

## Research Paper

# The Effects of Allopurinol on Major Depressive Disorder




Farideh Ranjbaran<sup>1</sup>  \*Hamid Reza Jamilian<sup>1</sup>  Bahman Sadeghi Sade<sup>2</sup> 

1. Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.  
2. Department of Social Medicine, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.



**Citation:** Ranjbaran F, Jamilian H, Sadeghi Sade B. [The Effects of Allopurinol on Major Depressive Disorder (Persian)]. Journal of Arak University of Medical Sciences (JAMS). 2021; 24(1):98-107. <https://doi.org/10.32598/JAMS.24.1.5890.1>

 <https://doi.org/10.32598/JAMS.24.1.5890.1>



### Article Info:

Received: 26 Jul 2020

Accepted: 07 Des 2020

Available Online: 01 April 2021

### Keywords:

Allopurinol, Major depressive disorder, Treatment

## ABSTRACT

**Background and Aim** Major Depressive Disorder (MDD) is the most common mental health condition, with a severe decline in performance, disability, and a 15% risk of suicide. Allopurinol increases the level of tryptophan in the body by inhibiting xanthine oxidase, and by elevating the level of tryptophan, i.e., a precursor to serotonin. Accordingly, it can improve the symptoms of depression. This study aimed to investigate the impact of allopurinol on MDD.

**Methods & Materials** In this double-blind clinical trial, 70 patients with MDD, diagnosed based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders- Fourth Edition-Third Edition (DSM IV-TR) were randomly (paired & individual patient records) divided into two equal groups. Both research groups received 40 mg of citalopram daily for 6 weeks. In addition to citalopram, the intervention group received 300 mg allopurinol daily and the control group received a placebo. At the end of the third and sixth weeks, the examined patients were tested for Hamilton Depression Rating Scale (HDRS).

**Ethical Considerations** This study was approved by the Ethics Committee of the Arak University of Medical Sciences (Code: IR.ARAKMU.REC.1394.68). Also, it was approved by the Iranian Registry of Clinical Trials (Code: IRCT201508277373n6).

**Results** The Mean±SD HDRS's score, after 3 weeks of treatment, in the control and allopurinol groups was measured as 28.42±3.1 and 23.02±3.4, respectively. After 6 weeks after treatment, the Mean±SD depression score in the control and allopurinol groups was equal to 23.28±4.1 and 20.4±1.2, in sequence. A significant difference was observed between the research groups; thus, the intervention group obtained a lower mean score in the HDRS than the controls.

**Conclusion** Allopurinol can improve the symptoms of depression and can also be used as an adjunct in the treatment of depression.

## Extended Abstract

### 1. Introduction

Major Depressive Disorder (MDD) is the most prevalent mental health condition, i.e., associated with a severe decline in function, disability, and a 15% risk of suicide. Allopurinol

is a potent inhibitor of the enzyme xanthine oxidase and is primarily used to treat hyperuricemia and gout. This drug can increase tryptophan levels in the body by inhibiting xanthine oxidase. Therefore, it can be hypothesized that increasing the level of tryptophan, i.e., a precursor of serotonin can improve the symptoms of depression. Therefore, this study aimed to investigate the impact of allopurinol on MDD.

### \* Corresponding Author:

Hamid Reza Jamilian, PhD.

Address: Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak, Iran.

Tel: +98 (918) 3623206

E-mail: [mjamilian@yahoo.com](mailto:mjamilian@yahoo.com)

**Table 1.** Mean±SD liver tests data in the study groups

Group	Mean±SD			
	Liver Tests			
	Before Treatment		2 to 4 Weeks After Treatment	
	ALT	AST	ALT	AST
Control (Citalopram + placebo)	34.15±28.32	25.12±11.28	33.12±25.31	22.11±10.28
Intervention (Citalopram + allopurinol)	95.1±2±80.29	85.11±08.28	92.11±72.28	75.12±02.27
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

## 2. Materials and Methods

In this double-blind clinical trial, patients with MDD were randomly divided into two equal groups. Initially, their demographic information, blood uric acid level, liver tests (AST, ALT), and Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) were measured. Both study groups received 40 mg of citalopram daily for 6 weeks. In addition to citalopram, the intervention group received 300 mg of allopurinol daily and the control group received a placebo. At the end of the third and sixth weeks, the research patients were re-tested by the HDRS. Furthermore, liver tests were repeated after 2-4 weeks to receive hepatic complications. The HDRS is a clinical assessment scale for measuring depression. Finally, the obtained data were analyzed by SPSS 21, t-test, Chi-squared test, and repeated-measures Analysis of Variance (ANOVA).

**Ethical considerations:** This study was registered with the code IR.ARAKMU.REC1394.68 in the Ethics Committee of Arak University of Medical Sciences and with the code IRCT201508277373n6 in the Iranian Clinical Trial Registration Center.

## 3. Results

The Mean±SD age of the study subjects was 40.28±9.88 in the control group and 41.93±12.5 in the intervention group. According to the obtained P-value, the study groups were age-matched (P=0.238).

The Mean±SD score of HDRS in the citalopram group with placebo before treatment was equal to 32.28±2.8 and in the citalopram + allopurinol group, it was calculated as 33.22±3.2. According to the obtained P-value, there was no statistically significant difference respecting depression in both groups. However, 3 weeks after conducting the treatment, the mean HDRS scores in the citalopram and placebo groups were measured as 28.42±3.1, and in the cita-

lopram + allopurinol group, the Mean±SD was obtained as 23.02±3.4. According to the obtained P-value, a significant difference was observed respecting depression in both groups; thus, the citalopram + allopurinol group achieved a lower mean depression score, compared to the citalopram group with placebo. Moreover, 6 weeks after the treatment, the Mean±SD depression score in the citalopram and placebo groups was equal to 23.28±4.1. In the citalopram + allopurinol group, the Mean±SD score of depression was 20.4±1.2. According to the obtained P-value, a statistically significant difference was observed between the research groups; therefore, the intervention group had a lower mean score of depression in HDRS, compared to the controls.

## 4. Discussion and Conclusion

The current research results revealed that the allopurinol plus citalopram group indicated a significantly higher efficacy than the group that received citalopram alone. Caution must also be considered in interpreting the results regarding allopurinol tolerance; it has been evaluated in studies in the acute treatment phase (with a maximum follow-up of 8 weeks). However, its long-term safety in individuals with MDD remains unknown. Although a biological reason for using allopurinol in clinical practice can be found in elevated uric acid levels in subjects with MDD, further research is required to elucidate the role of purine dysfunction in the pathophysiology of MDD. Tryptophan is a cyclic amino acid and a precursor to 5-hydroxytryptamine (serotonin). Tryptophan is metabolized by the enzyme tryptophan pyrolase; this enzyme is also activated by xanthine oxidase. The activity of these enzymes increases the degradation of tryptophan and decreases its level in the body. Besides, tryptophan deficiency has been manifested to cause depressive symptoms in several studies. Allopurinol can increase the level of tryptophan, i.e., a precursor of serotonin, by inhibiting xanthine oxidase. In our study, allopurinol fostered

**Table 2.** The average of Hamilton test scores in two groups

Group	Mean±SD		
	Hamilton Depression Rating Scale		
	Before Treatment	3 Weeks After Treatment	6 Weeks After Treatment
Control (Citalopram + placebo)	32.28±2.8	28.42±3.1	23.28±4.1
Intervention (Citalopram + Allopurinol)	33.22±3.2	23.02±3.4	20.4±1.2
P	0.762	0.045	0.005

the same mechanism to improve depressive symptoms. According to the present study data, allopurinol adjunct to citalopram provided better therapeutic effects than citalopram plus placebo. Additionally, mental health disorders associated with depression in patients with allopurinol treatment regimens were significantly improved, compared to citalopram and placebo. Moreover, allopurinol can improve depressive symptoms by increasing the level of tryptophan, i.e., a precursor of serotonin. It can also be used as an effective adjunct in treating MDD.

## Ethical Considerations

### Compliance with ethical guidelines

This study was approved by the Ethics Committee of the Arak University of Medical Sciences (Code: IR.ARAKMU.REC.1394.68). Also, it was approved by the Iranian Registry of Clinical Trials (Code: IRCT201508277373n6).

### Funding

This study was extracted from PhD. dissertation of the first author at the Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, Arak University of Medical Sciences, Arak.

### Authors' contributions

All authors have participated in preparing and editing this article.

### Conflicts of interest

The authors declared no conflicts of interest

## مقاله پژوهشی

### بررسی اثر آلپورینول در درمان افسردگی اساسی

فریده رنجبران<sup>۱</sup>، \*حمیدرضا جمیلیان<sup>۱</sup>، بهمن صادقی سده<sup>۲</sup>

۱. گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.  
۲. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، ایران.

#### چکیده

**زمینه و هدف:** افسردگی اساسی، شایع‌ترین اختلال روان‌پزشکی است که با افت شدید عملکرد، ناتوانی و خطر ۱۵ درصد خودکشی همراه است. آلپورینول با مهار گزانتین اکسیداز باعث افزایش سطح تریپتوفان در بدن می‌شود و با افزایش سطح تریپتوفان که خود پیش‌ساز سروتونین است، می‌توان سبب بهبود علائم افسردگی شد. هدف از انجام این مطالعه، بررسی نقش آلپورینول در درمان افسردگی اساسی است.

**مواد و روش‌ها:** در این کارآزمایی بالینی دوسوکور تعداد هفتاد بیمار مبتلا به افسردگی اساسی بر اساس DSM IV -TR به صورت تصادفی (زوج و فرد بودن پرونده بیمار) به دو گروه مساوی تقسیم شدند. هر دو گروه روزانه چهار میلی‌گرم سیتالوپرام به مدت شش هفته دریافت کردند. علاوه بر سیتالوپرام گروه آزمایش روزانه سیصد میلی‌گرم آلپورینول و گروه کنترل دارونما دریافت کرد. در انتهای هفته سوم و ششم از بیماران تست افسردگی همیلتون گرفته شد.

**ملاحظات اخلاقی:** این تحقیق با کد اخلاق IR.AR.ARAKMUREC ۱۳۹۴/۶۸ در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک و با کد IRCT۲۰۱۵۰۸۲۷۷۳۷۳۲۶ در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت و تأیید شده است.

**یافته‌ها:** میانگین نمره همیلتون سه هفته بعد از درمان در گروه پلاسبو  $28/42 \pm 3/1$  و در گروه آلپورینول این میانگین  $23/02 \pm 3/4$  شد و بعد از شش هفته پس از درمان میانگین نمره افسردگی در گروه پلاسبو  $23/28 \pm 4/1$  و در گروه آلپورینول میانگین نمره افسردگی  $20/4 \pm 1/2$  شد که اختلاف آماری معناداری بین دو گروه مشاهده شد و بیانگر آن است که گروه آزمایش میانگین نمره افسردگی پایین‌تری در تست همیلتون نسبت به گروه کنترل داشته است.

**نتیجه‌گیری:** آلپورینول می‌تواند سبب بهبود علائم افسردگی شود و همچنین می‌توان از این دارو به عنوان یک داروی کمکی مؤثر در درمان افسردگی اساسی استفاده کرد.

اطلاعات مقاله:

تاریخ دریافت: ۰۵ مرداد ۱۳۹۹

تاریخ پذیرش: ۱۷ آذر ۱۳۹۹

تاریخ انتشار: ۱۲ فروردین ۱۴۰۰

#### کلیدواژه‌ها:

آلپورینول، اختلال افسردگی اساسی، درمان

#### مقدمه

نوراپی‌نفرین می‌تواند سبب ایجاد افسردگی شود و این فرضیه با این واقعیت که داروهای ضد افسردگی مانند مهارکننده‌های<sup>۱</sup> (MAOI)، ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای و SSRIها<sup>۲</sup> که باعث افزایش عملکرد مونوآمین می‌شوند، حمایت می‌شود [۳].

هم اکنون داروهای ضدافسردگی موجود نیازمند هفته‌ها و یا ماه‌ها زمان هستند تا اثرات خود را نشان دهند و همچنین این داروها عوارض جانبی مانند خستگی، خواب‌آلودگی، تپش قلب، احتباس ادراری، اختلالات عملکرد جنسی و غیره دارند.

افسردگی اساسی یکی از شایع‌ترین اختلالات روان‌پزشکی است و تخمین زده می‌شود تا سال ۲۰۲۰ دومین بیماری شایع در آمریکا باشد [۱]. این اختلال با افت شدید عملکرد، ناتوانی و همچنین خطر ۱۵ درصد خودکشی همراه است. بیشتر افرادی که درگیر این بیماری هستند، در سن جوانی و میانسالی قرار دارند و در نتیجه، میزان موربیدیتی بالایی را با خود همراه دارد [۲].

در مورد مکانیسم ایجاد افسردگی فرضیه‌های متعددی، از جمله فرضیه مونوآمین وجود دارد که بر اساس آن کمبود یا عدم تعادل در نوروترانسمیترهای مونوآمین مانند سروتونین، دوپامین و

1. Monoamine Oxidase Inhibitor (MAOI)  
2. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors

\* نویسنده مسئول:

دکتر حمیدرضا جمیلیان

نشانی: اراک، دانشگاه علوم پزشکی اراک، دانشکده پزشکی، گروه روان‌پزشکی.

تلفن: +۹۸ (۹۱۸) ۳۶۲۳۲۰۶

پست الکترونیکی: mjamilian@yahoo.com



بالینی برای سنجش افسردگی است. این آزمون شامل هفده آیتم است که نشانه‌های رفتاری، جسمانی و ذهنی افسردگی را می‌سنجد.

در سال ۱۳۶۵، مهریار و موسوی‌نسب این پرسش‌نامه را به فارسی ترجمه و برای استفاده آماده کردند. در برخی بررسی‌ها نقطه برش شانزده برای این مقیاس در نظر گرفته شده است. در بررسی‌های پیشین توسط همیلتون، پایایی آن از طریق ضریب همبستگی بین ارزیاب از ۹۰/۰ تا ۹۴/۰ گزارش شده است.

غرایبی، مهریار و مهرابی در سال ۱۳۷۹ ضریب پایایی این مقیاس را با مقیاس درجه‌بندی اضطراب همیلتون با استفاده از روش بازآزمایی ۸۵/۰ و ۸۹/۰ گزارش کردند. ضریب همبستگی این پرسش‌نامه و پرسش‌نامه افسردگی بک توسط توزنده جانی و عبداللهیان در سال ۱۳۷۳، ۰/۶۵ گزارش شده است.

به منظور دوسو کور بودن مطالعه، طرح به وسیله دستیار تخصصی روان پزشکی که نسبت به گروه‌بندی‌ها اطلاعی ندارد انجام پذیرفت. در نهایت داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۱، آزمون تی هم‌جنس‌گرای و آنالیز واریانس با مشاهدات تکراری تجزیه و تحلیل شد.

#### معیارهای ورود

سن ۱۸ تا ۶۵ سال، تشخیص افسردگی اساسی بر اساس مصاحبه بالینی و ملاک‌های تشخیصی DSM V، طبیعی بودن سطح خونی اسید اوریک و آنزیم‌های کبدی (ALT، AST).

#### معیارهای خروج

اختلالات روان‌پزشکی جدی‌تر (اختلالات دوقطبی، سیکلوتایمی، سایکوز، وسواس، اسکیزوفرنی)، اختلالات شخصیت، مصرف چند داروی هم‌زمان، بیماری‌های شدید جسمانی (دیابت کنترل نشده، سکنه مغزی، سابقه سرطان، بیماری‌های کلیوی، اختلالات کبدی)، مصرف اخیر وارفارین، آموکسی‌سیلین، آمپی‌سیلین، تئوفیلین، مایکوفنولات موفتیل، مصرف داروهای ضد افسردگی در ماه گذشته، بارداری و شیردهی، حساسیت به آلپورینول، وجود افکار خودکشی و یا آسیب به دیگران، سوء مصرف مواد و مصرف الکل، افزایش آنزیم‌های کبدی به میزان بیشتر یا مساوی سه برابر.

#### یافته‌ها

این مطالعه که از نوع کارآزمایی بالینی دوسو کور است و در سال‌های ۱۳۹۴ و ۱۳۹۵ در میان بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه‌کننده به بیمارستان امیرکبیر انجام شد. بعد از تشخیص بیماران بر اساس معیارهای تشخیصی DSM-V و مصاحبه بالینی انجام شده توسط دستیار بالینی مربوطه برای ورود به مطالعه از نظر معیارهای ورود بررسی شدند و در صورت تأیید شدن وارد مطالعه می‌شدند.

علاوه بر این، متابولیسم اغلب این داروها وابسته به فعالیت آنزیم‌های سیتوکروم کبدی بوده که در برخی موارد سبب ایجاد تداخلات دارویی می‌شود. از سویی دیگر بیماران ممکن است نسبت به این داروها مقاومت و یا وابستگی فیزیکی پیدا کنند [۴].

تریپتوفان یک آمینواسید حلقوی و پیش‌ساز ۵-هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) است. تریپتوفان با کمک آنزیم تریپتوفان پیرولاز متابولیزه شده و این آنزیم نیز توسط گزانتین اکسیداز فعال می‌شود [۵]. فعالیت این آنزیم‌ها باعث افزایش تخریب تریپتوفان و کاهش سطح آن در بدن می‌شود [۶] و در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است که کمبود تریپتوفان سبب ایجاد علائم افسردگی می‌شود [۷-۹]. آلپورینول یک مهارکننده قوی آنزیم گزانتین اکسیداز بوده و به شکل اولیه جهت درمان هیپریوریسمی و نقرس استفاده می‌شود [۱۰].

این دارو می‌تواند با مهار گزانتین اکسیداز باعث افزایش سطح تریپتوفان در بدن شود. از این رو، این فرضیه می‌تواند وجود داشته باشد که با افزایش سطح تریپتوفان که خود پیش‌ساز سروتونین است، بتوان سبب بهبود علائم افسردگی شد؛ بنابراین هدف از انجام این مطالعه، بررسی نقش آلپورینول در درمان افسردگی اساسی است [۱۱، ۱۲].

#### مواد و روش‌ها

در این مطالعه، کارآزمایی بالینی دوسو کور بیماران مبتلا به افسردگی اساسی مراجعه‌کننده به بیمارستان امیرکبیر پس از تأیید تشخیص با توجه به مصاحبه بالینی و بر اساس DSM-IV توسط مجری طرح و با توجه به معیارهای ورود و خروج به صورت کاملاً تصادفی و به طور متوالی در گروه‌های کنترل و آزمایش قرار گرفتند، توضیحات کافی به سرپرست، ولی یا قیم بیمار داده شد و در صورت رضایت کامل سرپرست یا قیم بیمار و کامل کردن فرم رضایت‌نامه کتبی پژوهش وارد مطالعه شدند.

پس از ثبت اطلاعات جمعیت‌شناختی، اندازه‌گیری سطح خونی اوریک اسید، انجام تست‌های کبدی (ALT، AST) و انجام تست افسردگی همیلتون بیماران به صورت تصادفی به دو گروه مساوی تقسیم شدند. هر دو گروه روزانه چهار میلی‌گرم سیتالوپرام برای مدت شش هفته دریافت کردند.

علاوه بر سیتالوپرام گروه آزمایش روزانه سیصد میلی‌گرم آلپورینول و گروه کنترل دارونما دریافت کردند. دو گروه از نظر برخی از متغیرهای مخدوش‌کننده و مداخله‌گر نظیر سن، جنس، مدت ابتلا و داروهای مصرفی و بیماری‌های همراه همسان شدند [۱۳، ۱۴].

در انتهای هفته سوم و ششم از بیماران مجدداً تست افسردگی همیلتون گرفته شد [۱۵]. همچنین جهت بررسی عوارض کبدی تست‌های کبدی مجدداً بعد از دو تا چهار هفته از دریافت دارو تکرار شد. آزمون افسردگی همیلتون جزو مقیاس‌های ارزیابی

جدول ۱. میانگین تست‌های کبدی در دو گروه مورد بررسی

میانگین $\pm$ انحراف معیار (تست‌های کبدی)				گروه
۲ تا ۴ هفته بعد از درمان		قبل از درمان		
AST	ALT	AST	ALT	
۲۸/۱۰ $\pm$ ۱۱/۲۲	۳۱/۲۵ $\pm$ ۱۲/۳۳	۲۸/۱۱ $\pm$ ۱۲/۲۵	۳۲/۲۸ $\pm$ ۱۵/۳۴	کنترل (سیتالوپرام+پلاسبو)
۲۷/۰۲ $\pm$ ۱۲/۷۵	۲۸/۷۲ $\pm$ ۱۱/۹۲	۲۸/۰۸ $\pm$ ۱۱/۸۵	۲۹/۸۰ $\pm$ ۱۲/۹۵	آزمایش (سیتالوپرام+آلوپورینول)
> / .۰۵	> / .۰۵	> / .۰۵	> / .۰۵	P



میانگین نمره آزمون همیلتون در گروه سیتالوپرام به همراه پلاسبو قبل از درمان  $2/8 \pm 32/28$  و در گروه سیتالوپرام+آلوپورینول  $3/2 \pm 33/22$  بوده که با توجه به P به دست آمده اختلاف آماری معناداری از نظر سنجش افسردگی در هر دو گروه مشاهده نشد.

در حالی که سه هفته بعد از درمان، میانگین نمره همیلتون در گروه سیتالوپرام و پلاسبو  $1/4 \pm 28/42$  و در گروه سیتالوپرام+آلوپورینول این میانگین  $4/3 \pm 23/02$  شد که با توجه به P به دست آمده اختلاف آماری معناداری از نظر سنجش افسردگی در هر دو گروه مشاهده شد که بیانگر آن است که گروه سیتالوپرام+آلوپورینول میانگین نمره افسردگی پایین‌تری نسبت به گروه سیتالوپرام به همراه پلاسبو داشتند.

بعد از شش هفته از دوره درمان، میانگین نمره افسردگی در گروه سیتالوپرام و پلاسبو  $1/4 \pm 23/28$  و در گروه سیتالوپرام+آلوپورینول میانگین نمره افسردگی  $2/1 \pm 20/4$  شد که توجه به P به دست آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه مشاهده شد که بیانگر آن است که گروه آزمایش میانگین نمره افسردگی پایین‌تری در تست همیلتون نسبت به گروه کنترل داشته است (جدول‌های شماره ۱ و ۲).

### بحث

این مطالعه با هدف بررسی اثر آلوپورینول در درمان افسردگی

بیمارانی که معیارهای ورود را داشتند، انتخاب شده و به صورت کاملاً تصادفی و به طور متوالی در گروه‌های کنترل و آزمایش قرار گرفتند. توضیحات کافی به سرپرست، ولی یا قیم بیمار داده شد و در صورت رضایت کامل سرپرست یا قیم بیمار و کامل کردن فرم رضایت‌نامه کتبی پژوهش وارد مطالعه می‌شدند.

در طول مطالعه، بیمارانی که معیارهای خروج از مطالعه را داشتند از طرح خارج می‌شدند و به جای آنها بیمار جدید جایگزین می‌شد. بعد از تکمیل شدن نمونه‌ها در هر گروه، ۳۵ بیمار مبتلا به افسردگی اساسی قرار گرفته بودند.

در گروه کنترل (سیتالوپرام+پلاسبو) تعداد شانزده نفر (۴۵/۷۱ درصد) مرد و تعداد نوزده نفر (۵۴/۲۸ درصد) زن بودند و در گروه آزمایش (سیتالوپرام+آلوپورینول) تعداد چهارده نفر (۴۰ درصد) مرد و ۲۱ نفر (۶۰ درصد) زن بودند که با توجه به P به دست آمده اختلاف آماری معناداری از نظر جنسیت بین دو گروه مشاهده نشد ( $P=0/369$ ).

میانگین و انحراف معیار سن در گروه کنترل  $9/88 \pm 40/28$  و در گروه آزمایش  $5/12 \pm 41/93$  بود که با توجه به P به دست آمده دو گروه از نظر سن همسان بودند ( $P=0/238$ ). هنگام مطالعه در ابتدای هفته دوم در گروه آزمایش، دو نفر به علت عارضه تهوع، یک نفر به علت درد عضلانی و یک نفر به علت سردرد از مطالعه خارج شدند و در گروه کنترل در هفته اول دو نفر به علت تهوع از مطالعه خارج شدند.

جدول ۲. میانگین نمره آزمون همیلتون در دو گروه مورد بررسی

میانگین $\pm$ انحراف معیار (سنجش افسردگی همیلتون)			گروه
۶ هفته بعد از درمان	۳ هفته بعد از درمان	قبل از درمان	
۲۳/۲۸ $\pm$ ۴/۱	۲۸/۴۲ $\pm$ ۳/۱	۳۲/۲۸ $\pm$ ۲/۸	کنترل (سیتالوپرام+پلاسبو)
۲۰/۴ $\pm$ ۱/۲	۲۳/۰۲ $\pm$ ۳/۴	۳۳/۲۲ $\pm$ ۳/۲	آزمایش (سیتالوپرام+آلوپورینول)
۰ / .۰۰۵	۰ / .۰۴۵	۰ / .۷۶۲	P





دلیل تأثیر قابل توجه آلپورینول در نتایج این تحقیق، برای تأیید اطمینان از یافته‌های ما، تحقیقات بیشتری با الگوهای درمانی دقیق‌تر برای هر دو گروه آزمایش و کنترل مورد نیاز است.

آلپورینول علاوه بر درمان استاندارد با تثبیت‌کننده‌های خلق‌وخو و یا داروهای ضدروان‌پریشی نسل دوم، به‌ویژه برای شدیدترین نوع شیدایی دوقطبی یا افسردگی اساسی می‌تواند یک گزینه درمانی امیدوارکننده باشد.

البته، قبل از ادعای مزایای آلپورینول، باید سطح شواهد مربوطه در مراکز بزرگ‌تر همچنین کارآیی و تحمل آن بررسی شود. علاوه بر این، از آنجا که تمام مطالعات موجود دوره‌های پیگیری کوتاه (۴-۸ هفته) داشتند، داده‌های طولانی‌مدت نیز به منظور بررسی ایمنی این دارو و نقش بالقوه آن در درمان نگهدارنده مورد نیاز است.

متأسفانه، کمبود مطالعات در این زمینه وجود دارد و فقط یک پروتکل تحقیقاتی با نتایج ناشناخته ثبت شده است. علاوه بر این، در تفسیر نتایج در مورد تحمل آلپورینول نیز احتیاط لازم است، زیرا در مطالعات انجام‌شده در مرحله درمان حاد (با حداکثر پیگیری هشت هفته) ارزیابی شده است، درحالی‌که ایمنی طولانی‌مدت در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی ناشناخته باقی مانده است. از طرف دیگر، پیشنهاد یک دُز مطلوب آلپورینول امکان‌پذیر نیست، زیرا در کارآزمایی‌های بالینی از دُزهای ناهمگن استفاده می‌کنند و متا رگرسیون مربوطه رابطه دُز پاسخ را نشان نمی‌دهد.

سرانجام، اگرچه یک دلیل بیولوژیکی برای استفاده از آلپورینول در عمل بالینی می‌تواند در افزایش سطح اسید اوریک در افراد مبتلا به افسردگی اساسی یافت شود، اما تحقیقات بیشتری برای روشن شدن نقش اختلال عملکرد پورینریک در پاتوفیزیولوژی اختلال افسردگی اساسی مورد نیاز است [۱۷، ۱۸].

تریپتوفان یک آمینواسید حلقوی و پیش‌ساز پنج هیدروکسی تریپتامین (سروتونین) است. تریپتوفان با کمک آنزیم تریپتوفان پیرولاز متابولیزه شده و این آنزیم نیز توسط گزانتین اکسیداز فعال می‌شود. فعالیت این آنزیم‌ها باعث افزایش تخریب تریپتوفان و کاهش سطح آن در بدن می‌شود و کمبود تریپتوفان در ایجاد علائم افسردگی در مطالعات متعدد به اثبات رسیده است. آلپورینول می‌تواند با مهار گزانتین اکسیداز باعث افزایش سطح تریپتوفان که خود پیش‌ساز سروتونین است، شده که در مطالعه ما نیز آلپورینول با همین مکانیسم سبب بهبود علائم افسردگی شد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر، داروی آلپورینول به همراه سیتالوپرام از اثرات درمانی بهتری نسبت به سیتالوپرام به همراه پلاسبو برخوردار بود. همچنین اختلالات روانی همراه با افسردگی

اساسی انجام گرفت. در این مطالعه، اثرات درمانی سیتالوپرام به تنهایی و سیتالوپرام به همراه آلپورینول در بیماران مبتلا به افسردگی اساسی بررسی و روند بهبودی اختلالات روانی همراه با آن در دو گروه درمانی مقایسه شد. نتایج این مطالعه نشان داد گروهی که آلپورینول به همراه سیتالوپرام دریافت کرده بودند، به طور معناداری نسبت به گروهی که سیتالوپرام به تنهایی مصرف کردند از کارایی بالاتری برخوردار بوده است.

در این مطالعه، اختلاف آماری معناداری از نظر جنسیت بین دو گروه مشاهده نشد ( $P=0/369$ ) و هر دو گروه از نظر سنی همسان بودند ( $P=0/238$ ). همچنین دو گروه از نظر تحصیلات اختلاف آماری معناداری با هم نداشتند ( $P=0/769$ ) و نیز بین دو گروه از نظر وضعیت اشتغال نیز اختلاف آماری معناداری مشاهده نشد ( $P=0/875$ ). از نظر محل سکونت نیز اختلاف آماری معناداری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/635$ ).

میانگین نمره آزمون همیلتون در گروه سیتالوپرام قبل از درمان  $21/8 \pm 2/2$  و در گروه سیتالوپرام+آلپورینول  $22/2 \pm 2/2$  بوده که با توجه به  $P$  به‌دست‌آمده اختلاف آماری معناداری از نظر سنجش افسردگی در هر دو گروه مشاهده نشد.

درحالی‌که سه هفته بعد از درمان میانگین نمره همیلتون در گروه سیتالوپرام  $21/1 \pm 2/4$  و در گروه سیتالوپرام+آلپورینول این میانگین  $23/4 \pm 2/2$  شد که با توجه به  $P$  به‌دست‌آمده اختلاف آماری معناداری از نظر سنجش افسردگی در هر دو گروه مشاهده شد که بیانگر آن است که گروه سیتالوپرام+آلپورینول میانگین نمره افسردگی پایین‌تری نسبت به گروه سیتالوپرام داشتند.

بعد از شش هفته از دوره درمان، میانگین نمره افسردگی در گروه سیتالوپرام  $21/4 \pm 2/3$  و در گروه سیتالوپرام+آلپورینول میانگین نمره افسردگی  $21/2 \pm 1/4$  شد که توجه به  $P$  به‌دست‌آمده اختلاف آماری معناداری بین دو گروه مشاهده شد که بیانگر آن است که گروه آزمایش، میانگین نمره افسردگی پایین‌تری در تست همیلتون نسبت به گروه کنترل داشته است.

کارو و همکاران در سال ۲۰۱۳ اثر ضدافسردگی آلپورینول و ویرا و همکاران در سال ۲۰۰۸ مؤثر بودن آلپورینول همراه با لیتیم در درمان دوره مانیای اختلال دوقطبی را تأیید کردند که با مطالعه ما همسو بوده است. آخوندزاده و همکاران در سال ۲۰۰۶ به بهبود علائم مانیا با آلپورینول دست یافتند [۱۶].

آلپورینول داروی مهارکننده قوی آنزیم گزانتین اکسیداز است و به شکل اولیه جهت درمان هایپروریسمی و نقرس استفاده می‌شود. آلپورینول به عنوان درمان کمکی بر علائم شیدایی در افراد مبتلا به اختلال دوقطبی و افسردگی اساسی مؤثر است، ولی با این حال، تأثیر آن، اگرچه از نظر آماری قابل توجه است، اما به نظر می‌رسد از نظر بالینی معنادار نباشد. با وجود این، به

در بیماران با رژیم درمانی آلوپورینول نسبت به داروی سیتالوپرام به همراه پلاسبو بهبود قابل توجهی داشتند و آلوپورینول با افزایش سطح تریپتوفان که خود پیش‌ساز سروتونین است، می‌تواند سبب بهبود علائم افسردگی شود و همچنین می‌توان از این داروی به عنوان یک داروی کمکی مؤثر در درمان افسردگی اساسی استفاده کرد.

## ملاحظات اخلاقی

### پیروی از اصول اخلاق پژوهش

این تحقیق با کد اخلاق Ir.arakmu.rec1394/68 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک و با کد IRCT201508277373n6 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران ثبت و تأیید شده است.

### حامی مالی

این مقاله از رساله‌ی دکتری تخصصی نویسنده اول در گروه روان‌پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اراک، اراک، استخراج شده است.

### مشارکت نویسندگان

همه نویسندگان در تهیه و ویرایش این مقاله مشارکت داشته‌اند.

### تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندگان این مقاله تعارض منافع ندارد.



## Reference

- [1] Viinamaki H, Heiskanen T, Lehto SM, Niskanen L, Koivumaa-Honkanen H, Tolmunen T, et al. Association of depressive symptoms and metabolic syndrome in men. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009; 120(1):23-9. [DOI:10.1111/j.1600-0447.2008.01333.x]
- [2] Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
- [3] Lee S, Jeong J, Kwak Y, Park SK. Depression research: where are we now? *Molecular Brain*. 2010; 3:8. [DOI:10.1186/1756-6606-3-8]
- [4] O'Donnell JM, Shelton RC. Drug therapy of depression and anxiety disorders. In: Brunton L, Chabner B, Knollman B, editors. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 12<sup>th</sup> ed. New York: McGraw Hill; 2011. pp. 397-415.
- [5] Becking GC, Johnson WJ. The inhibition of tryptophan pyrrolase by allopurinol, an inhibitor of xanthine oxidase. *Can J Biochem*. 1967; 45(11):1667-72. [DOI:10.1139/o67-197]
- [6] Karve AV, Jagtiani SS, Chitnis KA. Evaluation of effect of allopurinol and febuxostat in behavioral model of depression in mice. *Indian J Pharmacol*. 2013; 45(3):244-7. [DOI:10.4103/0253-7613.111922]
- [7] Sublette ME, Galfalvy HC, Fuchs D, Lapidus M, Grunebaum MF, Oquendo MA, et al. Plasma kynurenine levels are elevated in suicide attempters with major depressive disorder. *Brain Behav Immun*. 2011; 25(6):1272-8. [DOI:10.1016/j.bbi.2011.05.002]
- [8] Feder A, Skipper J, Blair JR, Buchholz K, Mathew SJ, Schwarz M, et al. Tryptophan depletion and emotional processing in healthy volunteers at high risk for depression. *Biol Psychiatry*. 2011; 69(8):804-7. [DOI:10.1016/j.biopsych.2010.12.033]
- [9] Oxenkrug GF. Tryptophan kynurenine metabolism as a common mediator of genetic and environmental impacts in major depressive disorder: the serotonin hypothesis revisited 40 years later. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2010; 47(1):56-63. [PMCID] [PMID]
- [10] Rundles RW. The development of allopurinol. *Archives of internal medicine*. 1985; 145(8):1492-503. [DOI:10.1001/archinte.145.8.1492]
- [11] Jahangard, L, Soroush, S, Haghighi, M, Ghaleiha, A, Bajoghli, H, Holsboer-Trachsler, E, et al In a double-blind, randomized and placebo-controlled trial, adjuvant allopurinol improved symptoms of mania in in-patients suffering from bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014; 24:1210-21. [DOI:10.1016/j.euroneuro.2014.05.013]
- [12] Kesebir, S, Tatdil Yaylac, E, Suner, O, Gultekin, BK. Uric acid levels may be a biological marker for the differentiation of unipolar and bipolar disorder: The role of affective temperament. *J Affect Disord* 2014; 165:131-4. [DOI:10.1016/j.jad.2014.04.053]
- [13] Akhondzadeh S, Milajerdi MR, Amini H, Tehrani-Doost M. Allopurinol as an adjunct to lithium and haloperidol for treatment of patients with acute mania: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Bipolar Disorders*. 2006; 8(5 Pt 1):485-9. [DOI:10.1111/j.1399-5618.2006.00363.x]
- [14] Ram J. Bishnoi. Clinical potential of allopurinol in the treatment of bipolar disorder. *Indian J Psychol Med*. 2014; 36(2):218-220. [DOI:10.4103/0253-7176.131008]
- [15] Dickerson FB, Stallings CR, Origoni AE, Sullens A, Khushalani S, Sanderson N, Yolken RH. A double-blind trial of adjunctive allopurinol for schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009; 109(1-3):66-9. [DOI:10.1016/j.schres.2008.12.028]
- [16] Beck AT, Beamesderfer A. Assessment of depression: the depression inventory. *Modern problems of pharmacopsychiatry*. 1974;7(0):151-69 [DOI:10.1159/000395074]
- [17] Hamilton M. A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1960; 23:56-6. [DOI:10.1136/jnnp.23.1.56]
- [18] Bartoli F, Crocarno C, Clerici M, Carra G. Allopurinol as add-on treatment for mania symptoms in bipolar disorder: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJPsych*. 2017; 210(1):10-5. [DOI:10.1192/bjp.bp.115.180281]

This Page Intentionally Left Blank