The Effects of Allopurinol on Major Depressive Disorder

Farideh Ranjbaran1, *Hamid Reza Jamilian1, Bahman Sadeghi Sade2

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.

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
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 citalopram + 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
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.

---

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

| Group                               | Hamilton Depression Rating Scale | Mean±SD       |
|-------------------------------------|----------------------------------|---------------|
|                                     | 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                 |

Ranjbaran F, et al. Investigation of the Effect of Allopurinol in the Treatment of Major Depression. JAMS. 2021; 24(1):98-107.
مقاله پژوهشی
بررسی اثر آلوده‌پوریونول در هرمان افسردگی اساسی

فرشته رنجیری، حمیدرضا جمیلیان

1. دکتر ورزشی، دانشگاه ملی پزشکی اراک، اراک، ایران
2. دکتر روان پزشکی، دانشگاه ملی پزشکی اراک، اراک، ایران

نوع مقاله: مقاله پژوهشی

الف. مقدمه

افسردگی اساسی یکی از شایع‌ترین اختلالات روانی‌پزشکی است که بافت‌های شدید عملکردی دارا بودن، و حتی افرادی که بافت‌های شدید عملکردی دارای میان‌رده‌ی نرخ خودکشی همراه است. بیشتر افرادی که بافت‌های شدید عملکردی دارا بودند در سن جوانی و میانسالی قرار دارند و در ایالات امریکا افرادی با اختلال افسردگی، افزایش ۱۵ درصدی درصد خودکشی را داشته‌اند. این افزایش خودکشی در افرادی با اختلال افسردگی، باید دوباره در نظر گرفته شود و به خوبی توضیح داده شود. در مورد افرادی با اختلال افسردگی، مراحل مختلفی در درمان این عفونت، مورد مطالعه قرار گرفته است. درمان‌های موجود شامل بکری، داروهای ضد افسردگی، محض‌گرایی و عتیقه‌گرایی هستند. درمان‌های موجود شامل بکری، داروهای ضد افسردگی، محض‌گرایی و عتیقه‌گرایی هستند. درمان‌های موجود شامل بکری، داروهای ضد افسردگی، محض‌گرایی و عتیقه‌گرایی هستند.

ب. کالی‌برایژکت

آلوده‌پوریونول اختلال افسردگی اساسی و درمان

درک و مقدمه

بررسی اثر آلوده‌پوریونول در هرمان افسردگی اساسی با استفاده از نتایج مطالعه‌ها می‌تواند بهبود تولید بدن سیتالوپرام (SSRI) و آلوده‌پوریونول در گروه آزمایش نسبت به گروه کنترل داشته‌اند.

الف. مواد و روش‌ها

در این کارآزمایی بالینی دوگروه تعیین شدند: شصت و گروه کنترل داروی ضد افسردگی سیتالوپرام (SSRI) و گروه آزمایش (دوگروه آلوده‌پوریونول). در میانگین ۳ هفته بعد از درمان در گروه پلاسما، میانگین نمره همیلتون نسبت به گروه کنترل (۳۱/۳ ± ۶/۳) می‌باشد. در این مطالعه، این میانگین نمره افسردگی در گروه پلاسما (۳۱/۳ ± ۶/۳) بیشتر از گروه آزمایش (۲۸/۵ ± ۶/۳) بود. نتایج آماری معناداری بین گروه آزمایش و گروه کنترل مشاهده شد.

ج. نتایج

در مورد افرادی با اختلال افسردگی، مراحل مختلفی در درمان این عفونت، مورد مطالعه قرار گرفته است. درمان‌های موجود شامل بکری، داروهای ضد افسردگی، محض‌گرایی و عتیقه‌گرایی هستند.

د. جمله کلیه

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

کلیدواژه‌ها:
آلوده‌پورینول، اختلال افسردگی اساسی، درمان

آدرس مراجعه:
D.M. IV - TR

تمام آماده‌سازی در سال ۱۳۹۹ میلادی، پذیرش در سال ۱۳۹۹ میلادی، انتشار در سال ۱۴۰۰ میلادی

اطلاعات مقاله:
۱۳۹۹ مرداد ۰۵: تاریخ دریافت
۱۳۹۹ آذر ۱۷: تاریخ پذیرش
۱۴۰۰ فروردین ۱۲: تاریخ انتشار

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

تشکر می‌گویم

دکتر حمیدرضا جمیلیان

دکتر فریده رنجبران

پست الکترونیکی:
mjamilian@yahoo.com
مصاحبه بالینی انجام شده و مراجعه کننده به بیمارستان امیرکبیر انجام شد. بعد از تشخیص بیماران مبتلا به افسردگی اساسی و شناختن اثرات ویژه تی، مجذور کای و نسبت به آنها رضایت در مطالعه، طرح به وسیله دستار انجام شد. برای ارزیابی امتیازات انسانی افسردگی بر اساس ارزیابی تی، موجذور کای و نسبت، بیمارانی که نسبت به این امتیازات انسانی افسردگی ۱۶ با امتیازات بالاتر، انتخاب شدند.

بررسی اثر آلوپورینول در درمان افسردگی اساسی

پژوهش‌های مختلف در مورد بدنی و روانی درمان افسردگی با آلوپورینول انجام شده‌است. بر اساس این پژوهش‌ها، آلوپورینول به عنوان یک ترکیب جدید در درمان افسردگی اقدام به بهبود علائم بدنی و روانی بیماران می‌شود.

آلوپورینول با توانایی تولید اکسیداز آنزیمی که باعث افزایش سطح سیتالوپرام می‌گردد، بتوان بهبود علائم افسردگی را ایجاد کند. این دارو می‌تواند با مهار گزانتین اکسیداز باعث افزایش سطح گزانتین و کاهش سطح آن در بدن شود.

علاوه بر این، مطالعه‌های آزمایشگاهی نشان داده که آلوپورینول می‌تواند با توجه به مصاحبه بالینی و بر اساس معیارهای ورود و خروج سطح سیتالوپرام و در مطالعات متعدد، به عنوان یکی از امکانات درمان افسردگی از بین نمایش داده شده است.

پروانه‌های جدید

پروانه‌های جدید در مطالعات درمان افسردگی مورد بررسی قرار گرفتند. پروانه‌های جدید ممکن است بهبود علائم افسردگی را ایجاد کنند و بهبود درمانی از نظر روانی و بدنی را بهبود بخشند.

پروانه‌های جدید ممکن است بهبود علائم افسردگی را ایجاد کنند و بهبود درمانی از نظر روانی و بدنی را بهبود بخشند. در این پروانه‌ها، انجام بررسی بهبود درمانی افسردگی با آلوپورینول مورد بررسی قرار گرفت.

پروانه‌های جدید ممکن است بهبود علائم افسردگی را ایجاد کنند و بهبود درمانی از نظر روانی و بدنی را بهبود بخشند. در این پروانه‌ها، انجام بررسی بهبود درمانی افسردگی با آلوپورینول مورد بررسی قرار گرفت.
پیمانکاری که محیطی ورودی را داشتند، انتخاب شد و به صورت کامل تصادفی و به طور منظم در گروه‌های کنترل و آزمایش قرار گرفتند. توزیع‌های کلیه بسیاری، از جمله برای بیماران شدید در صورت رضایت کامل سرپرست با قیمت بیماری کامل را در مورد رضایت‌گذاری برای ظهور ریز مطالعه می‌شد.

در گروه کنترل (سیتالوپرام + پلاسمباز) ۱۶ بیمار مبتلا به افسردگی کنترلی قرار گرفتند. در گروه آزمایش (سیتالوپرام + آلوپورینول) ۱۷ بیمار بود که توسط میانگین سن و انتخاب آماری متغیر از چهار گروه بین دو گروه مشاهده شدند.

جدول ۱. میانگین سنجش‌های کبدی در دو گروه کنترل و آزمایش

| میانگین سنجش‌های کبدی (سنجش‌های کبدی) | گروه      |
|------------------------------------------|-----------|
|                                       | کنترل (سیتالوپرام + پلاسمباز) | آزمایش (سیتالوپرام + آلوپورینول) |
| AST                                      | ۳۳۴ ± ۲۸۴ | ۳۳۴ ± ۲۸۴ |
| ALT                                      | ۳۳۴ ± ۲۸۴ | ۳۳۴ ± ۲۸۴ |

میانگین نمره آزمون همیلتون در گروه سیتالوپرام به همراه پلاسبو و در گروه سیتالوپرام + آلوپورینول پلاسمبررسی شد. درحالیکه میانگین نمره آزمون همیلتون در گروه سیتالوپرام به همراه پلاسبو و در گروه سیتالوپرام + آلوپورینول پلاسمبررسی شد. درحالیکه میانگین نمره آزمون همیلتون در گروه سیتالوپرام به همراه پلاسبو و در گروه سیتالوپرام + آلوپورینول پلاسمبررسی شد.
دچار افسردگی باشد. در این مطالعه، اثرات درمانی آلوپورینول به‌عنوان یک داروی ضد افسردگی، مطالعه‌ای در مورد آن اجرا شد.

آلوپورینول، دارویی است که با مکانیزمی که در مطالعه ما شناخته شد، بهبودی در علائم افسردگی‌های دو قطبی و افسردگی‌های اساسی را تجربه کردند.

در این مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری از نظر جنسیت بین دو گروه مشاهده نشد. البته در این مطالعه، اثرات درمانی آلوپورینول به‌عنوان یک داروی ضد افسردگی در برابر اختلالات روانی در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی مورد نیاز است.

در این مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری از نظر جنسیت بین دو گروه مشاهده نشد. البته در این مطالعه، اثرات درمانی آلوپورینول به‌عنوان یک داروی ضد افسردگی در برابر اختلالات روانی در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی مورد نیاز است.

در این مطالعه، اختلاف آماری معنی‌داری از نظر جنسیت بین دو گروه مشاهده نشد. البته در این مطالعه، اثرات درمانی آلوپورینول به‌عنوان یک داروی ضد افسردگی در برابر اختلالات روانی در افراد مبتلا به اختلال افسردگی اساسی مورد نیاز است.
در بیماران با رژیم درمانی آلوریپوئدول نسبت به طریق سیتالوپرام به‌همراه پلاسکوفکال، نتایج تحقیق و آلوریپوئدول با افزایش سلحداروی سرنگ، که به خود بیشتر سخت‌تر واقع شده است، می‌تواند سبب بهبود علامت‌های فیزیولوژیک شود و همچنین ممکن است انرژی به عنوان یک علائم کمکی مؤثر در درمان افسردگی اساسی استفاده گردد.

ملاحظات اخلاقی

امروز از اصول اخلاق پژوهش

این تحقیق با کد اخلاق 1394/68/IR.Ir.arakmu. rec1394.68 در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اراک و با کد IRCT201508277373n6 در مرکز ثبت گزارش‌های بالینی ایران ثبت و تایید شده است.

حاجی مالی

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

مشارکت نویسندهان

همه نویسندهان در تهیه و ویرایش این مقاله مشارکت داشته‌اند.

تعارض منافع

بنابر اظهار نویسندهان 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. Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 9th 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] 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]

[5] 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. 12th ed. New York: McGraw Hill; 2011. pp. 397-415.

[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(6):1492-503. [DOI:10.1001/archinte.145.6.1492]

[11] Jahangard, L, Soroush, S, Haghighi, M, Ghaleiha, A, Bajoghli, H, Holbober-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] Kesebic, S, Tatdil Yalac, 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, Origno AE, Sullivan A, Khushalani S, Sandson 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, Crocamo 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]
