

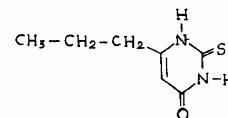


آشنائی با ژنریک

پروپیل تیواوراسیل

مقدمه:

پروپیل تیواوراسیل یا ۶-ان-پروپیل -
۲-تیواوراسیل برای درمان هیپرتیروئیدیسم و
نیز تخفیف آن قبل از عمل جراحی غده
تیروئید subtotal thyroidectomy و
یا درمان با یدرادیواکتیو بکار می‌رود.



کلیات:

هیپرتیروئیدیسم نتیجه افزایش ترشح
هورمونهای تیروئید و تأثیر آنها بر بافتهای
مختلف بدن می‌باشد. این اختلال بیشتر بصورت
بیماری گریوز Graves disease یا گواتر
سمی منتشر Diffuse toxic goiter
دید می‌شود. بیماری گریوز نوعی بیماری

مراکز اطلاعات دارونی دانشکده داروسازی دانشگاه علوم
پزشکی تهران

اتوایمون است که در آن یک نقص ژنتیکی در
لنفوسیت‌های T تضعیفی (suppressor)
موجب می‌شود که لنفوسیت‌های T
کمکی (Helper) لنفوسیت‌های نوع B را تحریک
نموده آنها را وادار میکند نوعی آنتی‌بادی از
نوع IgG بسازد بنام TSI (ایمونو گلوبولین
محرک تیروئید) که این آنتی‌بادی
برگیرنده‌های TSH (هورمون محرک
تیروئید) در غشاء سلولهای تیروئید اثر کرده،
سبب تحریک و پرکاری سلولهای تیروئید
می‌شود. این بیماری اغلب در نوجوانان دیده
می‌شود و از علائم مهم آن تیروتوکسیکوز و
افتالموپاتی می‌باشد. برای کاهش فعالیت
تیروئید و درمان هیپرتیروئیدیسم سه روش
درمانی امکانپذیر می‌باشد.

الف - استفاده از داروهای تیکه بر تولید و
آزادسازی هورمونهای تیروئید اثر می‌گذارند.
ب - داروهای تیکه پاسخ بافتها به هورمونهای
تیروئید را کاهش می‌دهند. ج - برداشت غده

تیروئید را نیز مهار میکنند. از ترکیبات یدور مانند لوگل (حاوی ۵ درصد ید و ۱۰ درصد یدورپتاسیم) برای درمان کوتاه مدت استفاده می‌شود. گاهی هم از محلول اشباع شده یدورپتاسیم (SSKI) استفاده میکنند. تیونامیدها (Thionamides) که شامل سه داروی متی‌مازول، کربی‌مازول و پروپیل تیواوراسیل می‌باشند (کاربی‌مازول در بدن

تیروئید با جراحی یا تخریب آن به کمک اشعه یا یدرادئوآکتیو.

از داروهای گروه دوم که سبب کاهش پاسخ قلب به هورمون تیروئید می‌شود پروپرانولول قابل ذکر می‌باشد. داروهای گروه اول از سه طریق اثر می‌کنند. پرکلرات (ClO₄) و تیوسیانات (SCN) مانع باز جذب I توسط غده تیروئید می‌گردند هر چند



تبدیل به متی‌مازول میشود). همه این داروها مانع سنتز هورمونهای تیروئیدی می‌گردند.

مکانیسم عمل:

پروپیل تیواوراسیل سنتز هورمونهای

هیپوتانسیون ناشی از تیوسیانات و آنمی آپلاستیک حاصل از مصرف ClO₄ کاربرد آنها را محدود کرده است. یدورها (Iodide) باعث بلوک آزاد شدن تیروکسین می‌گردند هر چند بنظر می‌رسد اثر TSH بر غده

تیروئیدی را مهار می کند بدین منظور در مرحله ساخت هورمونها مانع اتصال ید با تیروزین تیرو گلوبولین و مهار مزودج شدن یدو تیروزین ها شده و طی مکانیسم Iodide

ه هیپرتیروئیدیسم نتیجه افزایش ترشح هورمونهای تیروئید و تأثیر آنها بر بافتهای مختلف بدن می باشد.

organification که سبب تبدیل I^- به I می شود با مهار آنزیم پراکسیدازاز این تبدیل ممانعت بعمل می آورد. در ضمن برخلاف متی مازول و کربی مازول با مهار 5-iodinase تبدیل محیطی T_4 به T_3 را مهار می کند گرچه این اثر امتیازی جهت اولویت انتخاب آن در درمان هیپرتیروئیدیسم به شمار نمی آید. تیونامیدها بر T_4 و T_3 قبلاً سنتز شده که در کلوئیدها یا خون وجود دارند و نیز هورمونهای تیروئیدی خوراکی یا تزریقی اثری ندارند. لذا شروع اثر آنها منوط به تخلیه ذخایر T_4 و T_3 در کلوئیدهای تیروئید بوده و ۳ الی ۴ هفته پس از شروع درمان طول می کشد. تیونامیدها دارای اثرات تضعف سیستم ایمنی نیز (immuno - suppressant) هستند.

مصرف:

کاربرد اصلی پیروپیل تیواوراسیل در درمان هیپرتیروئیدیسم و فرم شایع آن بیماری گریوز است. ارجحیت دارو در مانی نسبت

به ید رادیواکتیو یا جراحی قابل برگشت بودن اثر آنها بر غده تیروئید می باشد. گواتر سمی مونونودولر اغلب باید رادیواکتیو و گواتر سمی مولتی نودولر با پروپیل تیواوراسیل و جراحی درمان می شود. هیپرتیروئیدیسم چه از نوع گریوز یا نودولر یکسان به درمان پاسخ میدهد، هر چند زمان پاسخ دادن فرق دارد. هر چه گواتر بزرگ تر باشد کندتر پاسخ می دهند. درمان با دوز بالا برای ایجاد حالت euthyroid شروع می شود و سرعت پاسخ به مقدار هورمون ذخیر شده، سرعت Turn over آن در غده و بلوک کامل سنتز هورمون توسط دارو (بر اساس مقدار مصرفی) بستگی دارد. با شروع بهبودی دوز مصرفی کاهش یافته و درمان برای مدتی حدود ۱ تا ۲ سال ادامه می یابد در صورت پیشرفت هیپوتیروئیدیسم از هورمونهای تیروئیدی تیروکسین یا لیوتیرونین بطور همزمان استفاده می شود.

درمان طولانی مدت با پروپیل تیواوراسیل و سایر داروهای ضد تیروئید در مواردیکه

ه از پروپیل تیواوراسیل در درمان بیماری گریوز نوزادان و نیز درمان طوفان تیروئیدی همراه با پروپرانولول و سایر درمانهای لازم استفاده میشود.

بزرگی غده به حداقل برسد و یا هیپوتیروئیدیسم خیلی ملایم بوجود آید، ارزشمند است در غیر این صورت جراحی یا درمان با ید رادیواکتیو پیشنهاد می گردد.

بخصوص در گواتر سمی مونونودولر که بهبود خودبخود دیده نمی‌شود.

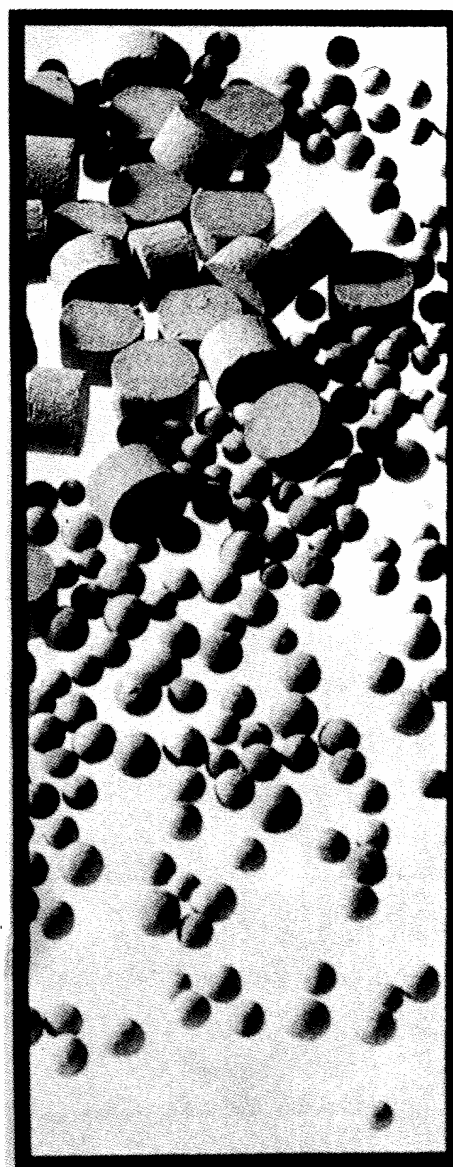
یدو یا یدورپتاسیم برای کاهش Vascularizing غده، الزامی می‌باشد. از پروپیل تیواوراسیل در درمان بیماری گریوز نوزادان و نیز در درمان طوفان تیروئیدی همراه با پروپرانولول و سایر درمانهای لازم استفاده می‌شود.

جذب، دفع و متابولیسم: پروپیل تیواوراسیل سریعاً از دستگاه گوارشی جذب و در تمام بدن پخش می‌گردد گرچه عمدتاً در غده تیروئید تجمع می‌یابد نیمه عمر آن حدود ۲ ساعت می‌باشد که نسبت به متی‌مازول (حدود ۶ ساعت) کمتر است. برخلاف متی‌مازول که به پروتئین‌های پلاسما متصل نمی‌شود پروپیل تیواوراسیل ۷۵-۸۰٪ اتصال پروتئینی داشته گرچه فراهمی زیستی آن مانند متی‌مازول و حدود ۸۰-۹۰٪ می‌باشد.

اثرات بیولوژیکی آن با وجود نیمه عمر دفعی کوتاهتر باعث اتصال پروتئینی از متی‌مازول طولانیتر می‌باشد (گرچه متی‌مازول

۵ پروپیل تیواوراسیل برای درمان هیپر تیروئیدیسم و نیز تخفیف آن قبل از عمل جراحی غده تیروئید و یا درمان با ید رادیواکتیو بکار می‌رود.

۱۰ برابر قویتر است). پروپیل تیواوراسیل و متابولیت‌های آن از ادرار (۳۵٪) دفع می‌گردند در صورتیکه متی‌مازول حدود ۱۰٪ از ادرار دفع می‌شود. پروپیل تیواوراسیل از



قبل از عمل جراحی استفاده از یک داروی ضد تیروئید مانند پروپیل تیواوراسیل برای ایجاد حالت euthyroid و نیز محلول مائی

جفت عبور می کند ولی مقدار عبور آن کمتر از متی مازول می باشد. هم چنین ۱/۰ درصد آن در شیر یافت می شود که این مقدار در مورد متی مازول ۱٪ می باشد.

باتوجه به سرعت و مقدار بالای ورود متی مازول در شیر، پروپیل تیواوراسیل ارجحیت دارد.

عوارض جانبی:

اغلب عوارض پروپیل تیواوراسیل غیر عمده و شامل سرگیجه، تهوع، اختلالات گوارشی، سردرد، راشهای پوستی و موارد دیگری است که در کمتر از ۳ درصد بیماران دیده می شود. عوارض مهم ولی نادر آن وقعه در کار مغز استخوان myelo poiesis، اگر انولوسیتوز، گرانولوپنی، ترومبوسیتوپنی، آنمی آپلاستیک می باشند که بمحض شروع درد گلو و یا قرمز شدن آن، تب و skin eruption بایستی بیمار را از نظر ابتلا به اگر انولوسیتوز مورد آزمایش قرار داد در بیماران دریافت کننده پروپیل تیواوراسیل بعثت اثرات ضدویتامین K این دارو (هیپوپروترومبینمی) تمایل به خونریزی دیده می شود که با تجویز فیتونا دیون کنترل می گردد.

مآخذ:

1. Greenspan F.S. and Dong B.J.: Thyroid and antithyroid drugs in Kutzung B.G. 4th ed. Basic and clinical pharmacology 1989, PP. 471-478.
2. Kalant H. and Roschlau W.H.E.: Thyroid hormones and antihyperthyroid Drugs. in Principles of medical pharmacology fifth ed. 1989 PP. 448-450.
3. Wagner R.C. and Murad F.: Thyroid and antithyroid drugs in Goodman and Gilman's the pharmacological Basis of Therapeutic 7th ed. 1984, PP. 1401-1408.

در بیماران دریافت کننده پروپیل تیواوراسیل بعثت اثرات ضدویتامین K این دارو (هیپوپروترومبینمی) تمایل به خونریزی دیده می شود که با تجویز فیتونا دیون کنترل میگردد.

مصرف در حاملگی:

درمان قطعی هیپر تیروئیدسم با دید رادیواکتیو و جراحی تیروئید قبل از حاملگی پیشنهاد می شود ولی در زمان حاملگی پروپیل تیواوراسیل بایستی با دقت کافی بکار برده شود، مقادیر عبوری از جفت می تواند سبب گواتر و حتی کریتنیسم در جنین در حال رشد شده لذا بهتر است از یک هورمون تیروئیدی بطور همزمان استفاده گردد. دوز مصرفی در زمان حاملگی و به حداقل رساندن آن از اهمیت بسیاری برخوردار می باشد. در بسیاری از زنان حامله اختلال عملکرد تیروئید با پیشرفت حاملگی کاهش می یابد لذا کاهش دوز مصرفی را امکانپذیر می سازد. بطوریکه ۲ یا ۳ هفته قبل از زایمان می توان دارو را قطع کرد. تجویز توأم پروپیل تیواوراسیل و یک هورمون تیروئیدی پس از زایمان نیز تا مدتی پیشنهاد شده است. بیماران دریافت کننده داروهای ضد تیروئید بایستی به بچه های خود شیر دهند ولی در صورت ضرورت