

دانشگاه گاهتهدران

"دانشکده داروسازی"

پایان نامه :

برای دریافت درجه دکترا

موضوع :

داروهای پائین آورنده اسید اوریک خون

ب راهنمایی :

استاد محترم جناب آقای دکتر هوشنگ کوشک آبادی

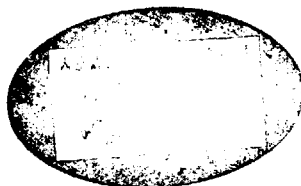
نگارش :

فاطمه فرنقی

شماره پایان نامه ۱۹۵۴

سال تحصیلی ۱۳۵۳-۵۴

۶۸۰۸



تقديم به :

مادر و پدر عزیزم .

۷۸۰۸

تقدیم به :

جناب آقای دکتر لاله‌زاری .

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر کوشک آبادی .

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر حسن فرسام .

تقدیم به :

استاد محترم جناب آقای دکتر فریدون مهدیون

فهرست مطالب

موضوع	صفحه
بیوشیمی :	
متابولیسم اسید های نوکلئیک و نوکلئوپروتئین ها	۳
کاتابولیسم مشتقات پورین	۵
بیوسنتز نوکلئوتید ها	۷
اسید اوریک	۱۰
تعیین مقدار	۱۰
آزمایشات و معرفهای لازم	۱۲
دفع اسید اوریک	۴۷
بیماری نقرس	۱۸
فیزیوپاتولوژی	۱۹
مهارکننده های انتقال لوله های ترکیبات آلی	
فیزیولوژی کلیه	۲۳
فیزیولوژی بومن	۲۳
فارماکولوژی	۲۷
پروبنسید	۳۰

صفحه	موضوع
۳۵	سولفین پیرازون
۳۸	موارد استعمال بالینی داروهای دفع اسید اوریک مشتقات پیرازولون
۴۱	آنتی پیرین و آمینوپیرین
۴۸	فنیل بوتازون
۵۵	اکسی فن بوتازون
۵۵	ایندومتاسین
	داروهای پائین آورنده اسید اوریک
۶۱	کلشی سین
۷۲	آلوپورینول

در مطالعات بر روی بیمارانیکه از در مفاصل و حملات آرتریتی تکرار شوند ه انجام

گرفت متوجه بالا بردن مقدار اسید اوریک خون این اشخاص گردیدند .

در این بیماران که بنام نقرس **Gout** گفته میشود اسید اوریک باعث تشکیل

رسوبات اوراتی در مفاصل میگردد و باعث سخت جابجا شدن استخوانها و در نتیجه

محدودیت حرکت و درد شدید میشود .

بیمار در حالیکه از در مفاصل رنج میبرد به پزشک مراجعه مینماید . در نقرس مفصل

انگشت بزرگ پا از بقیه مفاصل حساستر است ، این علائم همراه با تب و تاکیکاردی

دلرز و ناراحتی و بیقراری میباشد که شخص را ب فکر نقرس می اندازد .

علل بالا بردن اسید اوریک خون کاملاً مشخص نشد و ممکن است عوامل ارثی ،

متابولیسم بازهای پورینی و یا اختلال نارسائی کلیه از عوامل مؤثر در افزایش اسید

اوریک خون باشند . بهر حال در بیماری نقرس بدن بیش از مقداریکه بوسیله

فیلتراسیون گلومرولی کلیه میتواند اسید اوریک دفع نماید میلزد و در نتیجه

همیشه مقدار آن در خون و مایع بین سلولی بالا تر از حد طبیعی میباشد ، باعث

آرتریتی نقرسی حاد و نقرس مزمن میشود . در متعاقباً بر روی اسید اوریک سحبی

شده است که از علل تشکیل بیش از مقدار طبیعی آگاه شده و همچنین سیستم های

دفع را بهتر متعاقباً کرده و قدرت دفع کلیوی اسید اوریک را افزایش داد .

بیوشیمی :

" متابولیسم اسید های نوکلئیک و نوکلئوپروتئین ها "

خرد شدن آنزیمی اسید های نوکلئیک

سرنوشت اسید های نوکلئیک رژیم غذایی روزانه منطبق است بر سرنوشت

شناخته شده ترکیبات مختلفه با آنزیم های خرد کننده شناخته شده ، ریبوز و نوکلئیک

ریبوز نوکلئیک های مترشحه از پانکراس با کمک و همراهی فسفاتاز های مترشحه

از روده پلی نوکلئوتید ها را به نوکلئوزید های پوینی و پیریمیدینی و همچنین فسفات

تبدیل مینمایند . نوکلئوزید از های پستانداران عمل فسفوریلازها را انجام داده ،

باعث خرد شدن زنجیر رگلی کوزید شده و در نتیجه تولید بازوریبوز ۱ فسفات رامسی

نماید . برای نمونه : ریبوز ۱ فسفات + گوانین \rightleftharpoons $PO_4 H_3$ + گوانوزین

نوکلئوزید های پیریمیدینی خیلی زیاد تحت اثر آنزیمهای روده ای تجزیه نمیشوند و

ریبوزین ، پیریمیدین ها دست نخورده جذب شده و جهت سنتز اسید های

نوکلئیک با فتهابه مصرف میرسد .

نوکلئوزید از های شناخته شده پستانداران با سانی باعث خرد و تجزیه شدن

اینوزین (ریبوزیل - هیپوگوانتین) و گوانوزین میشوند ، اما روی آد نوزین تأثیر

ندارد ، باری - آرنوزین د ی آسینازفسال آرنوزین را تبدیل به اینوزین میکند
 و سرانجام به پورین تبدیل شد که بمقدار زیاد کاتابولیزه شده تبدیل به - ه
 اسید اوریک میشود . اغذیه محتوی مقدار زیاد ی اسید های نوکلئیک مثل گوشت
 های غده های glandular meates دفع اسید اوریک را زیاد میکنند .
 آرنوزین و مشتقات آن معمولا " وید اور " بیسی تبدیل به هیپوگزانتین و اسید اوریک
 میشوند اما آرنین آزاد اگر بمقدار فراوان باشد اکسید شده تبدیل به ۸۹۲ د ی -
 هیدروکسی آرنین شده که میتواند بدلت رسوب و جا گذاشتن کریستالهای
 در توبولهای کلیوی سبب خسارت کلیوی شود .

" کاتا بولیسیم مشتقات پورین-ن "

در انسان و میمونهای بی دم اسید اوریک محصول ابتدائی متابولیسم پورین است.
 اما در دیگر پستانداران تحت تأثیر آنزیم اوریکاز Uricase و اکسید-
 اسیون بیشتر تبدیل به ترکیبی خیلی بیشتر قابل حل یعنی آلانتوئین-ن-
 Allantoin میشوند .

میزان اسید اوریک خون در بیماری نقرس کمی بیشتر از حد طبیعی است ، نتیجه
 نهائی این بیماری عبارتست از رسوب کریستالهای اسنگ های اورات سدیم در -
 مفاصل یا در جاعای دیگر . بهرحال کلیتاً اسید اوریک معمولاً " در حد نرمال
 است ، مگر اینکه کلیه آسیب دیده باشد . در افراد سالم ، قدری کمتر از یک گرم -
 اسید اوریک در تمامی خون بدن و مایع خارجی سلولی وجود دارد . در افراد
 انسانی تزئین داخل وریدی اسید اوریک تقریباً " همان نسبت که وارد میشود دفع
 هم میشود . میزان گنجایش و همچنین نسبت تجدید شدن آنرا میتوان با تزریق
 مقدار کمی اسید اوریک رادیواکتیو و مشخص کردن دوره ترشح و دفع این اسید -
 اوریک رادیواکتیویدست آورد .

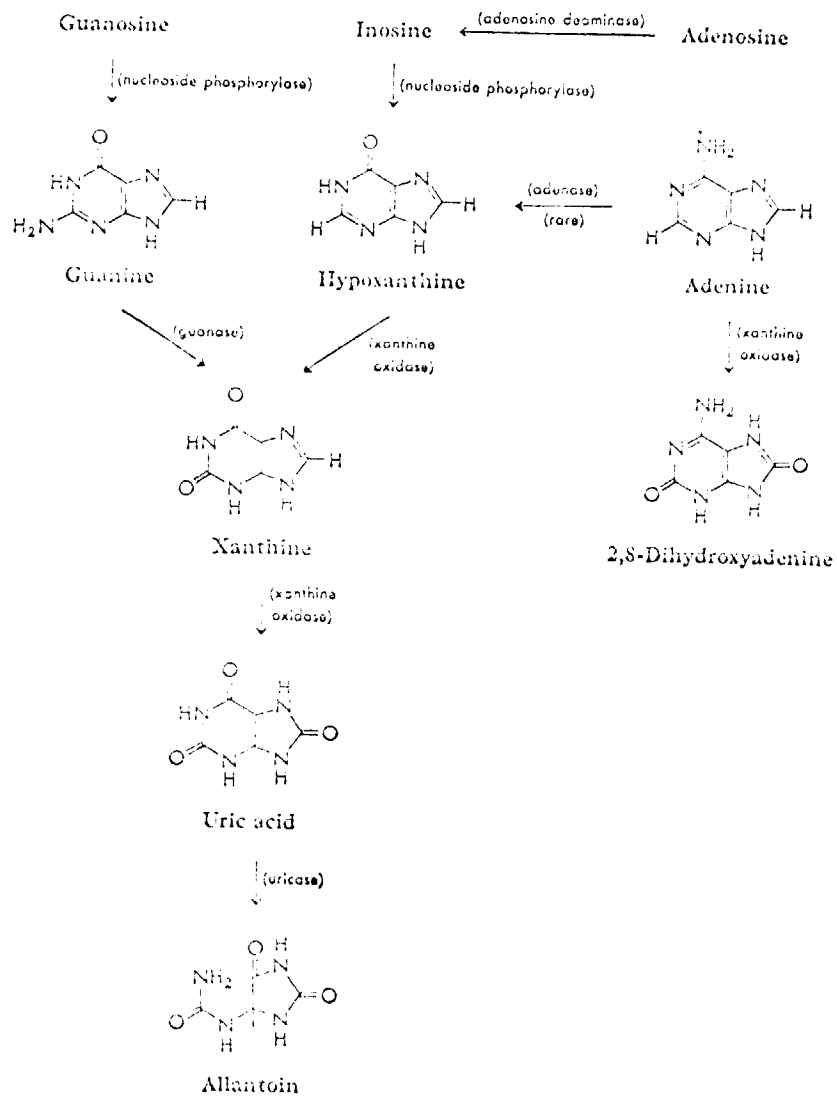


FIG. 25-1. PURINE METABOLITES.

بنديكت Benadict واستتون Stetton نشان داده اند

که در افراد مبتلا به نقرس میزان اسید اوریک موجود در بدن چندین برابر شخص سالم است و پس از دریافت اسید اوریک ایزوتوپ قشر خارجی سنگهای نقرسی سریم "از اسید اوریک ایزوتوپ پوشیده میشود. علت نقرس هنوز بد رستی شناخته نشده است. اما مطالعات با مصرف مواد اولیه ای که در ایوایزوتوپ هستند نشان داده است که عاملی موجود هست که سنتز پورینها را در بدن افزایش میدهد.

مصرف $ACTH$ باعث افزایش اسید اوریک در ار میشود و در نوزاد

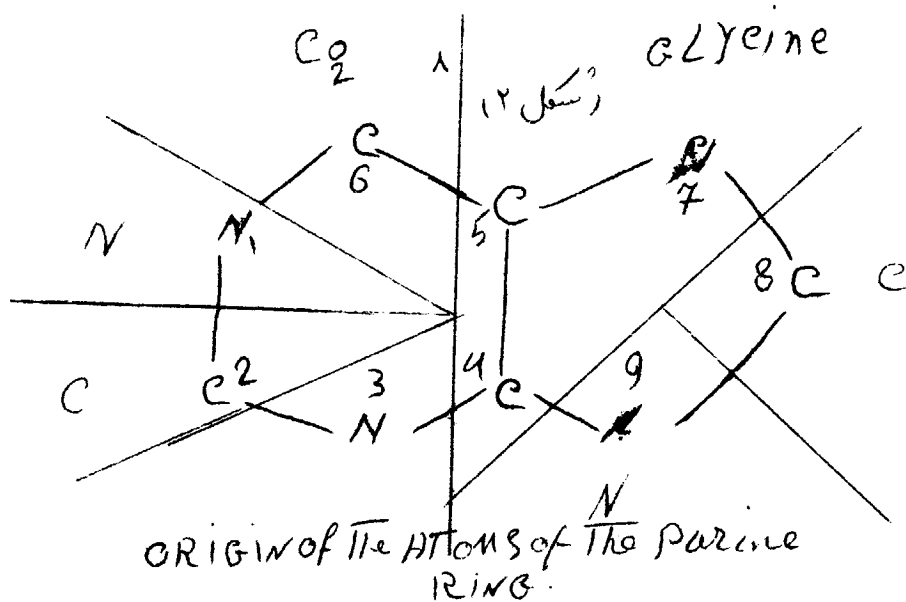
افراد مبتلا به نقرس میتواند سبب تسریع در یک حمله حاد مفصلی نقرسی باشد.
 در اکلاپسی (مسمومیت حاملگی) میزان اسید اوریک خون افزایش می یابد.
 بیوسنتز نوکلئوتید ها :

نوکلئوتید های پورینی : بدن قادر است اسید های نوکلئیک مورد احتیاج

خود را سنتز نماید ، لکن هیچکدام از جزئیات تشکیل دهنده آنها را نمی تواند

بسازد . لهذا وجود آنها در غذای روزانه لازم است . استفاد ه از غذا های کلاسیک

و مخصوص هم اطلاعات ممکن را بیا مید هد (شکل ۲)



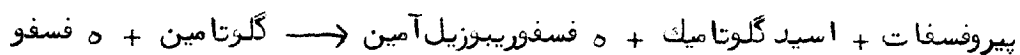
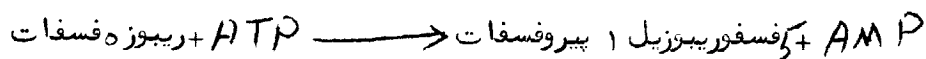
با استفاده از ترکیباتی که با مواد راد یواکتیونشانند ارگرد هاند و همچنین تجزیه

تدریجی مواد حاصله متوجه شد هاند که ا تمهای تشکیل دهنده حلقه پورین از

چه جایی آمده است. تمام این ما لب در شکل ۲ - خلاصه شده است.

اولین مرحله عبارتست از اتصال ریبوزه فسفات به گلی سین است که در تشکیل

حلقه های پورینی شرکت مینماید .



ریبوزیل ۱ پیروفسفات.



ریبوزیل آمین .

عمل کلیه :

افزایش پاتولوژیک در نتیجه: کاتابولیسم انساج در بیماریهای تب و اریالایر

شدن دیده میشود در اسید وز مقدار آن ممکن است بیا ورواضحی کاهش پیدا کند .