

# بررسی بالینی اثرات قرص لیوتیرونین ایران هورمون و مقایسه آنها با قرص مشابه خارجی\*

دکتر فریدون عزیزی

مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی، تهران

## خلاصه

به منظور پی بردن به اثر هورمونی قرص لیوتیرونین ساخت ایران هورمون و مقایسه آن با مشابه خارجی این بررسی انجام گرفت. ۲۰ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید روزانه ۲۵ میکروگرم قرص لیوتیرونین ایرانی را دریافت کردند. ۴۰ بیمار دیگر مبتلا به کم کاری تیروئید به طور تصادفی به چهار گروه تقسیم شدند و به طریق دوسوکور به دو گروه لیوتیرونین ایرانی و به دو گروه دیگر مشابه خارجی تجویز شد. گروهها ۳۷/۵ یا ۵۰ میکروگرم لیوتیرونین دریافت داشتند. اندازه گیری غلظت  $T_4$ ،  $T_3$ ، TSH و جذب  $T_3$  توسط رزین قبل و یک ماه پس از مداخله در همه گروهها انجام شد. مصرف روزانه ۲۵ میکروگرم قرص لیوتیرونین سبب کاهش  $T_4$  و TSH و افزایش  $T_3$  و درصد جذب  $T_3$  توسط رزین شد. غلظت  $T_3$  سرم از  $33 \pm 80$  به  $42 \pm 142$  نانوگرم در دسی لیتر و غلظت TSH از  $58 \pm 24$  به  $7 \pm 0/5$  میکرویونیت در میلی لیتر رسید. در گروههایی که اثرات لیوتیرونین ایران هورمون و مشابه خارجی آن مقایسه گردید، هر دو فرآورده سبب کاهش  $T_4$ ، افزایش  $T_3$  و کاهش TSH شدند. غلظت TSH در دو گروه که روزانه ۳۷/۵ میکروگرم لیوتیرونین ایرانی و خارجی مصرف کردند قبل از مداخله به ترتیب  $78 \pm 31$  و  $82 \pm 38$  و پس از مداخله  $4 \pm 0/5$  و  $4 \pm 0/6$  میکرویونیت در میلی لیتر بود. این بررسی نشان میدهد که قرص لیوتیرونین ساخت ایران هورمون دارای اثرات هورمونی کافی در افزایش  $T_3$  و کاهش TSH سرم بوده و اثرات آن با مشابه خارجی از نظر آماری تفاوت با اهمیتی را نشان نمی دهد.

## روش بررسی

اثر قرص لیوتیرونین در دو مرحله مورد بررسی قرار گرفت.

### مرحله اول

قرص لیوتیرونین ساخت ایران هورمون به ۲۰ نفر مبتلا به کم کاری تیروئید به میزان ۲۵ میکروگرم در روز و به مدت یک ماه تجویز شد. اندازه گیری غلظت  $T_4$ ،  $T_3$  و TSH و درصد جذب  $T_3$  توسط رزین قبل و یک ماه پس از بررسی انجام شد.

### مرحله دوم

اثرات قرص لیوتیرونین ایرانی و مشابه خارجی آن (Cytomel-SKF) در دوزهای روزانه ۳۷/۵ و ۵۰ میکروگرم با یکدیگر مقایسه شدند. ۴۰ بیمار مبتلا به کم کاری تیروئید از طریق تصادفی (Sequential random sampling) به چهار

## مقدمه

اگر چه داروهای رایج در درمان گواتر و کم کاری تیروئید، فرآورده های تیروکسین هستند، معهذاً در مواردی مانند تست توقفی  $T_3$ ، آماده کردن بیمار مبتلا به سرطان تیروئید برای انجام اسکن تمام بدن و یا در مواردی که بیماران مبتلا به گواتر و کم کاری تیروئید بعلت حساسیت و یا عوارض تلقینی نتوانند از تیروکسین استفاده کنند، تری یدوتیرونین مورد استفاده قرار میگیرد (۱) تاکنون فرآورده های تری یدوتیرونین خارجی مورد استفاده بوده است. این پژوهش جهت بررسی اثر تری یدوتیرونین ساخت شرکت ایران هورمون انجام می گیرد.

\* در این مقاله سبک نگارش مؤلف حتی المقدور حفظ شده است.

مصرف روزانه ۲۵ میکروگرم قرص لیوتیرونین ایران هورمون نشان می‌دهد. غلظت  $T_3$  سرم قبل و پس از درمان به ترتیب  $80 \pm 33$  و  $142 \pm 36$  نانوگرم در دسی‌لیتر بود ( $P < 0/001$ ). قبل از درمان در ۱۳ نفر  $T_3$  سرم کمتر از ۹۰ نانوگرم در دسی‌لیتر بود ولی پس از درمان هیچ فردی  $T_3$  کمتر از ۹۰ نداشت. غلظت TSH سرم قبل از درمان در همه افراد افزایش داشته بین ۲۴ و ۱۰۴ و متوسط آن  $58 \pm 24$  میکرویونیت در میلی‌لیتر بود. یک ماه پس از مصرف لیوتیرونین غلظت TSH به  $0/5 \pm 0/7$  کاهش یافته ( $P < 0/001$ ) و در ۱۹ نفر کمتر از  $2/6$  میکرویونیت در میلی‌لیتر بود. تنها در یک مرد ۴۰ ساله یک ماه پس از مصرف روزانه ۲۵ میکروگرم لیوتیرونین، با اینکه جذب  $T_3$  به وسیله رزین از ۲۴ به ۲۸٪ و غلظت  $T_3$  سرم از ۲۰ به ۲۲۰ نانوگرم در دسی‌لیتر افزایش یافته بود، غلظت TSH بالاتر از طبیعی، ۴۸ میکرویونیت در میلی‌لیتر بود. در این فرد مصرف روزانه ۵۰ میکروگرم  $T_3$  سبب شد که پس از یک ماه غلظت TSH سرم به ۵ میکرویونیت در میلی‌لیتر کاهش یابد. قرصهای لیوتیرونین در بیماران فوق از یک تا ۵ ماه پس از ساخت دارو مورد استفاده قرار گرفته بود و اثرات مشابهی را در ماههای مختلف داشت. در چهار بیماری که در ماه پنجم پس از ساخت دارو مطالعه شدند، اثرات مصرف  $T_3$  در کاهش غلظت TSH مانند سایر بیماران بود. در سه بیمار که قرص لیوتیرونین ایرانی را برای مدت سه ماه مصرف می‌کردند همچنان غلظت TSH کاهش یافته و پائین‌تر از ۲ میکرویونیت در میلی‌لیتر بود.

**۲-مقایسه اثر مصرف لیوتیرونین ایران هورمون و مشابه خارجی**  
در ۴۰ بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید اثرات قرص لیوتیرونین ایران هورمون با مشابه خارجی آن (Cytomel) مقایسه شد. غلظت  $T_4$  سرم قبل و یک ماه پس از مداخله در نمودار ۲ مشخص است. کاهش  $T_4$  در هر چهار گروه مشاهده شد. این کاهش با مصرف ۵۰ میکروگرم بیشتر از ۳۷/۵ میکروگرم  $T_3$  بود، تفاوت معنی‌داری بین میزان کاهش  $T_4$  در گروههایی که دوز مشابه لیوتیرونین داخلی و خارجی را مصرف می‌کردند دیده نشد. نمودار ۳ اثر مصرف لیوتیرونین داخلی و خارجی را بر غلظت  $T_3$  سرم نشان می‌دهد. متوسط

گروه تقسیم شدند. گروه یک و سه به ترتیب روزانه ۳۷/۵ و ۵۰ میکروگرم لیوتیرونین ساخت ایران هورمون و گروه ۲ و ۴ به ترتیب روزانه ۳۷/۵ و ۵۰ میکروگرم قرص مشابه خارجی آن را مصرف کردند. بررسی به روش دو سوکور انجام گرفت (۲). غلظت  $T_4$ ،  $T_3$  و TSH و درصد جذب  $T_3$  به وسیله رزین قبل و یک ماه پس از مداخله اندازه‌گیری شد. کلیه آزمایشات در ساعات ۵ تا ۷ بعد از ظهر انجام شد. قرص‌های لیوتیرونین داخلی و خارجی صبح ناشتا مصرف شد. لذا فاصله مصرف قرص تا خونگیری حدوداً ۱۰ تا ۱۲ ساعت بود.

اندازه‌گیری هورمون‌های  $T_4$ ،  $T_3$  و TSH به روش RIA و جذب  $T_3$  توسط رزین با کیت‌های تجارتي انجام گرفت. تغییرات Intraassay و Interassay کیت‌های مصرفی کمتر از ۱۵٪ بود. نتایج حاصله درون گروه‌ها با تست t مزدوج و بین گروهها با آزمون t مقایسه شد.

## نتایج

یافته‌های تحقیق بصورت زیر خلاصه می‌شود:

### ۱- اثر مصرف لیوتیرونین ایران هورمون در مبتلایان به کم‌کاری تیروئید

۲۰ نفر بیمار مبتلا به کم‌کاری تیروئید، ۱۴ زن و ۶ مرد، در سنین بین ۲۵ تا ۴۶ سالگی (متوسط سن  $35 \pm 8$  سال) مورد مطالعه قرار گرفتند. در ۱۱ نفر بیماران کم‌کاری تیروئید پس از یک ماه درمانی برای پرکاری تیروئید عارض شده بود و در ۹ نفر بقیه علتی برای کم‌کاری تیروئید مشهود نبود. متوسط غلظت  $T_4$  سرم قبل از درمان پائین‌تر از طبیعی و مساوی  $2/1 \pm 2/7$  میکروگرم در دسی‌لیتر بود. ۵ نفر از بیماران دارای غلظت  $T_4$  بالای ۵ میکروگرم در دسی‌لیتر و بقیه کمتر از ۴/۲ بودند. پس از یک ماه مصرف لیوتیرونین غلظت  $T_4$  در همه بیماران به کمتر از ۳ میکروگرم در دسی‌لیتر کاهش یافت و متوسط آن  $0/6 \pm 0/5$  میکروگرم در دسی‌لیتر بود ( $P < 0/001$ ). درصد جذب  $T_3$  توسط رزین قبل از درمان  $24/9 \pm 3/6$  و در ۱۳ نفر ۲۵ و یا کمتر از ۲۵ درصد بود. یک ماه پس از مداخله متوسط آن به  $27/2 \pm 2/9$  درصد افزایش یافت ( $P < 0/001$ ) و فقط در ۴ نفر کمتر از ۲۶ درصد بود. نمودار ۱ غلظت  $T_3$  و TSH سرم را قبل و پس از

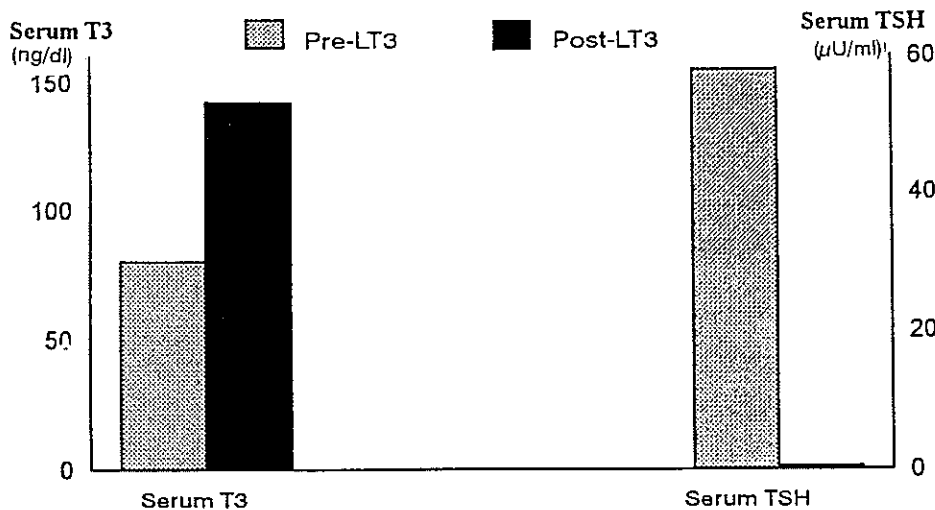
### بحث

این بررسی نشان می‌دهد که هر دو نوع قرص لیوتیرونین ایران هورمون و مشابه خارجی آن در کاهش T<sub>4</sub>، افزایش T<sub>3</sub> و کاهش TSH سرم در بیماران مبتلا به کم‌کاری تیروئید اثرات مشابهی را دارند.

بخش نخست این بررسی بخوبی نشان می‌دهد که لیوتیرونین ایرانی حتی با روزانه یک قرص ۲۵ میکروگرمی می‌تواند غلظت‌های بالای TSH در افراد مبتلا به کم‌کاری تیروئید را به مقادیر طبیعی کاهش دهد. در واقع فقط در یک نفر از بیماران پس از یک ماه مصرف ۲۵ میکروگرم لیوتیرونین هنوز TSH بالا بود که ممکنست بعلت سهل‌انگاری بیمار در مصرف دارو، وجود کم‌کاری تیروئید برای مدت طولانی و یا نیاز به دوزهای بیشتر T<sub>3</sub> برای کاهش TSH بود که با مصرف روزانه ۵۰ میکروگرم پس از یک ماه TSH به حد طبیعی کاهش یافت.

کاهش T<sub>4</sub> پس از مصرف هر دو فرآورده داخلی و خارجی لیوتیرونین مورد انتظار بود. زیرا مصرف لیوتیرونین سبب کاهش TSH می‌شود و اثرات تحریکی TSH بر تعداد کمی از سلولهای تیروئید که هنوز قادر به سنتز هورمونها هستند کاهش یافته، سبب می‌شود که غلظت T<sub>4</sub> سرم پائین آید (۳). افزایش درصد جذب T<sub>3</sub> توسط رزین

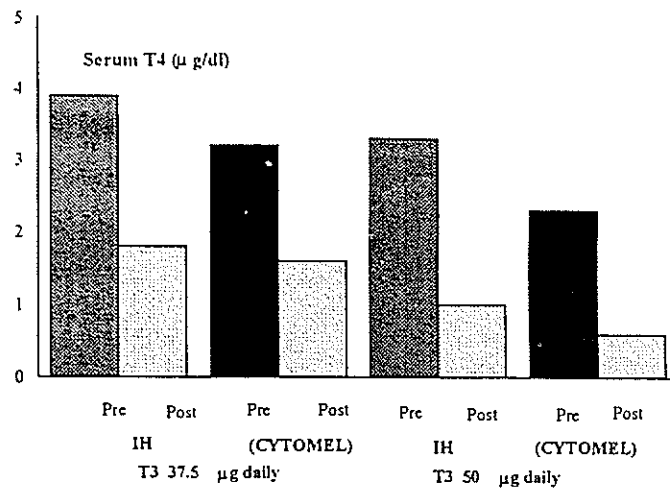
افزایش T<sub>3</sub> با مصرف روزانه ۳۷/۵ میکروگرم برای لیوتیرونین ایران هورمون ۶۳ و برای نوع خارجی ۶۱ میکروگرم بود. این تفاوت با مصرف روزانه ۵۰ میکروگرم به ترتیب ۱۶۸ و ۱۷۰ میکروگرم بود. در مورد اثر دو قرص از نظر آماری تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. غلظت متوسط TSH سرم قبل از مصرف روزانه ۳۷/۵ میکروگرم لیوتیرونین ایرانی و خارجی در هر دو گروه بالا و به ترتیب  $62 \pm 28$  و  $81 \pm 39$  میکرویونیت در میلی‌لیتر بود. یک ماه پس از مداخله غلظت TSH سرم در همه بیماران کاهش یافته و به  $0.7 \pm 0.4$  در گروه لیوتیرونین داخلی و  $0.7 \pm 0.4$  در گروه لیوتیرونین خارجی رسیده بود. برای هر دو گروه مقایسه قبل و پس از مداخله  $P < 0.001$  بود. (نمودار ۴). در گروه لیوتیرونین خارجی یک نفر دارای TSH ۲۲ میکرویونیت در میلی‌لیتر بود. در دو گروهی که روزانه ۵۰ میکروگرم لیوتیرونین مصرف کردند در گروههای لیوتیرونین خارجی و داخلی غلظت TSH قبل از مداخله به ترتیب  $78 \pm 31$  و  $82 \pm 38$  میکرویونیت در میلی‌لیتر و پس از مداخله به ترتیب  $0.4 \pm 0.5$  و  $0.4 \pm 0.6$  بود (برای هر دو گروه مقایسه قبل و بعد از مداخله  $P < 0.001$ ). مقایسه غلظت TSH بین دو گروه قبل و پس از مداخله از نظر آماری تفاوت معنی‌داری را نشان نداد.



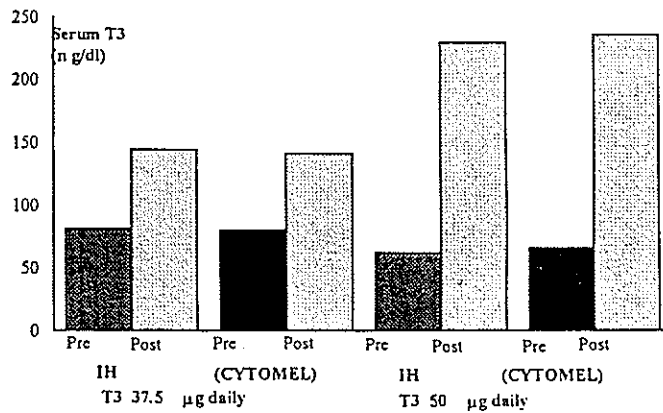
نمودار ۱- اثر مصرف روزانه ۲۵ میکروگرم قرص لیوتیرونین (ایران هورمون) برای یک ماه بر غلظت

T<sub>3</sub> و TSH سرم در مبتلایان به کم‌کاری تیروئید

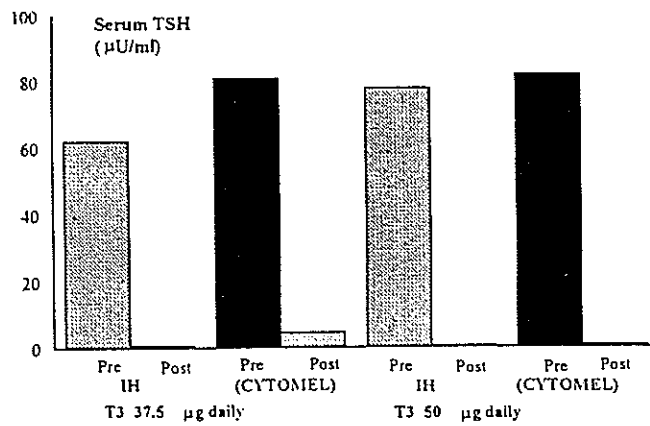
مقایسه قرص لیوتیرونین ساخت ایران با مشابه خارجی



نمودار ۲ - اثر مصرف روزانه لیوتیرونین ایران هورمون و مشابه خارجی آن (CYTOMEL) بر غلظت T4 سرم در مبتلایان به کم کاری تیروئید



نمودار ۳ - اثر مصرف روزانه لیوتیرونین ایران هورمون و مشابه خارجی آن (CYTOMEL) بر غلظت T3 سرم در مبتلایان به کم کاری تیروئید



نمودار ۴ - اثر مصرف روزانه لیوتیرونین ایران هورمون و مشابه خارجی آن (CYTOMEL) بر غلظت TSH سرم در مبتلایان به کم کاری تیروئید

مواردی که به دلایلی مصرف فرآورده‌های حاوی تیروکسین در درمان کم‌کاری تیروئید و کاهش گواتر در مبتلایان به گواترهای ساده و گره دار صلاح نباشد، جایگزین آن شده و تجویز گردد.

### منابع

۱. فریدون عزیزی و همکاران: بیماریهای غدد درون ریز، فیزیوپاتولوژی، علایم تشخیص و درمان. از انتشارات مرکز نشر دانشگاهی، ۱۳۶۵، صفحات ۱۲۷ و ۱۹۷-۱۹۲.
۲. فریدون عزیزی: چگونه میتوان پژوهشهای بالینی را انجام داد؟ مجله دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. زمیسه اسفند ۶۸، ۱، ۱۳۶۸.
3. AZIZI F, Vagenakis A, Portnay G, Ingbar S, and Braverman L: Effect of a single oral dose of triiodothyronine on the subsequent response of TRH on normal individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 40: 157-159, 1975.

(آزمون Resine T<sub>3</sub> uptake) باین جهت است که مصرف لیوتیرونین سبب افزایش T<sub>3</sub> سرم می‌شود و از آنجا که ۹۹/۷ درصد T<sub>3</sub> متصل به TBG و آلبومین است، لذا برخی از ظرفیت‌های خالی TBG در سرم توسط T<sub>3</sub> اشغال شده و نتیجه آزمون جذب T<sub>3</sub> توسط رزین که نسبت معکوس یا ظرفیت TBG سرم دارد افزایش نشان می‌دهد.

از این بررسی می‌توان نتیجه گرفت که لیوتیرونین ساخت شرکت ایران هورمون دارای قدرت هورمونی کافی و مشابه با نوع خارجی خود می‌باشد. از آنجا که اثرات کافی در کاهش T<sub>4</sub>، افزایش T<sub>3</sub> و کاهش TSH سرم دارد می‌تواند در کلیه مواردی که از فرآورده‌های حاوی تری‌یدوتیرونین استفاده می‌شود، مانند تست توقفی T<sub>3</sub>، آماده کردن بیمار مبتلا به سرطان تیروئید برای انجام اسکن تمام بدن و یا در