

مقاله پژوهشی

ORIGINAL ARTICLE

اثرات متی مازول و پروپیل تیواوراسیل در
درمان پرکاری تیروئید در تهران*

دکتر فریدون عزیزی**

خلاصه

نتیجه درمان پرکاری تیروئید با روزانه ۲۰ میلیگرم متی مازول در ۱۵ بیمار و ۲۰۰ میلیگرم پروپیل تیواوراسیل (PTU) در ۱۰ بیمار بررسی شد. هر دو دارو سبب کاهش سریع و شدید اندکسهای هورمونهای آزاد تیروئید شدند و پس از یک ماه درمان در بیش از ۴۰ درصد بیماران از نظر بالینی یا بیوشیمیایی (با هر دو) کمکاری تیروئید عارض شده بود. اندکس T_4 آزاد (FT_4I) قبل، ۱۴۰، ۸ و ۲۸ روز پس از درمان با متی مازول به ترتیب $۲۲/۷ \pm ۶/۸$ ، $۱۲/۱ \pm ۲/۵$ ، $۱۰/۸ \pm ۲/۸$ و $۶/۰ \pm ۴/۳$ بود و مقادیر اندکس T_3 آزاد (FT_3I) نیز در این روزها به ترتیب ۱۵ ± ۹ ، ۱۹۶ ± ۳۶ ، ۱۶۲ ± ۴۴ و ۱۱۷ ± ۴۶ بود. FT_4I قبل، ۱۴ و ۲۸ روز پس از درمان با PTU به ترتیب $۱۳/۲ \pm ۲/۱$ ، $۲۵/۱ \pm ۶/۸$ و $۲۱/۰ \pm ۳/۵$ و $۴۳/۰ \pm ۸$ در این روزها به ترتیب ۱۴۰ ± ۳۵ و ۲۱۰ ± ۴۵ بود. نتایج به دست آمده مجدداً نشان می‌دهد که درمان با دوزهای معمولی داروهای ضد تیروئید که در کتب و مقالات علمی پیشنهاد شده است - برای بیماران ساکن تهران مناسب نیست و ممکن است سبب بروز کمکاری تیروئید شود.

* قسمتی از این تحقیق در نهمین کنگره فیزیولوژی و فارماکولوژی در مشهد، پائیز ۱۳۶۴ ارائه شد.

** استاد دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی.

تحقیق اخیر ما نشان داده است که درمان پرکاری تیروئید با ۳۰ میلیگرم متی مازول در روز در تهران سبب بروز کمکاری تیروئید در عرض یک ماه می شود؛ حال آنکه همین درمان در شهر بوستون آمریکا سبب کاهش مختصری در غلظت هورمونهای تیروئید می گردد (۱، ۲). به منظور بررسی اثر دوزهای کمتر متی مازول و نیز پروپیل تیواوراسیل (PTU) در درمان پرکاری تیروئید این بررسی در تهران انجام گرفت.

روش تحقیق

۱۵ بیمار مبتلا به گواتر منتشر سمی با روزانه ۲۰ میلیگرم متی مازول (۱۰ میلیگرم دوبار در روز) درمان شدند. برای ۱۰ بیمار دیگر روزانه ۲۰۰ میلیگرم PTU (۱۰۰ میلیگرم دوبار در روز) تجویز گردید. بررسی بالینی عمل تیروئید و غلظت هورمونهای تیروکسین (T_4) تری یدو تیروئین (T_3) تیروتروپین (TSH) و آزمایش برگرفتن T_3 توسط رزین (T_3 uptake) قبل، ۱۴، ۲۸ و ۸۰ روز پس از درمان با متی مازول، و قبل، ۱۴ و ۲۸ روز پس از تجویز PTU انجام شد. آزمایشهای فوق توسط کیت های تجارتي متداول انجام و میزان اندکس T_4 آزاد (FT_4I) و اندکس T_3 آزاد (FT_3I) محاسبه شد (۳). مقادیر طبیعی این دو اندکس برای افراد طبیعی به شرح زیر است: FT_4I از ۴/۵ تا ۱۳ و FT_3I از ۸۰ تا ۲۰۰.

نتایج

درمان با متی مازول (نمودار ۱): هشت روز پس از درمان با ۱۰ میلیگرم متی مازول دومرتبه در روز: FT_4I در همه بیماران کاهش قابل ملاحظه ای داشت. میزان آن قبل از شروع درمان $72 \pm 6/8$ و هشت روز پس از درمان $12 \pm 2/5$ ($P < 0.001$) بود. هشت روز پس از درمان، میزان FT_4I در ۱۰ نفر از ۱۵ بیمار (۶۶٪) طبیعی شده بود. ۱۴ روز پس از شروع درمان FT_4I کاهش بیشتری یافته و در ۱۳ بیمار (۸۶٪) طبیعی بود. متوسط آن در این روز $10 \pm 2/8$ بود. چهار هفته پس از درمان، FT_4I در ۷ نفر (۴۶٪) پایین تر از حد طبیعی بود و در یک نفر از آنان TSH سرم نیز افزایش یافته بود. علائم بالینی کمکاری تیروئید در بعضی از بیماران وجود داشت. متوسط FT_4I چهار هفته پس از درمان $6 \pm 4/3$ بود. مقادیر FT_3I قبل، ۱۴، ۲۸ و ۸۰ روز پس از درمان به ترتیب عبارت بودند از: 117 ± 46 ، 162 ± 44 ، 196 ± 36 ، 415 ± 90 . در مقایسه بیمارانی که مبتلا به کمکاری تیروئید شدند با بقیه بیماران، تفاوت عمده ای از نظر سن، اندازه گواتر و میزان هورمونهای تیروئید مشهود نبود.

درمان با PTU (نمودار ۲): دو هفته پس از شروع درمان با ۱۰۰ میلیگرم PTU دوبار در روز FT_4I در همه بیماران کاهش قابل ملاحظه ای نشان می داد. میزان FT_4I قبل از شروع درمان $72 \pm 6/8$ و دو هفته پس از درمان $13 \pm 2/21$ ($P < 0.001$) بود. در این زمان، میزان FT_4I در ۷ نفر از ۱۰ بیمار (۷۰٪) طبیعی بود. در خاتمه چهار هفته، ۴ نفر (۴۰٪) دارای FT_4I پایین تر از میزان طبیعی بودند و یک نفر نیز FT_3I کمتر از طبیعی داشت. هیچیک از بیماران TSH بالا تراز حد

طبیعی نداشتند. مقادیر FT_3I قبل، ۱۴ و ۲۸ روز پس از درمان با PTU به ترتیب عبارت بودند از: 80 ± 43 ، 45 ± 210 و 140 ± 35 . مقایسه اثر متی مازول و PTU در کاهش اندکسهای هورمونهای آزاد تیروئید در جدول ۱ آورده شده است. به نظرمی رسد که اثر متی مازول در توقف سنتز هورمونهای تیروئید کمی بیشتر از اثر PTU (با مقادیر مصرف شده) باشد.

بحث

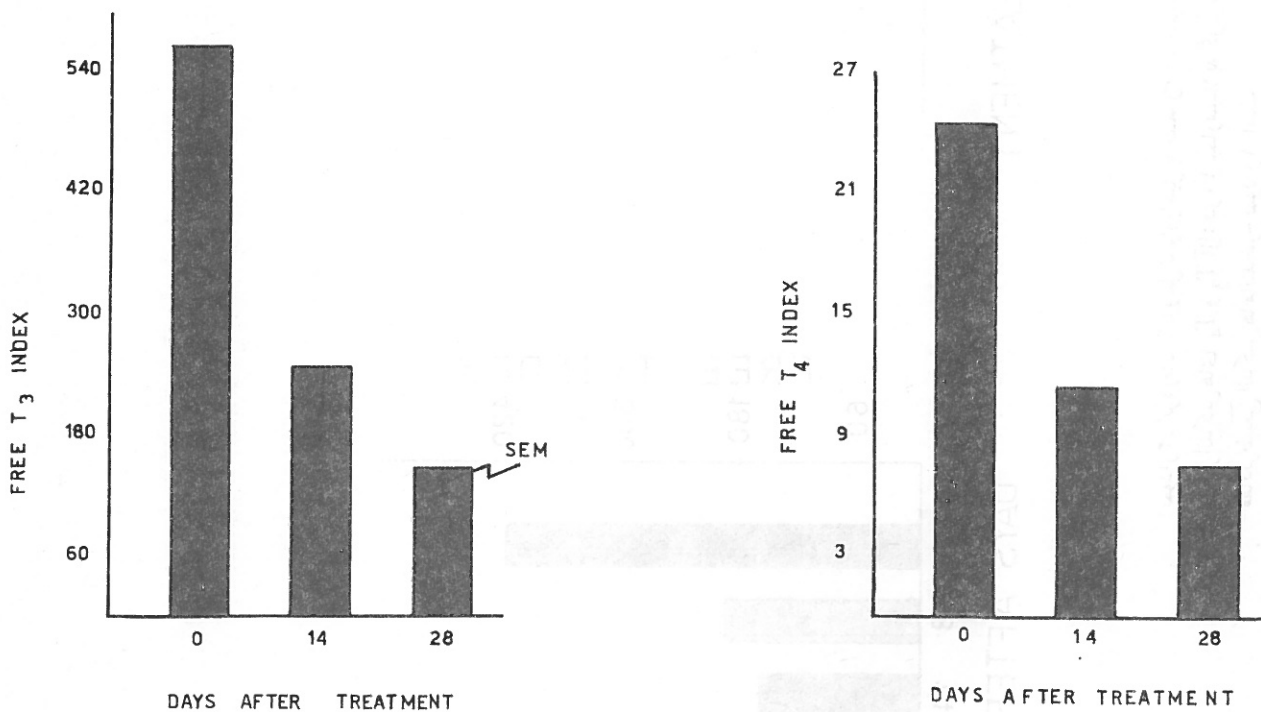
این پژوهش، مجدداً نشان می دهد که درمان پرکاری تیروئید با داروهای ضد تیروئید در ایران با مقادیر به مراتب کمتر از آنچه در کتب و مقالات منتشر شده آمده است، امکان پذیر می باشد. در تحقیق قبلی نشان دادیم که مصرف ۳۰ میلیگرم متی مازول در روز که سبب کاهش مختصر غلظت هورمونهای تیروئید در مناطق غنی از ید می شود (۲، ۴)، در تهران، بروز علائم بالینی و بیوشیمیایی کم کاری تیروئید در تقریباً نصف بیماران را در یک ماه به همراه دارد (۱، ۲). پژوهش کنونی نشان می دهد که مقادیر کمتر داروهای ضد تیروئید (روزانه ۲۰ میلیگرم متی مازول یا ۲۰۰ میلیگرم PTU) نیز با کاهش سریع اندکس هورمونهای آزاد تیروئید همراه است و بسیاری از بیماران، پس از یک ماه علائم بالینی یا بیوشیمیایی کمکاری تیروئید را نشان می دهند.

کاهش شدید اندکسهای هورمونهای آزاد تیروئید پس از ۸ روز مصرف متی مازول به حدی بود که FT_4I در ۶۶٪ بیماران طبیعی شده و متوسط FT_4I و FT_3I از بیش از دو برابر طبیعی قبل از درمان، به حد طبیعی رسیده بود. از آنجا که اثر داروهای ضد تیروئید توقف سنتز هورمونهای تیروئید است (۵، ۶)، تصویری رود که تیروئید بیماران مبتلا به پرکاری تیروئید در تهران، فاقد ذخیره هورمونی است؛ لذا با متوقف شدن سنتز هورمونها، غلظت تیروکسین در خون پس از هشت روز و طی کمی بیش از یک نیمه عمر به حدود نصف میزان قبل از درمان کاهش می یابد. در صورتی که بیماران تهرانی نیز مانند بیماران مناطق پُر ید دارای ذخیره هورمونی کافی بودند، می بایست طبیعی شدن غلظت هورمونهای تیروئید هفته ها به طول می انجامید (۷). احتمالاً در مورد حساسیت زیاد به اثر داروهای ضد تیروئید در تهران عوامل دیگری نیز دخالت دارند. مثلاً ممکن است سوخت و ساز متی مازول در داخل تیروئید، در بیمارانی که در مناطق کم ید زندگی می کنند کاهش داشته باشد (۸).

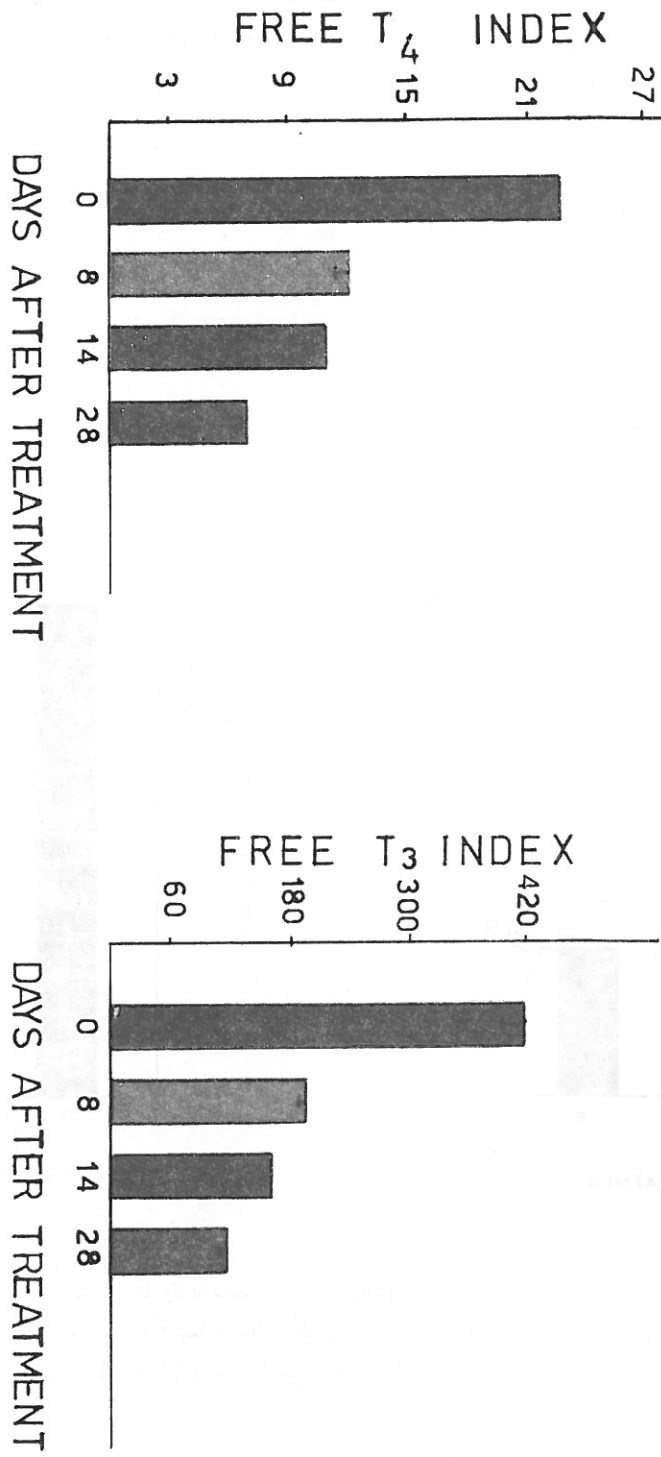
اثر روزانه ۲۰۰ میلیگرم PTU در کاهش اندکسهای هورمونهای آزاد تیروئید مشابه و یا کمی کمتر از اثر روزانه ۲۰ میلیگرم تا پازول بود. با اینکه PTU سبب کاهش تبدیل T_4 به T_3 در سلولهای کبد و کلیه و سایر سلولها می شود و متی مازول فاقد این اثر است (۹)، کاهش FT_3I پس از مصرف PTU مشابه یا کمی کمتر از میزان کاهش این اندکس پس از تجویز متی مازول بود.

در نتیجه گیری از این پژوهش مجدداً یادآوری می شود که تجویز دوزهای پیشنهاد شده در کتب معتبر داخلی و آندوکرینولوژی، ممکن است سبب کم کاری غده تیروئید در بیماران ساکن تهران بشود. پیشنهاد می شود که درمان پرکاری تیروئید با ۱۰ میلیگرم متی مازول دوبار در روز

شروع شود و پس از دو هفته وضع بیمار بررسی شود و برحسب یافته های بالینی و آزمایشگاهی، مقدار متی مازول به ۱۰ یا ۱۵ میلیگرم در روز کاهش یابد. بدیهی است در اکثریت قریب به اتفاق بیماران در تهران می توان پس از یک ماه، دوز نگهدارنده ۵ میلیگرم در روز را به بیمار تجویز کرد. همچنین پیشنهاد می شود که دوز مؤثر و بدون عارضه داروهای ضد تیروئید در هر یک از مناطق ایران و جهان به طور مجزا تعیین شود.



نمودار ۱. اثر درمان با متی مازول به مقدار ۱۰ میلیگرم دو بار در روز بر اندکس های T_4 و T_3 آزاد در ۱۵ بیمار مبتلا به گواتر منتشر سمی. مقادیر طبیعی FT_4I بین ۴/۵ تا ۱۳/۰ و FT_3I بین ۸۰ تا ۲۰۰ است.



نمودار ۲. اثر درمان با پروپیل تیئوراسیل به مقدار ۱۰۰ میلیگرم دو بار در روز بر اندکس های T₄ و T₃ آزاد در ۱۰ بیمار مبتلا به گواتر منتشر سمی. مقادیر طبیعی اندکس ها مانند شرح نمودار ۱ است.

جدول ۱. اندکس های هورمونهای آزاد تیروئید قبل، ۲ و ۴ هفته پس از درمان با داروهای ضد تیروئید

PTU	FT ₃ I		FT ₄ I		تاپازول*
	تاپازول	PTU**	تاپازول	PTU**	
۴۳۰±۸۰	۴۱۵±۹۰	۲۵/۱±۶/۸	۲۲/۷±۶/۸	قبل از درمان	NS
۲۱۰±۴۵	۱۶۲±۴۴	۱۳/۲±۲/۱	۱۰/۸±۲/۸	دوهفته درمان	NS
۱۴۰±۳۵	۱۱۷±۴۶	۸/۵±۲/۱	۶/۰±۴/۳	چهارهفته درمان	NS
	NS				

$p < 0.02$

$p < 0.05$

۱۰۰ میلی گرم دوبار در روز
۱۰۰۰ میلی گرم دوبار در روز

مراجع

۱. فریدون عزیزی. کمکاری تیروئید پس از درمان با متی‌مازول در ایران. مجله دانشکده پزشکی دانشگاه شهید بهشتی. سال نهم، شماره اول، شهریور ۱۳۶۴.
2. Azizi F: Environmental iodine intake affects the response to methimazole in patients with diffuse toxic goitre: J Clin Endocr Metab 61:374, 1985
3. Sawin CT, Chopra D, Albano J, Azizi F: The free triiodothyronine (T₃) index. Ann Intern Med 88:474, 1978
4. Greer MA, Kammer H, Bouma DA: Short-term antithyroid drug therapy for the thyrotoxicosis of Graves' disease: N Engl J Med 297:173, 1977
5. Richards JB, Ingbar SH: The effects of propylthiouracil and perchlorate on the biogenesis of thyroid hormone. Endocrinology 65:198, 1959
6. Taurog A: Thyroid peroxidase and thyroxine biosynthesis. Recent Prog Horm Res 26:189, 1970
7. McClung MR, Greer MA: Treatment of hyperthyroidism. Ann Rev Med 31:385, 1980
8. Nakashima T, Taurog A, Riesco G: Mechanism of action of thioureyline antithyroid drugs: Factors affecting intrathyroidal metabolism of propylthiouracil and methimazole in rats. Endocrinology 103:2187, 1987
9. Geffner DL, Azukikawa M, Hershman JM: Propylthiouracil blocks extrathyroidal conversion of thyroxine to triiodothyronine and augments TSH secretion in man. J Clin Invest 55:224, 1975