و با وجود اینکه راسبوریکس در بیماران با هیپرلوکوسیتوز بیشتر استفاده شده است (هیپرلوکوسیتوز در گروه راسبوریکس ۶۰٪ و در گروه آلپورینول ۲۱/۹٪)، ولی پاسخ به درمان مشابه بود که نشانه کارایی درمانی قابل توجه راسبوریکس می‌باشد.

در کنفرانسی که با شرکت ۸ فرد خبره از گروه هماتولوژی، انکولوژی، نفرولوژی و اطفال تشکیل شد و نتیجه آن در ژورنال هماتولوژی EHA چاپ شد<sup>(۱۸)</sup> توصیه شد که برای پیشگیری از سندروم لیز تومور در بیماران با ریسک کم این سندروم، از آلپورینول استفاده و تحت هیدراتاسیون کافی و قلیایی کردن ادرار با بیکربنات سدیم قرار گیرند و بیماران با ریسک بالا با هیپرلوکوسیتوز، کراتینین افزایش یافته و هیپراوریسمی تحت درمان با راسبوریکس و هیدراتاسیون کافی قرار گیرند.

کم بودن تعداد نمونه‌ها در گروه مورد، با توجه به اینکه داروی راسبوریکس به تازگی در ایران مورد استفاده قرار می‌گیرد، از مشکلات اساسی مطالعه حاضر بود که برای افزایش قدرت مطالعه تعداد شاهد حداقل ۴ برابر مورد در نظر گرفته شد. در ضمن اطلاعات ناقص پرونده‌ها مورد دیگری بود که این مشکل نیز با مراجعه به پرونده پیگیری درمانگاهی بیماران که اطلاعات آن کامل‌تر بود به سرانجام رسید. امیداست تا با تداوم استفاده از این داروی کارآمد در آینده شاهد افزایش تعداد موارد بوده و مطالعه با تعداد بیشتری از بیماران انجام شود.

در مجموع، راسبوریکس دارویی با کارایی بالا در درمان و پروفیلاکس هیپراوریسمی مبتلایان به بدخیمی‌های خونی می‌باشد. در ضمن آلپورینول نیز در درمان کارایی مناسبی داشته و تا زمانی که راسبوریکس به طور گسترده وارد بازار دارویی شود، می‌توان از آلپورینول با اطمینان خاطر استفاده نمود.

## فهرست منابع

- 1- Coiffier B, Mounier N, Bologna S. Efficacy and safety of rasburicase ( recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin lymphoma: results of GRAAL1. *J Clin Oncol*; 2003. 21(23): 4402-06.
- 2- Cairo MS, Bishop M. Tumor lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification. *Br J Hematol*; 2004. 127(1): 3-11.
- 3- Pui CH. Rasburicase a potent uricolytic agent. *Expert Opin Pharmacother*; 2002. 3(4): 433-42.
- 4- Bickert B, Reilly A. Pediatric tumor lysis syndrome. *J Pharm Pract*; 2004. 17(6): 447-54.
- 5- Jeha S, Pui CH. Recombinant urate oxidase (rasburicase) in the prophylaxis and treatment of tumor lysis syndrome. *Contrib Nephrol*; 2005. 147: 69-79.
- 6- Davidson MB, Thacker S, Hix JK, Bhandarkar ND, Wong A, Schreiber MJ, et al. Pathophysiology, clinical consequences and treatment of tumor lysis syndrome. *Am J Med*; 2004. 116(8): 546-54.
- 7- Susan R, Rheingold Beverly J, Nange A. Supportive care of children with cancer. In: Pizzo PA, Poplack DJ, editors. *Textbook of principles and practice of pediatric oncology*. 5th ed. New York: Lippincott, Williams & Wilkins; 2005. p. 1222-24.
- 8- Snrappe M, Canphel M. ALL-IC-BFM final version of therapy protocols. 3rd ed. Atlanta: Mcgrow Hill; 2002.p.1154-66.
- 9- Jeha S, Kantarijan H, Irwin D. Efficacy and safety of rasburicase, a recombinant urate oxidase (Elitek) in the management of malignancy- associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: final results of a multi center compassionate use trial. *Leukemia*; 2005. 19: 34-38.
- 10- La rosa C, McMullen L, Bakdash S. Acute renal failure from xanthine nephropathy during management of acute leukemia. *Pediatr Nephrol*; 2006. 15: 123-28.
- 11- Coiffier B, Mounier N, Bologna S, Ferme C, Tilly H, Sonet A, et al. Efficacy and safety of rasburicase ( recombinant urate oxidase) for the prevention and treatment of hyperuricemia during induction chemotherapy of aggressive non-Hodgkin lymphoma: results of GRAAL1. *J Clin Oncol*; 2003. 21(23): 4402-06.
- 12- Pui Ch, Mahmoud HH, Wiley JM, Hanzem H. Recombinant urate oxidase for the prophylaxis or treatment of hyperuricemia in patients with leukemia or lymphoma. *J Clin Oncol*; 2001. 19(3): 697-704.
- 13- Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, McCowage G, Bron D, Sanz MA, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer. *Cancer*; 2003. 98(5): 1048-54.
- 14- Pui CH, Jeha S, Irwin D, Camitta B. Recombinant Urate oxidase (rasburicase) in the prevention and treatment of malignancy – associated hyperuricemia in pediatric and adult patients: results of a compassionate – use trial. *Leukemia*; 2001. 15: 1505-09.
- 15- GoldmanSC, Holcenberg JS, Finklestein JZ, Hutchinson R, Kreissman S. A randomized comparison between rasburicase and Allopurinol in children with lymphoma or leukemia at high risk for tumor lysis. *Blood*; 2001. 97: 2998-3003.
- 16- Glaxosmithkline UK. Zyloric (Allopurinol) tablets 100mg, 300mg. UK Med[serial on the internet] 2003 July. available from: <http://www.emc.medicins.org.uk>. accessed Nov 24,2005.
- 17- Annemans L, Moeremans K, Lamotte M, Garcia Conde J, Vanden Bergh. Pan-European multicenter economic evaluation of recombinant urate oxidase (rasburicase) in prevention and treatment of hyperuricemia and tumor lysis syndrome in hematological cancer patients. *Support Care Cancer*; 2003.11: 249-57.
- 18- Tosi P, Barosi G, Lazzaro C, Liso V, Marchetti M. Consensus conference on the management of tumor lysis syndrome. *Hematologica*; 2008. 93: 1877-85.

