اثر راسبوریکیس وآلوپورینول 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

*دکتر خدیجه ارجمندی رفسنجانیI

دکتر رضا تقی‌پورII

دکتر مریم تشویقیIII

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، هیپر کالمی، هیپرفسفاتمی و هیپوکلسمی خود را نشان می‌دهد. برای پیشگیری و درمان عوارض ناشی از هیپراوریسمی از آلوپورینول و داروی جدید راسبوریکیس استفاده می‌شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر راسبوریکیس و آلوپورنیول 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 راسبوریکیس و آلوپورنیول 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 ۱۳۸٤ 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 ٦/٥ میلی‌گرم در هر دسی لیتر) و گروه پروفیلاکسی(اسید اوریک کمتر از ٦/٥ میلی‌گرم در هر دسی لیتر). برای تعیین کارآیی دارو، میزان اسید اوریک در تمامی بیماران در فواصل ۲٤،٤۸ و۷۲ 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 ۱۸٤ بیمار، ٦۹٪ لوسمی و۳۱٪ لنفوم داشتند. ۲۰ نفر با راسبوریکیس و۱٦٤ نفر با آلوپورینول درمان شدند که میانگین سنی ۷/۹۳±٤/۲٤۷ سال بود. ٦۰/۸٪ پسر و۳۹/۲٪ دختر بودند. از نظر گروه درمانی ٦۰/۸٪ در گروه پروفیلاکسی و ۳۹/۲٪ در گروه درمان قرارداشتند. میانگین لوکوسیت روز اول در گروه راسبوریکیس ۱۰۱۹۱۰ سلول در میکرولیتر و در گروه آلوپورینول ٤٥٦۰۹/۷٦ سلول در میکرولیتر بود که اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان داد(p= ۰/۰۰۰).

بیشترین زمان پاسخ به درمان در هر دو دارو و در هر دو گروه پروفیلاکسی و درمان در طی ۲٤ ساعت اول بود. میانگین مدت زمان دریافت دارو در گروه راسبوریکیس دو روز و در گروه آلوپورینول ٦ روز (۵/۸۷ روز)بود (p=۰/۰۰۰ , T= ٦/۱٦۸). بر اساس نتایج t-test بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از نظر سرعت کاهش اسید اوریک اختلاف معنی دار وجود دارد (p=۰/۱٤٤ , T= ۱/٤٦۷).

متوسط کاهش اسید اوریک در گروه راسبوریکیس از ۷/٤ به ۳/٤ میلی‌گرم در هر دسی لیتر و در مورد آلوپورینول از ۵/٤ به ۳/۹ میلی‌گرم در هر دسی لیتر بود. مجموعاً، در ۱۳ بیمار عوارض دارویی مشاهده شد: ۱/٦٪ در راسبوریکیس و ۵/٤٪ در مورد آلوپورینول.

نتیجه‌گیری: در مجموع داروی راسبوریکیس، دارویی با کارآیی 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 آلوپورنیول کارآیی مناسب دارد و می‌توان با اطمینان از آن استفاده کرد.

کلیدواژه‌ها: ۱-سندروم لیز تومور ۲-هیپراوریسمی ۳-راسبوریکیس ٤-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 بیماری های 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 (*مولف 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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

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، هیپرفسفاتمی 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 بیمارانی 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.[۱-۵]

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.[۴و۶]

ممکن است قبل از شروع درمان ضد سرطان هیپراوریسمی وجود داشته باشد و در نتیجه این بیماران درخطر بالاتری از جهت سندروم لیز تومور بالینی قرار دارند[۲و۷]؛ ولی معمولاً هیپراوریسمی در ۷۲-۱۲ ساعت پس از شروع درمان رخ می‌دهد و کلیه نقش اساسی در پاک سازی این مواد دارد.[۸]

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، آلکالیزاسیون(بیکربنات سدیم) و آلوپورینول 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.

آلوپورنیول، سطح اسید اوریک را با مهار گزانتین اکسیداز کاهش می‌دهد. گزانتین اکسیداز، اسیداوریک را به هیپوگزانتین و گزانتین تبدیل می‌کند. آلکالیزاسیون 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.

راسبوریکیس، 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.[۹و۱۰]

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 راسبوریکیس در کودکان مبتلا به لوسمی و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

لنفوم به اثبات رسیده است و با روش‌های آماری ارجحیت آن نسبت به آلوپورینول در کنترل سریع اسیداوریک در حین درمان تایید شده است.[۱۱و۱۲]

شواهد اولیه حاکی از به صرفه بودن اقتصادی راسبوریکیس در درمان سندروم لیز تومور بوده و به عنوان روشی مقرون به صرفه در پیشگیری از سندروم لیز تومور توصیه می‌شود.[۵]

با توجه به اینکه راسبوریکیس، 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 نمی باشد و از سوی دیگر با دوز اندک ۰/۱ mg/kg تا ۰/۲mg/kg به صورت یک بار در روز کافی می‌باشد و مدت زمان مصرف دارو زیاد از ۵ روز تجاوز نمی کند، در این مطالعه به عنوان یک داروی مناسب در درمان و پیشگیری از هیپراوریسمی مطرح گردید و ضمن مقایسه آن با آلوپورینول 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 ۱۳۸٤ تا آخر آذرماه ۱۳۸۷ وارد مطالعه شدند.

این بیماران در دو گروه درمان با راسبوریکیس و آلوپورینول 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 ٦/٥ mg/dl یا بیشتر قبل از شروع درمان، ۲- گروه پروفیلاکسی هیپراوریسمی: بیماران با اسید اوریک اولیه کمتر از ٦/٥ mg/dl و گلبول سفید اولیه ۵۰/۰۰۰ سلول در میکرولیتر یا بیشتر.

پس از تقسیم بندی فوق بیماران تحت درمان با راسبوریکیس یا آلوپورینول قرار گرفتند. راسبوریکیس با 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. آلوپورینول با دوز ۱۰mg/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 ٦/٥mg/dl،

۲- گروه پروفیلاکسی هیپراوریسمی: پایین ماندن میزان اسید اوریک پس از درمان درحد کمتر از هیپراوریسمی یعنی کمتر mg/dl ٦/٥.

برای تعیین کارآیی دارو میزان اسید اوریک در فواصل ٢٤، ٤٨ و ٧٢ ساعت و بیشتر در مواردی که کاهش در طی ۳ روز اتفاق نیافتده بود، اندازه‌گیری شد.

معیارهای خروج از مطالعه در بیماران دریافت کننده راسبوریکیس 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 ـ 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 راسبوریکیس بود.

یافته‌ها

در مطالعه انجام شده بر روی ١٨٤ بیمار، ١٢٧ نفر لوسمی و ۵۷ نفر لنفوم داشتند. ۲۰ نفر با داروی جدید راسبوریکیس و ١٦٤ نفر با داروی آلوپورینول تحت درمان قرار گرفتند.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

راسبوریکیس ٦/٩٥ سال(با انحراف معیار ٥/١١٤) و در مورد آلوپورینول ٨/٠٥ سال (با انحراف معیار ٤/١٣٢) بود. از نظر جنس از کل ١٨٤ بیمار، ١١٢ نفر پسر و ٧٢ نفر دختر بودند؛ در مجموع بین دو گروه از نظر سن و جنس اختلاف معنی‌دار وجود نداشت [سن: (p=٠/٢٧٣, T= -١/٠٩٩) و جنس :(p ٠/٩٩٣, T= ٠/٠٠٧)].

از نظر نوع بیماری در گروه راسبوریکیس ١٢ نفر (٦٠٪) لوسمی و ٨ نفر(٤٠٪) مبتلا به لنفوم بودند. در گروه آلوپورینول ١١٥ نفر(٧٠/١٢٪) لوسمی و ٤٩ نفر (٢٩/٨٨٪) لنفوم داشتند، که از این نظر بین دو گروه اختلاف معنی‌دار وجود نداشت(p=٠/٣٥٥ و ٠ /٨٥٤ =Chi square test)

از ١٨٤ بیمار مورد مطالعه، فراوانی گروه بندی بر اساس درمان هیپراوریسمی و گروه پروفیلاکسی عبارت بود از: در مورد بیماران دریافت کننده راسبوریکیس، ١١ نفر(٥٥٪) به عنوان پروفیلاکسی و ٩ نفر(٤٥٪) برای درمان این دارو را مصرف کردند و در گروه آلوپورینول، ١١٦ نفر(٧٠/٧٣٪) برای پروفیلاکسی و ٤٨ نفر(٢٩/٢٧٪) برای درمان این دارو را دریافت کردند. بر اساس نتایج تست کای- دو بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از این نظر اختلاف معنی‌دار وجود ندارد (p=٠/١٥١ ، Chi square test =٢/٠٦٣).

در مجموع از ١٨٤ بیمار مورد مطالعه، در گروه راسبوریکیس از ٢٠ بیمار، ١٦ بیمار (٨٠٪) با دوز ٠/١٥ mg/kg و ٤ بیمار (٢٠٪) با دوز ٠/٢ mg/kg مورد درمان قرار گرفتند. دوز دارو در تمامی بیماران دریافت کننده آلوپورینول (١٦٤ بیمار) ١٠ mg/kg بود.

میانگین مدت زمان دارو در گروه راسبوریکیس ٢ روز و در گروه آلوپورینول ٦ روز(٥/٨٧)روز بود. براساس نتایج t-test بین دو گروه اختلاف معنی دار وجود دارد (T= -٦/١٦٨ , p=٠/٠٠٠)؛ یعنی به طور معنی‌داری مدت زمان استفاده از داروی آلوپورینول بیش از داروی راسبوریکیس بوده است (جدول شماره ١).

جدول شماره١- میانگین مدت زمان دریافت دارو در دو گروه راسبوریکیس و آلوپورینول

	میانگین مدت زمان دریافت دارو (روز)	تعداد بیماران	حداقل مدت مصرف	حداکثر مدت مصرف	انحراف معیار
راسبوریکیس	٢	٢٠	١	٥	٠/٩١٨
آلوپورینول	٥/٨٧	١٦٤	١	١٣	٢/٧٨٣
مجموع	٥/٤٥	١٨٤	١	١٣	٢/٩٠٦

معیارهای سندروم لیز تومور بر اساس کلسیم، فسفر، پتاسیم، لاکتات، دهیدروژناز و تعداد لکوسیت در جدول شماره ٢ ارائه شده است.

جدول شماره٢- میانگین کلسیم، فسفر، پتاسیم، لاکتات دهیدروژناز و تعداد لوکوسیت روز اول در دو گروه راسبوریکیس و آلوپورینول

	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)			لوکوسیت روز اول (سلول در میکرولیتر)		
	میانگین	انحراف معیار	t-test (p-value)	میانگین	انحراف معیار	t-test (p-value)	میانگین	انحراف معیار	t-test (p-value)	میانگین	انحراف معیار	t-test (p-value)	میانگین	انحراف معیار	t-test (p-value)
راسبوریکیس	٨/٩٢٩	٠/٨٩٥١		٥/١١٥	١/٤٣٤٢		٤/٠٣٥٠	٠/٤٩٢٢		١٧٥٣/٢٦	١٢٧٨/٤٧٦		١٠١٩١٠	١٣٢٦٩٦/٢٢	
آلوپورینول	٩/٢٤٤	٠/٨٥٧٠	-٨٨٤/٤ (٠/٠٤٥٧)	٤/٤٧٠	١/٤٢٦٧	٨٠٩/١ (٠/٠٦٥٠)	٤/١٥٨٥	٠/٦٤٩٢٠	-٨٨٧/٠ (٠/٠٨١٤)	١٣٥٤/٢١	٩٦٠/٦٩٢	٤٨١/١ (٠/٠٤٠٦)	٤٥٦٠٩/٧٦	٩٥٤٣٩/٢٠٦	٧٨٨/٨ (٠/٠ ٧٨١٠)
مجموع	٩/٢١٤	٠/٨٦٣١		٤/٥٤٢	١/٤٣٢٨		٤/١٤٥١	٠/٦٣٤٠٧		١٤٠٠/٤٥	١٠٠٦/١٠٩		٥١٧٢٩/٣٥	١٠١٢٤٢/٨١٨	

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

با توجه به جدول فوق و بر اساس نتایج t-test بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از نظر کلسیم روز اول(T= -۱/٤۳۲ , p=۰/۱٥٤)، فسفر روز اول (T=۱/۹۰۳ ,p=۰/۰٥۹)، پتاسیم روز اول (T=-۰/۸۲۲, p=۰/ ٤۱۲)، لاکتات دهیدروژناز روز اول (T=, ۱/٦۳٤ p=۰/۱۰٤) و تعداد لوکوسیت روز اول (T= ۲/۳۷۸ , p=۰/۰۱۸) اختلاف معنی دار وجود ندارد.

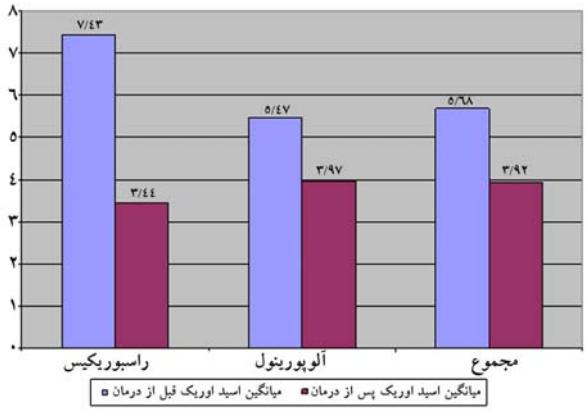
اما اگر داده‌های کمی فوق را به صورت داده‌های کیفی تقسیم‌بندی کنیم یعنی هیپوکلسمی را کلسیم کمتر از ۸ mg/dl در نظر گرفته شود، بر اساس نتایج تست کای ـ دو بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از نظر هیپوکلسمی در روز اول (که نشانه فسفر بالا است) اختلاف معنی‌دار وجود دارد(p=۰/۰۰۰، odds ratio= ۰/۰۳٥ ، Chi- square test =۱۷/۳٥۸).

همچنین در صورتی که هیپرلوکوسیتوز، تعداد WBC بیشتر از ٥۰۰۰۰ در نظر گرفته شود بر اساس تست کای ــ دو بین دو گروه از نظر هیپرلوکوسیتوز در روز اول اختلاف معنی‌دار وجود دارد (p= ۰/۰۰۰، odds ratio=٥/۳۳۳، Chi- square test = ۱۳/ ۳۸٤).

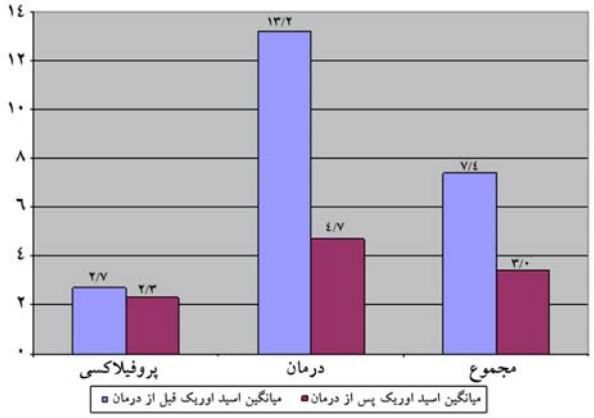
در مورد کراتینین روز اول در بیماران دریافت کننده راسبوریکیس ۱٤ نفر (۷۰٪) کراتینین نرمال و ٦ نفر (۳۰٪) کراتینین افزایش یافته داشتند؛ درحالی که در مورد آلوپورینول ۱٥۷ نفر (۹٥/۷۳٪) کراتینین نرمال و ۷ نفر (٤/۲۷٪) کراتینین افزایش یافته داشتند که بر اساس تست کای ـ دو بین دو گروه از نظر میزان کراتینین اختلاف معنی‌دار وجود دارد (p= ۰/۰۰۰، odds ratio=۰/۱۰٤ ، Chi- square test = ۱۷/۹۷٦).

از نظر پاسخ به درمان در دو گروه درمان و پروفیلاکسی در فواصل زمانی ۲٤ ساعت بعد، ٤۸ ساعت بعد و ۷۲ ساعت و بیشتر پاسخ به درمان در دو گروه بررسی شد که بر اساس نتایج تست کای ـ دو بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از نظر پاسخ به درمان اختلاف معنی‌دار در گروه پروفیلاکسی (Chi-square test =٤/۷۲٤, p=۰ /۱۹۳) و در گروه درمان (Chi-square test =۰/۷۸۰, p=۰ /٦۷۷) وجود نداشت.

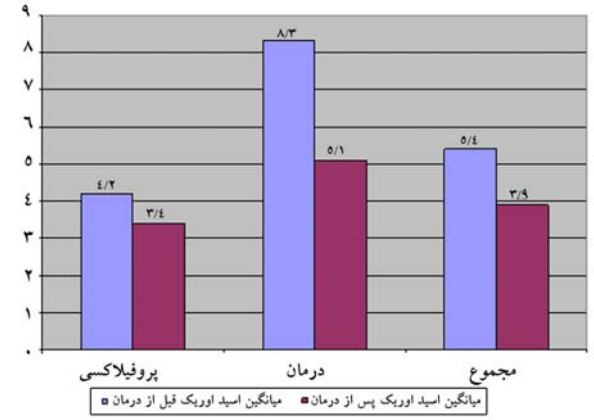
بیشترین زمان پاسخ به درمان درهردو گروه پروفیلاکسی و درمان در طی ۲٤ ساعت اول بوده است. میانگین سطح اسید اوریک بیماران در دو گروه راسبوریکیس و آلوپورینول قبل از درمان و پس از درمان درنمودارهای ۲،۱ و ۳ نشان داده شده است.



نمودار شماره۱- میانگین سطح اسید اوریک بیماران بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در دو گروه راسبوریکیس و آلوپورینول قبل از درمان و پس از درمان



نمودار شماره۲: میانگین سطح اسید اوریک بیماران بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در دو گروه راسبوریکیس قبل از درمان و پس از درمان



نمودار شماره۳: میانگین سطح اسید اوریک بیماران بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در دو گروه آلوپورینول قبل از درمان و پس از درمان

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

بحث و نتیجه گیری

کم بودن تعداد نمونه‌ها در گروه مورد، با توجه به اینکه داروی راسبوریکیس 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 راسبوریکیس را تا پایان آذر ماه ۸۷ دریافت نموده اند و بقیه بیماران (۱٦٤ نفر) که آلوپورینول دریافت نموده اند، مورد بررسی قرار گرفته اند.این مطالعه کارآیی راسبوریکیس را در کنترل هیپراوریسمی ناشی از لوسمی و لنفوم ثابت نمود. همچنین دراین مطالعه، این دارو با داروی متداول فعلی یعنی آلوپورینول مقایسه واثر بخشی همسان با آن در راسبوریکیس 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 لیز تومور بودند(گروه درمان = ۳۱٪) و یا بیمارانی که آمادگی لیز تومور را داشتند (گروه پروفیلاکسی = ٦۹٪).

کاهش سطح اسید اوریک به کمتر از ٦/٥ mg/dl در گروه درمان و باقی ماندن در حد کمتر از ٦/٥ 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 راسبوریکیس، ۷۷/۷٪ در طی ۲٤ ساعت اول و ۲۲/۳٪ در طی ٤۸ ساعت به درمان پاسخ دادند. در گروه آلوپورینول، ٦٤/٥٪ در طی ۲٤ ساعت اول، ۳۱/۲٪ در طی ٤۸ ساعت اول و ٤/۳٪ 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 راسبوریکیس، ۹۰/۹٪ در طی ۲٤ ساعت اول و ۹/۱٪ در طی ۷۲ ساعت و بیشتر به درمان پاسخ دادند. در گروه آلوپورینول، ۹٥/٦٪ در طی ۲٤ ساعت اول، ۰/۸٪ در طی ٤۸ ساعت اول و ۳/٦٪ در طی ۷۲ ساعت و بیشتر به درمان پاسخ دادند.

میانگین اسید اوریک در مجموع از ٥/٦ mg/dl قبل از درمان به ۳/۹ mg/dl پس از درمان کاهش یافت که در مورد راسبوریکیس این کاهش از۷/٤ mg/dl به ۳/٤ mg/dl و در گروه آلوپورینول از ٥/٤ mg/dl به۳/۹ mg/dl بوده است. این نتایج همگی موید کارآیی راسبوریکیس و آلوپورینول در کاهش اسید اوریک و یا پایین نگهداشتن آن می‌باشند. در مطالعه Bosly و همکارانش نیز تجویز پروفیلاکتیک راسبوریکیس سطح اسید اوریک را از ٤/٤ mg/dl به۰/۸ mg/dl کاهش داده است که با مطالعه حاضر همسویی دارد.[۱۳]

با در نظر گرفتن دو گروه درمان و پروفیلاکسی، میانگین اسید اوریک در گروه راسبوریکیس از۷/٤ mg/dl قبل از درمان به۳/٤ mg/dl پس از درمان کاهش یافت که در گروه درمان این کاهش از ۱۳/۲ mg/dl به ٤/۷ mg/dl و در گروه پروفیلاکسی از ۲/۷ mg/dl به۲/۳ 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 راسبوریکیس را از ۹/۷ mg/dl به۱ mg/dl در بیمارااان گروه درمان و از۳/٤ mg/dl به ۰/٥ mg/dl در گروه پروفیلاکسی نشان داده است.[۱٤]

بر اساس مطالعه Goldman که برای مقایسه آلوپورینول و راسبوریکیس انجام گرفته است کاهش اسید اوریک در حد ۸٦٪ در بیماران تحت درمان با راسبوریکیس و ۱۲٪ در گروه آلوپورینول گزارش شده بود که بر این اساس کارآیی بهتر راسبوریکیس نسبت به آلوپورینول اثبات شده بود[۱٥]، که همین شرایط در مطالعه حاضر دیده شد؛ یعنی در گروهی که راسبوریکیس استفاده شده بود درصد کاهشی معادل ٥٤٪ و در گروه آلوپورینول این درصد کاهش حدود ۲۷٪ بود که برتری راسبوریکیس را در کاهش اسید اوریک در مطالعه حاضر اثبات می‌کند. این برتری راسبوریکیس در گروه درمان نسبت به آلوپورینول حفظ

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

شده است(٦٤٪ راسبوریکیس در برابر ٣٨٪ آلوپورینول).

از نظر عوارض دارویی، راسبوریکیس به خوبی تحمل می‌شود و تنها در ٣ بیمار (١/٦٪) عوارض مشاهده شد که هیچ یک از موارد منجر به قطع درمان نشد. در مطالعه Bosly میزان عوارض در حد ١٪ گزارش شده است. درمورد آلوپورینول نیز میزان عوارض در حد ٥/٤٪ بودو مشکلی ایجاد نکرد.

از نظر کارکرد کلیه در بیماران مورد بررسی، سطح کراتینین به عنوان معیار درنظر گرفته شد که افزایش میزان کراتینین در طول درمان در گروه راسبوریکیس ٣/٨٪ و در گروه آلوپورینول ١٦/٣٪ بوده است، که این اختلاف از نظر آماری معنی دار نبود. اگر سطح کراتینین روز اول را در نظر بگیریم میزان آن در گروه راسبوریکیس ٣/٣٪ و در گروه آلوپورینول ٣/٨٪ می‌باشد. این تفاوت از نظر آماری معنی دار بود، که علت آن استفاده از راسبوریکیس 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 راسبوریکیس در طی چهار روز کاهش در سطح کراتینین داشتند که دراین پژوهش نیز نتایج مشابهی دیده شد.[١٦]

در مطالعه Anemanns، به با صرفه بودن از نظر اقتصادی راسبوریکیس توجه شده است.[١٧] هرچند در مطالعه حاضر به این مسئله توجه نشده است، ولی میانگین روزهای تجویز دارو در دو گروه موید اختلاف معنی‌دار بود؛ در مورد راسبوریکیس ٢ روز و آلوپورینول ٥/٨٧ 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 راسبوریکیس و آلوپورینول مقایسه انجام گرفت. میانگین لوکوسیت روز اول در گروه راسبوریکیس ١٠١٩١٠ سلول در میکرولیتر و در گروه آلوپورینول ٤٥٦٠٩/٧٦ سلول در میکرولیتر بود و با وجود اینکه راسبوریکیس در بیماران با هیپر لوکوسیتوز بیشتر استفاده شده است (هیپرلوکوسیتوز در گروه راسبوریکیس ٦٠٪ و در گروه آلوپورینول ٢١/٩٪)، ولی پاسخ به درمان مشابه بود که نشانه کارآیی درمانی قابل توجه راسبوریکیس می‌باشد.

در کنفرانسی که با شرکت ٨ فرد خبره از گروه هماتولوژی، انکولوژی، نفرولوژی و اطفال تشکیل شد و نتیجه آن در ژورنال هماتولوژی EHA چاپ شد[١٨] توصیه شد که برای پیشگیری از سندروم لیز تومور در بیماران با ریسک کم این سندروم، از آلوپورینول 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 راسبوریکیس و هیدراتاسیون کافی قرار گیرند.

کم بودن تعداد نمونه‌ها در گروه مورد، با توجه به اینکه داروی راسبوریکیس به تازگی در ایران مورد استفاده قرار می‌گیرد، از مشکلات اساسی مطالعه حاضر بود که برای افزایش قدرت مطالعه تعداد شاهد حداقل ٤ 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، راسبوریکیس دارویی با کارآیی بالا در درمان و پروفیلاکس هیپراوریسمی مبتلایان به بدخیمی‌های خونی می‌باشد. در ضمن آلوپورینول نیز در درمان کارآیی مناسبی داشته و تا زمانی که راسبوریکیس به طور گسترده وارد بازار دارویی شود، می‌توان از آلوپورینول با اطمینان خاطر استفاده نمود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

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 Pharmachother; 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, Bhanndarkar 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 Nephrolo;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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-15]