

پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)  
ویژه‌نامه مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز و متابولیسم (۱)  
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی- درمانی شهید بهشتی  
سال ۲۲، شماره ۱، صفحات ۶۵-۷۰ (فروردین-خرداد ۱۳۷۷)

## اثر بالینی پروپیل تیواوراسیل ساخت ایران هورمون و مقایسه با فرآورده مشابه خارجی

دکتر فریدون عزیزی\*

\* مرکز تحقیقات غدد درون‌ریز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

### خلاصه

جهت بررسی اثر بالینی پروپیل تیواوراسیل (PTU) ساخت ایران هورمون و مقایسه آن با فرآورده مشابه خارجی به ۱۷ بیمار مبتلا به پرکاری تیروئید (گروه ۱) ساخت ایران هورمون داده شد و برای ۱۱ نفر دیگر (گروه ۲) ساخت PTU یک کارخانه آلمانی تجویز شد. به هر دو گروه در چهار هفته اول ۲۰۰ میلی‌گرم و در چهار هفته بعد ۵۰ میلی‌گرم دارو داده شد. اندازه‌گیری  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH به روش رادیوایمونواسی و اندازه‌گیری جذب  $T_3$  توسط رزین با کیت‌های تجارتي قبل و در هفته‌های دوم، چهارم و هشتم پس از درمان انجام شد. در هر دو گروه غلظت سرمی  $T_3$ ،  $T_4$  و جذب  $T_3$  توسط رزین کاهش یافت.  $T_4$  سرم پس از ۴ هفته در گروه ۱ از  $5/3 \pm 19/1$  به  $3/3 \pm 9/2$  و در گروه ۲ از  $1/5 \pm 21/0$  به  $2/2 \pm 8/9$   $\mu\text{g/dl}$  کاهش پیدا کرد. همچنین،  $T_3$  سرم در گروه ۱ از  $181 \pm 462$  به  $52 \pm 197$  و در گروه ۲ از  $426 \pm 189$  به  $63 \pm 182$  نانوگرم در دسی‌لیتر کاهش یافت (همه تغییرات با  $P < 0/001$  معنی دار بودند). ۸ هفته پس از درمان در  $T_4$  هر دو گروه تغییری بروز نکرد ولی  $T_3$  هر دو گروه، نسبت به هفته چهارم افزایش یافت؛ به ترتیب،  $43 \pm 262$  و  $53 \pm 220$  نانوگرم در دسی‌لیتر در دو گروه اول و دوم. بین اثر دو دارو در کاهش  $T_3$  و  $T_4$  اختلافی دیده نشد. این بررسی نشان می‌دهد که پروپیل تیواوراسیل ساخت ایران هورمون می‌تواند به جای مشابه خارجی آن مورد استفاده قرار گیرد. همچنین برای درمان پرکاری تیروئید با این دارو باید به مقدار بیشتری استفاده شود. پیشنهاد می‌شود برای ماه اول روزانه ۳۰۰ میلی‌گرم و در ماه دوم ۱۰۰ میلی‌گرم تجویز شود.

## مقدمه

درمان دارویی پرکاری تیروئید با دو داروی عمدۀ این گروه تیونامید (پروپیل تیواوراسیل و متی‌مازول) انجام می‌شود (۱-۴). پروپیل تیواوراسیل از جفت و شیر کمتر عبور می‌کند و متی‌مازول نیمه عمر طولانی‌تر دارد و به ویژه در درون یاخته تیروئید نیمه عمر بسیار طولانی دارد؛ مع‌هذا، اثر هر دو دارو در درمان بیماری و عوارض آنها تقریباً یکسان است. در کشور ما سالهاست که متی‌مازول به عنوان داروی اصلی ضدپرکاری تیروئید تولید می‌شود. مطالعات ما نشان داده است که مقدار درمان کننده و نگهدارنده این دارو به مراتب کمتر از میزانی است که در کتابهای مرجع آمده است که احتمال دارد این موضوع به دلیل مصرف کم پد در کشور ما باشد (۵-۷). اگرچه با مصرف نمک یددار اثربخشی دارو، از نظر آماری، کمتر شده ولی هنوز مقادیر پائین متی‌مازول مؤثر می‌باشند و حالت مقاومت بر دارو که با مصرف ید زیاد دیده می‌شود، در ایران وجود ندارد (۸ و ۹).

در مواردی که مصرف متی‌مازول با عوارض جانبی همراه می‌شود به مصرف پروپیل تیواوراسیل نیاز می‌افتد. به علاوه، برخی از مؤلفان، به ویژه پژوهشگران آمریکائی، مصرف پروپیل تیواوراسیل را در زنان باردار و شیرده بر متی‌مازول ارجح می‌دانند (۱۰). در بررسی قبلی ما مقدار مصرفی پروپیل تیواوراسیل نیز در بیماران ایرانی کمتر از مقادیری است که در کتابهای مرجع توصیه شده است (۴).

با توجه به اینکه فرمول پروپیل تیواوراسیل را شرکت ایران هورمون تدوین کرده است، در پژوهش حاضر، اثرات بالینی فرآورده‌های PTU ساخت ایران هورمون، با مشابه خارجی آن و نیز بروز عوارض جانبی در دو فرآورده مورد بررسی قرار گرفت.

## روش تحقیق

۳۴ بیمار مبتلا به پرکاری غده تیروئید از نوع گواتر منتشر سمی که برای اولین بار جهت درمان مراجعه کرده بودند به طور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. از این تعداد در پایان بررسی ۱۷ نفر در گروه PTU ساخت ایران هورمون و ۱۱ نفر در گروه PTU مشابه خارجی مراجعه کردند. مطالعه به صورت Sequential Randomized Controlled Double Blind Trial انجام شد. ابتدا بررسی بالینی انجام و نمونه خون جهت اندازه‌گیری هورمون‌ها اخذ شد و سپس دارو به ترتیب زیر تجویز گردید:

گروه (۱) پروپیل تیواوراسیل ساخت ایران هورمون به مقدار ۱۰۰ میلی‌گرم و دو بار در روز (روزی ۴ قرص)

گروه (۲) PTU ساخت کارخانه آلمانی دکتر هربراند (Dr. Herbrand KG)، ۱۰۰ میلی‌گرم و دو بار در روز (روزی ۴ قرص). در هر دو گروه، مقدار دارو پس از چهار هفته به ۵۰ میلی‌گرم (یک قرص) در روز کاهش یافت.

در فواصل ۲، ۴ و ۸ هفته بیماران از نظر بالینی بررسی شدند و جهت اندازه‌گیری هورمون‌ها و CBC نمونه خون گرفته شد.

## بررسی بالینی

گرفتن شرح حال، بررسی سیستم‌ها و معاینه بالینی بخصوص از نظر علائم پرکاری و کم‌کاری تیروئید و عوارض دارو را شامل می‌شود.

## بررسی آزمایشگاهی

اندازه‌گیری  $T_3$ ،  $T_4$  و TSH به روش رادیوایمونواسی و اندازه‌گیری جذب  $T_3$  توسط رزین و با کیت‌های آزمایشگاهی انجام شد.

## روش آماری

برای مقایسه یافته‌های یک گروه از Paired t test و برای مقایسه یافته‌های بین گروهها از t test استفاده شد.

## نتایج

۱۷ نفر در گروه پروپیل تیواوراسیل ساخت ایران هورمون و ۱۱ بیمار در گروه PTU مشابه خارجی دوره چهار هفته درمان را کامل کردند. متوسط سن بیماران در دو گروه به ترتیب  $۱۲ \pm ۳۶$  و  $۹ \pm ۳۷$  سال بود. در گروه یک ۱۳ زن و ۴ مرد و در گروه دو ۸ زن و ۳ مرد قرار داشتند. مطالعه بالینی و بررسی هورمونی در ۶ و ۴ بیمار به ترتیب در گروههای یک و دو، ۲ هفته پس از درمان انجام شد. ۸ هفته پس از درمان ۶ نفر از گروه یک و سه نفر از گروه ۲ برای بررسی مراجعه کردند.

## تغییر در غلظت هورمونها پس از درمان

در هر دو گروه، ۲ و ۴ هفته پس از درمان کاهش معنی‌داری در غلظت‌های  $T_3$  و  $T_4$  و جذب  $T_3$  توسط رزین مشهود بود. متوسط  $T_3$  و  $T_4$  در هر دو

گروه به نصف میزان قبل از درمان کاهش یافت (جدول ۱). برای  $T_4$  قبل از درمان و در هفته‌های ۲ و ۴ پس از درمان در گروه ۱: به ترتیب  $۱۹/۱ \pm ۵/۳$ ،  $۱۱/۱ \pm ۳/۹$  و  $۹/۲ \pm ۳/۳$  و در گروه ۲:  $۲۱/۰ \pm ۱/۵$ ،  $۲/۹ \pm ۱۰/۲$  و  $۲/۲ \pm ۸/۹$  میکروگرم در دسی‌لیتر بود.  $P < ۰/۰۰۰۱$  برای هر دو گروه). برای  $T_3$  در گروه ۱:  $۱۸۱ \pm ۴۶۲$ ،  $۵۹ \pm ۲۱۵$  و  $۵۲ \pm ۱۹۷$  و در گروه ۲ به ترتیب  $۱۸۹ \pm ۴۲۶$ ،  $۶۴ \pm ۲۳۰$  و  $۶۳ \pm ۱۸۲$  نانوگرم در دسی‌لیتر، به ترتیب قبل و در هفته‌های ۲ و ۴ پس از درمان بود ( $P < ۰/۰۰۱$  برای هر دو گروه). در میزان جذب  $T_3$  توسط رزین در هر دو گروه کاهش همزمان مشهود بود. گروه ۱:  $۲/۸ \pm ۳۷$ ،  $۳/۶ \pm ۳۳$  و  $۲/۳ \pm ۳۰$ ؛ گروه ۲:  $۳/۱ \pm ۳۸$ ،  $۲/۲ \pm ۳۱$  و  $۲/۵ \pm ۲۹$  به ترتیب قبل، ۲ و ۴ هفته پس از درمان ( $P < ۰/۰۰۱$  برای هر دو گروه).

۴ هفته پس از درمان با پروپیل تیواوراسیل روزانه ۱۰۰ میلیگرم، غلظت  $T_4$  در دو نفر بالاتر از  $۱۲/۵$  میکروگرم در دسی‌لیتر و غلظت  $T_3$  در ۱۰ نفر از  $۲۱۰$  نانوگرم در دسی‌لیتر بالاتر بود. غلظت TSH که قبل از درمان  $۰/۱$  یا کمتر بود، پس از درمان در ۱۰ نفر بیشتر از  $۰/۱$  میکروویونیت در میلیلیتر بود.

جدول ۱) مقایسه میانگین غلظت سرمی  $T_3$  و  $T_4$  و جذب  $T_3$  توسط رزین در مبتلایان به پرکاری تیروئید قبل و پس از درمان با پروپیل تیواوراسیل ساخت ایران هورمون و مشابه خارجی آن

چهار هفته پس از درمان			دو هفته پس از درمان			قبل از درمان			گروه درمانی
RT <sub>3</sub> Upt	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	RT <sub>3</sub> Upt	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	RT <sub>3</sub> Upt	T <sub>3</sub>	T <sub>4</sub>	
۳۰ ± ۲	۱۹۷ ± ۵۲	۹/۲ ± ۳/۳	۳۳ ± ۴	۲۱۵ ± ۵۹	۱۱/۱ ± ۳/۹	۳۷ ± ۳	۴۶۲ ± ۱۸۱	۱۹/۱ ± ۵/۳*	PTU ایران هورمون
۲۹ ± ۳	۱۸۲ ± ۶۳	۸/۹ ± ۲/۲	۳۱ ± ۲	۲۳۰ ± ۶۴	۱۰/۲ ± ۲/۹	۳۸ ± ۳	۴۲۶ ± ۱۸۹	۲۱/۰ ± ۱/۵	PTU مشابه خارجی

\* مقایسه میانگین هیچیک از متغیرها در دو گروه از نظر آماری معنی‌دار نیست. مقایسه میانگین  $T_3$ ،  $T_4$  و RT<sub>3</sub>Upt و ۲ و ۴ هفته پس از درمان نسبت به مقادیر قبل از درمان در هر دو گروه با  $P < ۰/۰۰۱$  معنی‌دار است.

$T_4$ :  $9/6 \pm 1/9$  در برابر  $8/6 \pm 3/0$  میکروگرم در دسی‌لیتر؛  $T_3$ :  $262 \pm 43$  در مقابل  $220 \pm 52$  نانوگرم در دسی‌لیتر. جذب  $T_3$  توسط سرم:  $29 \pm 1$  در برابر  $29 \pm 3$ . افزایش  $T_3$  در دو گروه احتمال دارد که به علت کاهش مقدار PTU از ۲۰۰ به ۵۰ میلیگرم در روز باشد. میانگین غلظت سرمی  $T_3$  و  $T_4$  و جذب  $T_3$  توسط رزین در هر دو گروه نسبت به مقادیر قبل از درمان با  $P < 0/001$  کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد؛ ولی، در مقایسه با مقادیر ۴ هفته پس از درمان تفاوت معنی‌داری نداشت. غلظت TSH سرم ۸ هفته پس از درمان در ۸ نفر  $0/1$  یا کمتر و در یک نفر  $0/2$  میکرویونیت در میلی‌لیتر بود.

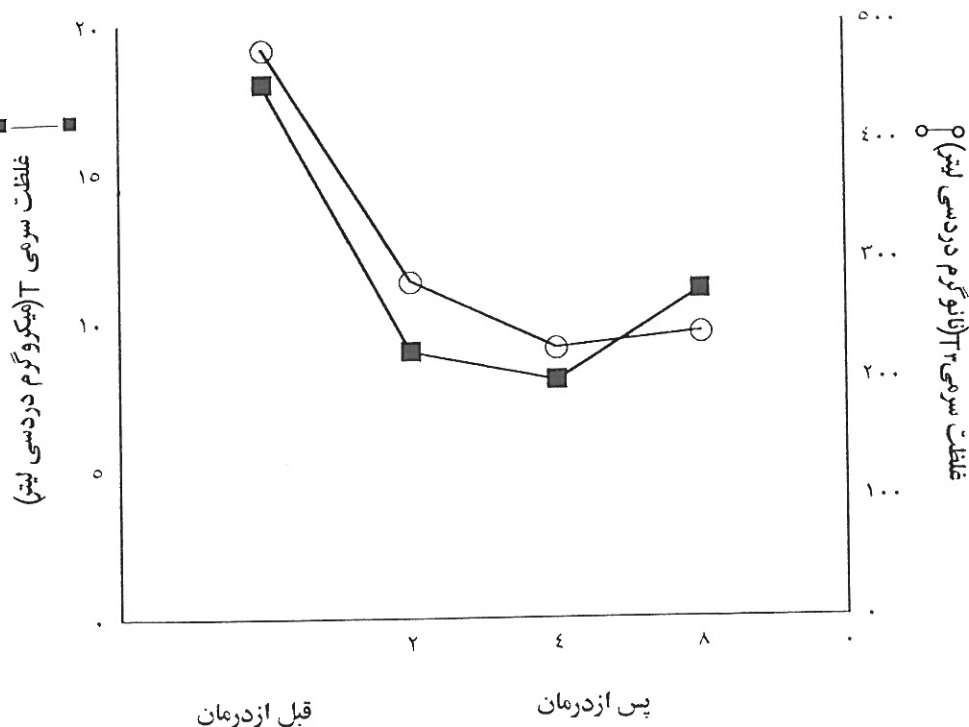
در مدت ۸ هفته بررسی، بجز دو مورد خارش مختصر، هیچ‌گونه عارضه دارویی در گروهها دیده نشد و CBC در تمام افراد طبیعی بود. تعداد گویچه‌های سفید کمتر از ۴۰۰۰ و نوتروفیل‌ها کمتر از ۵۰ درصد در هیچیک از بیماران دیده نشد.

نمودار ۱ تغییرات غلظت سرمی هورمونهای  $T_4$  و  $T_3$  را در گروه ۱ نشان می‌دهد. همان‌گونه که مشهود است، غلظت سرمی  $T_4$  و  $T_3$  سرم ۲، ۴ و ۸ هفته پس از درمان با پروپیل‌تیوآوراسیل ساخت ایران هورمون نسبت به غلظت‌های قبل از درمان کاهش نشان می‌دهد (برای همه متغیرها در زمانهای ذکر شده  $P < 0/001$  بود).

#### مقایسه متغیرها در دو گروه درمانی

همان‌طور که در جدول ۱ آمده است اختلاف غلظت سرمی  $T_4$  و  $T_3$  و جذب  $T_3$  توسط رزین در دو گروه مورد مطالعه- قبل، ۲ و ۴ هفته پس از درمان- از نظر آماری معنی‌دار نیست و اثر دو دارو در کاهش غلظت‌های سرمی هورمونهای تیروئید مشابه می‌باشد.

دو ماه پس از درمان میزان متغیرها در ۶ نفر از گروه ۱ (پروپیل‌تیوآوراسیل ساخت ایران هورمون) و ۳ نفر از گروه دو (PTU مشابه خارجی) از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نمی‌داد. به ترتیب برای



نمودار ۱) غلظت سرمی  $T_3$  و  $T_4$  در بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید، قبل از درمان (۱۷ نفر) و ۲ هفته (۶ نفر)، ۴ هفته (۱۷ نفر) و ۸ هفته (۶ نفر) پس از درمان با داروی پروپیل‌تیوآوراسیل ساخت شرکت ایران هورمون. کاهش غلظت  $T_3$  و  $T_4$  در ۲، ۴ و ۸ هفته پس از درمان- در مقایسه با قبل از درمان- با  $P < 0/001$  معنی‌دار است

**Comparison of two propylthiouracil preparations in treatment of toxic goiter****Azizi F****Endocrine Research Center, Shaheed Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, I.R.  
Iran****SUMMARY**

In order to compare the effect of propylthiouracil (PTU) of Iran Hormone Co. and that of Dr. Herbrand KG, Germany, 28 patients with toxic goiter entered this study. Each patient received 200 mg PTU daily for the first 4 weeks and 50 mg daily thereafter. 17 patients received PTU from Iran Hormone (group 1) and 11 took PTU from Germany (group 2).  $T_4$ ,  $T_3$  and TSH by RIA and resin  $T_3$  uptake were measured by commercial kits before and 2, 4 and 8 weeks after therapy. 4 weeks after PTU treatment,  $T_4$  decreased from  $19.1 \pm 5.3$  to  $9.2 \pm 3.3$  (group 1) and from  $21.0 \pm 1.5$  to  $8.9 \pm 2.2$   $\mu\text{g}/\text{dl}$  (group 2);  $T_3$  decreased from  $462 \pm 181$  to  $197 \pm 52$

(group 1) and from  $426 \pm 189$  to  $182 \pm 63$  ng/dl (group 2); all changes  $P < 0.001$ . 8 weeks after therapy serum  $T_3$  increased in both groups:  $262 \pm 43$  and  $220 \pm 53$  ng/dl, respectively; but no changes in serum  $T_4$  occurred. There was no significant difference between effects of two PTU preparation in  $T_4$ ,  $T_3$  and TSH up to 8 weeks. It is concluded that PTU preparation of Iran Hormone is effective in treatment of toxic goiter and compares well with German preparation. Recommended dosage of PTU would be 300 mg daily for the first and 100 mg daily for the second month of therapy.