

اثر راسبوریکیس 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، هیپر کالمی، هیپرفسفاتمی و هیپو کلسیمی خود را نشان می دهد. برای پیشگیری و درمان عوارض ناشی از هیپراوریسمی از آلوپورینول و داروی جدید راسبوریکیس استفاده می شود. هدف از این مطالعه بررسی اثر راسبوریکیس 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 راسبوریکیس و آلوپورینول است.

روش کار: مطالعه انجام شده از نوع هم گروهی (cohort) می باشد که به صورت گذشته نگر بوده. جمعیت مورد مطالعه شامل کودکان مبتلا به لوسمی و لنفوم بود که در بخش خون از تاریخ فور دین ۱۳۸۴ الی آذر ۱۳۸۷ شدند. بیماران بر اساس میزان اسید اوریک ابتدا در دو گروه قرار داده شدند: گروه درمان (اسید اوریک بیشتر و یا مساوی ۶/۵ میلی گرم در هر دسی لیتر) و گروه پروفیلاکسی (اسید اوریک کمتر از ۶/۵ میلی گرم در هر دسی لیتر). برای تعیین کارآبی دارو، میزان اسید اوریک در تمامی بیماران در فواصل ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت و بیشتر پس از درمان اندازه گیری شد. عوارض داروها نیز بررسی شد. برای آنالیز داده ها از نرم افزار SPSS V.13 و از تست های Chi² و t-test بر حسب لنفوم استفاده شد.

یافته ها: در مطالعه بر روی ۱۸۴ بیمار، ۶۹٪ لوسمی و ۳۱٪ لنفوم داشتند. ۲۰ نفر با راسبوریکیس 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 راسبوریکیس ۱۰۱۹۱۰ سلول در میکرولیتر و در گروه آلوپورینول ۴۵۶۰۹۷/۶ سلول در میکرولیتر بود که اختلاف معنی دار بین دو گروه را نشان داد ($p=0/00$).

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 راسبوریکیس دو روز و در گروه آلوپورینول ۶ روز ($T=6/168$) بود ($p=0/000$). بر اساس نتایج t-test بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از نظر سرعت کاهش اسید اوریک اختلاف معنی دار وجود دارد ($T=1/44$, $p=0/044$).

متوسط کاهش اسید اوریک در گروه راسبوریکیس از $7/4$ به $3/4$ میلی گرم در هر دسی لیتر و در مورد آلوپورینول از $5/4$ به $2/9$ میلی گرم در هر دسی لیتر بود. مجموعاً در ۱۳ بیمار عوارض دارویی مشاهده شد: $1/6$ در راسبوریکیس و $4/5$ در مورد آلوپورینول.

نتیجه گیری: در مجموع دارویی راسبوریکیس، دارویی با کارآبی 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 می شود. از طرف دیگر داروی آلوپورینول کارآبی مناسب دارد و می توان با اطمینان از آن استفاده کرد.

کلیدواژه ها: ۱- سندروم لیز تومور ۲- هیپراوریسمی ۳- راسبوریکیس ۴- آلوپورینول ۵- لوسمی و لنفوم

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

این مقاله خلاصه ای است از پایان نامه 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 (*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

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 کفايت می‌کند. بعد از این که اختلالات متابولیک حاد کنترل شد، درمان سیتو توکسیک قابل شروع کردن می‌باشد.

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

آلپورینول، سطح اسید اوریک را با مهار گزانتین اکسیداز کاهش می‌دهد. گزانتین اکسیداز، اسید اوریک را به هیپوگزانتین و گزانتین تبدیل می‌کند. آلکالیزاسیون ادرار، در محلول کردن اسید اوریک 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 اسید اوریک می‌باشد و دفع اسید اوریک از طریق ادرار را تسهیل می‌کند. عوارض احتمالی دارو از جمله واکنش‌های آлерژیک شایع نمی‌باشد. مطالعات متعدد کارآیی و ایمن بودن این دارو را برای مصرف در انسان تایید کرده‌اند.^(۱۰, ۱۱)

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 ۰/۱۵-۰/۲ میلی‌گرم برای هر کیلو گرم وزن بدن (mg/kg)، روزانه به مدت ۵ روز می‌باشد. کارآیی راسبوریکس در کودکان مبتلا به لوسمی و

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 هیپوکلسی می‌خود 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 توپولهای کلیوی و لوله‌های جمع کننده دیستال تجمع یافته و منجر به انسداد جریان ادرار و بروز نفropاتی اسید اوریکی و نارسایی حاد کلیه شود.^(۶)

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^(۷, ۸)؛ ولی معمولاً هیپراوریسمی در ۱۲-۷۲ 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 سیتو توکسیک 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

دوز mg/kg ۰/۲ - ۰/۱۵ به صورت محلول در ۵۰ سی سی نرمال سالین از طریق انفوزیون وریدی در مدت ۳۰ دقیقه تجویز گردید. آلوپورینول با دوز mg/kg ۱۰ 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 $6/5 mg/dl$

۲- گروه پروفیلاکسی هیپراوریسمی: پایین ماندن میزان اسید اوریک پس از درمان در حد کمتر از $6/5 mg/dl$ هیپراوریسمی یعنی کمتر از $6/1 mg/dl$

برای تعیین کارآیی دارو میزان اسید اوریک در فواصل ۴۸، ۲۴ و ۷۲ ساعت و بیشتر در مواردی که کاهش در طی ۳ روز اتفاق نیافتد بود، اندازه‌گیری شد. معیارهای خروج از مطالعه در بیماران دریافت کننده راسبوریکیس عبارت بود: ۱- سابقه حساسیت یا آرژی، ۲- بیماران با نقص G6PD و ۳- بیماران با سابقه متهماً گلوبینیمی. 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 هلسينکی 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 ۱۸۴ بیمار، ۱۲۷ نفر لوسمی و ۵۷ نفر لنفوم داشتند. ۲۰ نفر با داروی جدید راسبوریکیس و ۱۶۴ نفر با داروی آلوپورینول 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 آلوپورینول در کنترل سریع اسیداوریک در حین درمان تایید شده است.^{(۱۱) و (۱۲)}

شواهد اولیه حاکی از به صرفه بودن اقتصادی راسبوریکیس در درمان سندروم لیز تومور بوده و به عنوان روشی مقرر 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 نمی‌باشد و از سوی دیگر با دوز اندک mg/kg ۰/۲ تا ۰/۱ به صورت یک بار در روز کافی می‌باشد و مدت زمان مصرف دارو زین 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 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 ۱۳۸۴ 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 $6/5 mg/dl$ یا بیشتر قبل از شروع درمان، ۲- گروه پروفیلاکسی هیپراوریسمی: بیماران با اسید اوریک اولیه کمتر از $6/5 mg/dl$ و گلبول سفید اولیه $50/000$ سلول در میکرولیتر یا بیشتر.

پس از تقسیم بندی فوق بیماران تحت درمان با راسبوریکیس یا آلوپورینول قرار گرفتند. راسبوریکیس با

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

میانگین مدت زمان دارو در گروه راسبوریکیس ۲ روز و در گروه آلوپورینول ۶ روز (۵/۸۷) بود. براساس نتایج t-test بین دو گروه اختلاف معنی دار وجود دارد ($T = -6/168$, $p = 0/000$)؛ یعنی به طور معنی داری مدت زمان استفاده از داروی آلوپورینول بیش از داروی راسبوریکیس بوده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- میانگین مدت زمان دریافت دارو در دو گروه راسبوریکیس و آلوپورینول

متغیر	انحراف معيار	حداکثر	حداقل	میانگین	متد زمان دریافت دارو (روز)	تعداد بیماران	متد زمان دریافت دارو (روز)	میانگین	متد زمان دریافت دارو (روز)	تعداد بیماران	متد زمان دریافت دارو (روز)	میانگین
	-۰/۹۱۸	۵	۱	۲۰	۲							
	۲/۷۸۳	۱۲	۱	۱۶۴	۵/۸۷							
	۲/۹۰۶	۱۲	۱	۱۸۴	۵/۴۵							
				مجموع								

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

راسبوریکیس ۶/۹۵ سال (با انحراف معیار ۵/۱۱۴) و در آلوپورینول ۸/۰۵ سال (با انحراف معیار ۴/۱۲۲) 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: $T = -1/0/99$, $p = 0/272$] و جنس: $T = 0/0/0/7$, $p = 0/993$].

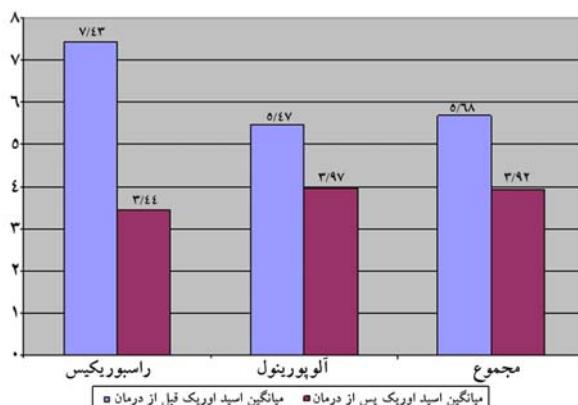
از نظر نوع بیماری در گروه راسبوریکیس ۱۲ نفر (۶۰٪) لوسمی و ۸ نفر (۴۰٪) مبتلا به لنفوم بودند. در گروه آلوپورینول ۱۱۵ نفر (۷۰/۱۲٪) لوسمی و ۴۹ نفر (۲۹/۸۸٪) لنفوم داشتند، که از این نظر بین دو گروه اختلاف معنی دار وجود نداشت (Chi square test = ۰/۳۵۵, $p = 0/854$).

از ۱۸۴ بیمار مورد مطالعه، فراوانی گروه بندی بر اساس درمان هیبرادریسمی و گروه پروفیلاکسی عبارت بود از: در مورد بیماران دریافت گنده راسبوریکیس، ۱۱ نفر (۵۵٪) به عنوان پروفیلاکسی و ۹ نفر (۴۵٪) برای درمان این دارو را مصرف کردند و در گروه آلوپورینول، 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 گنده راسبوریکیس و آلوپورینول از این نظر اختلاف معنی دار وجود ندارد ($T = 0/151$, $p = 0/63$). (Chi square test = ۰/۲۰/۶۳).

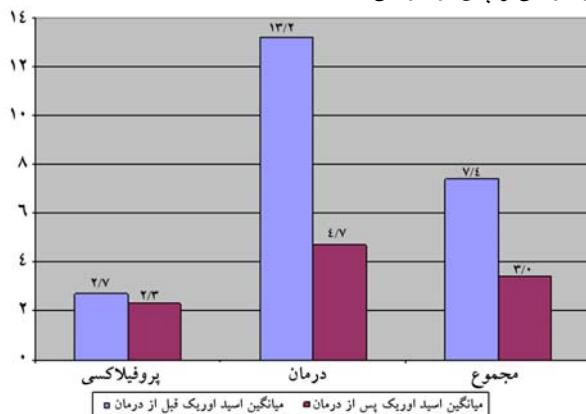
جدول شماره ۲- میانگین کلسیم، فسفر، پتاسیم، لاكتات دهیدروژناز و تعداد لوکوسیت روز اول در دو گروه راسبوریکیس و آلوپورینول

	گرم در دسی لیتر	مول در لیتر	(واحد در لیتر)	پتاسیم روز اول (میلی لیکتر)	لاكتات دهیدروژناز روز اول (میلی لیکتر)	کلسیم روز اول (میلی دسی لیتر)	آلوپورینول	راسبوریکیس
t-test (p-value)	t-test (p-value)	t-test (p-value)	t-test (p-value)	t-test (p-value)				
انحراف معيار	انحراف معيار	انحراف معيار	انحراف معيار	انحراف معيار				
میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین	میانگین

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



نمودار شماره ۱-۱: 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 شماره ۱-۲: میانگین سطح اسید اوریک بیماران بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در دو گروه راسبوریکیس قبل از درمان و پس از درمان



نمودار شماره ۱-۳: میانگین سطح اسید اوریک بیماران بر حسب میلی گرم در دسی لیتر در دو گروه آلوپورینول قبل از درمان و پس از درمان

با توجه به جدول فوق و بر اساس نتایج t-test بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از نظر کلسیم روز اول ($p=0.154$, $T=-1/422$), فسفر روز اول ($p=0.059$, $T=1/903$), پتاسیم روز اول ($p=0.022$, $T=0/822$), تعداد لوكوسیت روز اول ($p=0.104$, $T=2/378$) و عدد اختلاف معنی دار وجود ندارد.

اما اگر داده های کمی فوق را به صورت داده های کیفی تقسیم بندی کنیم یعنی هیپوکلسیم را کلسیم کمتر از 8 mg/dl در نظر گرفته شود، بر اساس نتایج تست کای - دو بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از نظر هیپوکلسیم در روز اول (که نشانه فسفر بالا است) اختلاف معنی دار وجود دارد ($p=0.035$, odds ratio = 0.000).

(Chi-square test = $17/358$)

همچنین در صورتی که هیپرلوكوسیتوز، تعداد WBC بیشتر از 50000 در نظر گرفته شود بر اساس تست کای - دو بین دو گروه از نظر هیپرلوكوسیتوز 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 راسبوریکیس 14 نفر (70%) کراتینین نرمال و 6 نفر (20%) کراتینین افزایش یافته داشتند؛ در حالی که در مورد آلوپورینول 157 نفر ($95/72\%$) کراتینین نرمال و 7 نفر ($4/27\%$) 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 24 ساعت بعد، 48 ساعت بعد و 72 ساعت و بیشتر پاسخ به درمان در دو گروه بررسی شد که بر اساس نتایج تست کای - دو بین دو گروه دریافت کننده راسبوریکیس و آلوپورینول از نظر پاسخ به درمان اختلاف معنی دار در گروه پروفیلاکسی (Chi-square test = $4/724$, $p=0.193$) و در گروه درمان (Chi-square test = $0/780$, $p=0.177$) وجود نداشت.

بیشترین زمان پاسخ به درمان در هر دو گروه

طی ۲۴ ساعت اول، 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 ۲/۹ mg/dl پس از درمان کاهش یافت که در مورد راسبوریکیس این کاهش از ۷/۴ mg/dl به ۳/۴ mg/dl و در گروه آلوپورینول از ۵/۴ mg/dl به ۳/۹ mg/dl بوده است. این نتایج همگی موید کارآئی راسبوریکیس و آلوپورینول در کاهش اسید اوریک و یا پایین نگهداشت آن می‌باشند. در مطالعه Bosly و همکارانش نیز تجویز پروفیلاکتیک راسبوریکیس سطح اسید اوریک را از ۴/۴ mg/dl به ۴/۰ mg/dl کاهش داده است که با مطالعه حاضر همسویی دارد.^(۱۲) با در نظر گرفتن دو گروه درمان و پروفیلاکسی، میانگین اسید اوریک در گروه راسبوریکیس از ۷/۴ mg/dl پس از درمان به ۳/۴ mg/dl قبل از درمان کاهش یافت که در گروه درمان این کاهش از ۱۲/۲ 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 راسبوریکیس را از ۹/۷ mg/dl به ۱ mg/dl در بیماران گروه درمان و از ۳/۴ mg/dl به ۰/۵ mg/dl در گروه پروفیلاکسی نشان داده است.^(۱۴)

بر اساس مطالعه Goldman که برای مقایسه آلوپورینول و راسبوریکیس انجام گرفته است کاهش اسید اوریک در حد ۸/۶٪ در بیماران تحت درمان با راسبوریکیس و ۱۲٪ در گروه آلوپورینول گزارش شده بود که بر این اساس کارآئی بهتر راسبوریکیس نسبت به آلوپورینول اثبات شده بود^(۱۵)، که همین شرایط در مطالعه حاضر دیده شد؛ یعنی در گروهی که راسبوریکیس استفاده شده بود درصد کاهشی معادل ۵۴٪ 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

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 (۱۶۴ نفر) که آلوپورینول دریافت نموده اند، مورد بررسی قرار گرفته اند. این مطالعه کارآئی راسبوریکیس را در کنترل هیپراوریسمی ناشی از لوسمی و لنفوم ثابت نمود. همچنین در این مطالعه، این دارو با داروی متداول فعلی یعنی آلوپورینول مقایسه و اثر 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 = 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 مبنای تمامی بیماران (۱۰۰٪) در گروه درمان معیار را برای پاسخ به درمان کسب کردند که در گروه راسبوریکیس، در طی ۲۴ ساعت اول و ۲۲/۳٪ در طی ۴۸ ساعت ۷۷/۷٪ به درمان پاسخ دادند. در گروه آلوپورینول، 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 راسبوریکیس، ۹/۰٪ در طی ۲۴ ساعت اول و ۹/۱٪ در طی ۷۲ ساعت و بیشتر به درمان پاسخ دادند. در گروه آلوپورینول، ۹۵/۶٪ در

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

در کنفرانسی که با شرکت ۸ فرد خبره از گروه هماتولوژی، انکولوژی، نفرونولوژی و اطفال تشکیل شد و نتیجه آن در ژورنال هماتولوژی EHA چاپ شد^(۱۸) 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 ۴ برابر مورد در نظر گرفته شد. در ضمن اطلاعات ناقص پرونده‌ها مورد دیگری بود که این مشکل نیز با مراجعته به پرونده‌های 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 مبتلیان به بدحیمی‌های خونی میباشد. در ضمن آلوپورینول نیز در درمان کارآیی مناسبی داشته و تازمانی که راسبوریکیس به طور گستردۀ وارد بازار دارویی شود، میتوان از آلوپورینول با اطمینان خاطر استفاده نمود.

شده است (۶۴٪ راسبوریکیس در برابر ۳۸٪ آلوپورینول). از نظر عوارض دارویی، راسبوریکیس 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 مرور آلوپورینول نیز میزان عوارض در حد ۵/۴٪ بودو 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 راسبوریکیس ۳/۸٪ و در گروه آلوپورینول 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 راسبوریکیس ۳/۳٪ و در گروه آلوپورینول ۳/۸٪ 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 در این پژوهش نیز نتایج مشابهی دیده شد.^(۱۶)

در مطالعه Anemanns، به با صرفه بودن از نظر اقتصادی راسبوریکیس توجه شده است.^(۱۷) هرچند در مطالعه حاضر به این مسئله توجه نشده است، ولی میانگین روزهای تجویز دارو در دو گروه موید اختلاف معنی دار بود؛ در مورد راسبوریکیس ۲ روز و آلوپورینول ۵/۸۷ روز بود.

بنابراین این دارو در مدت زمان کوتاه‌تری بیمار را آماده دریافت کمتر از ۵ کند 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

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, 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: McGraw 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 Nephrology*; 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.

