

## بررسی اثر آتنولول بر هورمون‌های تیروئیدی در بیماران هیپرتیروئیدی تحت بالینی

دکتر محمد عباسی نظری - دستیار فارماکوتراپی گروه فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر جواد بهجتی اردکانی - استادیار، عضو هیئت علمی بخش غدد، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر خیرا... غلامی - دانشیار، عضو هیئت علمی گروه فارماکوتراپی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر محمدرضا روئینی - استادیار، عضو هیئت علمی گروه بیوفارماسی، دانشکده داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تهران  
دکتر زینت نادیا حتمی - استادیار، عضو هیئت علمی گروه اپیدمیولوژی، دانشکده علوم پزشکی تهران

### چکیده

اطلاعات موجود در مورد اثر آتنولول بر هورمون‌های تیروئیدی در مقایسه با پروپرانولول که باعث افزایش  $TT_4$  (Total  $T_4$ ) و کاهش  $TT_3$  (Total  $T_3$ ) می‌گردد ضد و نقیض است.

این مطالعه جهت بررسی اثر آتنولول بر غلظت  $TT_4$  (Total  $T_4$ ) و  $TT_3$  (Total  $T_3$ ) در ۱۵ بیمار مبتلا به پرکاری تحت بالینی تیروئید انجام شد. سطح سرمی  $TT_4$  و  $TT_3$  و غلظت پلاسمایی آتنولول در ۳ نوبت (روزهای اول، سوم و هفتم) پس از شروع مصرف آتنولول با دوز  $100 \text{ mg/d}$  اندازه‌گیری گردید. در روزهای سوم و هفتم نسبت به  $TT_4$  اولیه (قبل شروع دارو) افزایش معنی‌داری پیدا کرد (به ترتیب  $p < 0.05$  و  $p < 0.001$ ) ولی در مورد  $TT_3$  در سه زمان مختلف معنی‌داری نسبت به  $TT_3$  اولیه (قبل شروع دارو) مشاهده نگردید. همچنین با سنجش سطح پلاسمایی آتنولول مشخص گردید میان غلظت  $TT_4$  یا  $TT_3$  در ۳ زمان مذکور و سطح پلاسمایی آتنولول در زمان متناظر با آن همبستگی معنی‌داری وجود ندارد.

### کلید واژه‌ها: آتنولول - هورمون‌های تیروئید - تست‌های تیروئیدی

### مقدمه:

پروپرانولول سطح سرمی  $TT_4$  (Total  $T_4$ ) را در افراد هیپرتیروئیدی افزایش می‌دهد (۱۲). و در افراد مبتلا به هیپرتیروئیدی بدون تغییر یا افزایش می‌یابد (۳، ۵) همچنین پروپرانولول سطح سرمی  $TT_3$  (Total  $T_3$ ) را در افراد هیپرتیروئید و هیپرتیروئید کاهش می‌دهد (۵). گرچه آتنولول نیز علاوه بر علائم و نشانه‌های هیپرتیروئیدی را مانند پروپرانولول کاهش می‌دهد (۶) ولی در چند مطالعه اثر آن بر غلظت سرمی  $TT_4$  و  $TT_3$  ضد و نقیض گزارش شده است. در یک مطالعه با تجویز  $100 \text{ mg/d}$  آتنولول در مبتلایان به هیپرتیروئیدی سطح سرمی  $TT_4$  کاهش ولی سطح سرمی  $TT_3$  تغییری نیافت (۴). در مطالعه دیگری  $100 \text{ mg/d}$  آتنولول پس از یک هفته در سطح سرمی  $TT_4$

بتابلاکرها به عنوان درمان کمکی در بیماران هیپرتیروئیدی متوسط تا شدید استفاده می‌شوند (۲). همه بتابلاکرها فاقد اثر (Intrinsic Sympathomimetic Activity) ISA مثبت (از جمله پروپرانولول و آتنولول) در تخفیف علائم هیپرتیروئیدی مؤثر هستند (۱) بر خلاف بتابلاک‌هایی که کاملاً رسپتورهای بتا را بلوک می‌کنند بتابلاک‌های با خصلت ISA مثل پیندولول رسپتورهای مربوطه را به صورت نسبی بلوک می‌کنند و لذا احتمال مواردی چون برادی کاردی، برونکواسپاسم، کاهش برون‌ده قلبی، انقباض عروق محیطی و افزایش لیپیدهای پلاسمایی با اینها کمتر از بتابلاک‌های معمول است (۱۱).

می‌شد و در صورت کاهش فشار خون سیستولیک از ۹۰ میلی‌متر جیوه و یا ضربان قلب کمتر از ۶۰ مصرف دارو قطع و بیمار از مطالعه خارج می‌گردید. در مجموع از هر بیمار ۴ نمونه خونی گرفته می‌شد. نمونه‌های خونی هر بار حدود ۱۰ سی‌سی از بازوی بیمار گرفته می‌شد و در دستگاه سانتریفوژ با دوز ۳۰۰۰pm/min به مدت ۱۵ دقیقه قرار می‌گرفت و پلاسما آن جدا می‌گردید. پلاسما جدا شده در لوله اپندورف جمع‌آوری و تا زمان تکمیل همه نمونه‌ها در فریزر ۷۰- درجه سانتی‌گراد قرار می‌گرفت.

پس از جمع‌آوری ۴ نمونه خونی مربوطه از تمام ۱۵ بیمار مورد نظر میزان  $TT_4$  (Total  $T_4$ ) و  $TT_3$  (Total  $T_3$ ) و THS در نمونه‌های اول بیماران (قبل از مصرف دارو) اندازه‌گیری شد تا اطمینان حاصل شود که بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدی تحت بالینی است یعنی TSH وی کمتر از حد طبیعی و  $TT_4$  و  $TT_3$  او در حد طبیعی هستند. از طرفی سطح پایه  $TT_4$  و  $TT_3$  قبل شروع دارو هم مشخص گردد. مقدار TSH نمونه اول (قبل از شروع مصرف دارو) توسط روش IRMA و با استفاده از یک سری کیت در همه نمونه‌ها اندازه‌گیری گردید. همچنین مقادیر  $TT_4$  و  $TT_3$  توسط روش رادیوایمونواسی (RIA) و با استفاده از یک سری کیت در همه نمونه‌ها اندازه‌گیری گردید. در ۳ نمونه بعدی هر بیمار (که در واقع نمونه‌های روزهای اول، سوم و هفتم بعد از شروع مصرف دارو بودند) نیز مقدار  $TT_4$  و  $TT_3$  با استفاده از یک سری کیت و به روش رادیوایمونواسی مورد ارزیابی قرار گرفتند. محل انجام آزمایش‌ها آزمایشگاه غدد بیمارستان ولی عصر (عج) بود.

محدوده طبیعی با این روش برای  $TT_4$  4.5-12.5  $\mu\text{g}/\text{dl}$  و برای  $TT_3$  80-200ng/dl و جهت TSH 0.5-5mlu/l بود. جهت سنجش غلظت آنتولول به هر ۵۰۰ میکرولیتر از نمونه‌های پلاسمایی ۲۵۰ میکرولیتر سولفات روی ۰/۷ مولار و ۲۵۰ میکرولیتر سود ۱ مولار اضافه گردید و با دوز ۱۱۰۰۰rpm/min سانتریفوژ گردید.

۵۰ میکرولیتر از محلول صاف شده به دستگاه HPLC تزریق شد. مخلوط استونیتریل (۴٪) و بافر سدیم دی‌هیدروژن فسفات (۹۶٪) و  $\text{PH}=6/5$  با سرعت ۱ ml/min

تغییری ایجاد نکرد ولی  $TT_3$  را کاهش داد (۷). لذا در این مطالعه ۱۵ بیمار مبتلا به هیپرتیروئیدی تحت بالینی انتخاب گردیده تا اثر تجویز ۱۰۰mg/d آنتولول در طی ۳ روز مختلف پس از شروع مصرف روی غلظت سرمی  $TT_3$  و  $TT_4$  بررسی گردد.

## مواد و روش‌ها:

در این مطالعه ۱۵ بیمار (۹ زن و ۶ مرد) مبتلا به هیپرتیروئیدی تحت بالینی مراجعه‌کننده به بخش غدد بیمارستان امام خمینی (ره) جهت مطالعه انتخاب گردیدند. معیار انتخاب برگه آزمایشگاهی آنها بود که TSH کمتر از حد طبیعی،  $TT_4$  و  $TT_3$  در حد طبیعی داشتند. معیارهای دیگر ورود به مطالعه سن میان ۱۸ تا ۶۰ سال، ضربان قلب بالاتر از ۶۰ در دقیقه، فشار خون سیستولیک بالاتر از ۹۰ میلی‌متر جیوه بودند. بیماران دچار آسم یا سایر بیماری‌های ریوی، خانم‌های باردار یا شیرده، بیمارانی که داروهای دیگر مصرف می‌کردند و یا بیماری زمینه‌ای داشتند از مطالعه خارج می‌شدند. از کلیه بیمار تحت مطالعه رضایت‌نامه اخلاقی در مورد انجام مطالعه اخذ گردید.

با توجه به اینکه بیماران با برگه‌های آزمایشگاه‌های مختلف مراجعه می‌کردند جهت یکسان‌سازی شرایط و داشتن نمونه پایه پس از انتخاب بیماران یک نمونه خونی اولیه از آنها گرفته می‌شد. سپس به هر بیمار یک قرص آنتولول داده می‌شد تا میل کند. ۳ ساعت بعد که آنتولول در پیک غلظتی خونی بود بیمار مراجعه و نمونه خونی دیگری گرفته می‌شد. چنانچه بیمار مشکل خاصی پس از مصرف دارو نداشت از وی خواسته می‌شد مصرف آنتولول را با دوز ۱۰۰mg/d ادامه دهد. در روزهای سوم و هفتم پس از شروع مصرف دارو نیز بیمار به آزمایشگاه مراجعه می‌کرد و نمونه‌های خونی از او دریافت می‌گردید. زمان خون‌گیری همواره ۳ ساعت پس از مصرف آنتولول (زمان متوسط پیک پلاسمایی آنتولول) بود. ضمناً در هر بار مراجعه بیمار فشار خون و نبض وی اندازه‌گیری

هفتم و غلظت‌های آنتولول در ۳ روز مذکور در جدول شماره ۲ درج شده است.

با انجام paired t-test مشخص شد با مصرف اولین دوز یعنی ۳ ساعت پس از تجویز اولین قرص آنتولول تغییر در  $TT_4$  یا  $TT_3$  بروز نکرده بود. در حالیکه  $TT_4$  روز سوم نسبت به  $TT_4$  اولیه افزایش پیدا کرده بود که از نظر آماری اهمیت داشت ( $p < 0.05$ ) همچنین  $TT_4$  روز هفتم نیز نسبت به  $TT_4$  اولیه افزایش پیدا کرده بود که از نظر آماری معنی‌دار است ( $p < 0.001$ ).

بر خلاف تغییرات  $TT_4$  میزان  $TT_3$  در سه نوبت پس از تجویز آنتولول تغییر معنی‌داری نسبت به  $TT_3$  اولیه نیافته بود.

جهت بررسی همبستگی احتمالی میان غلظت پلاسمایی آنتولول در ۳ ساعت پس از اولین دوز با  $TT_4$  و  $TT_3$  همان زمان، غلظت پلاسمایی آنتولول در روز سوم با  $TT_4$  و  $TT_3$  روز سوم، غلظت پلاسمایی آنتولول در روز هفتم با  $TT_4$  و  $TT_3$  روز هفتم از روش رگرسیون استفاده گردید و مشخص شد که هیچ ارتباط معنی‌داری میان غلظت آنتولول در زمان خاص با  $TT_4$  یا  $TT_3$  همان زمان وجود ندارد.

### بحث و نتیجه‌گیری:

بر اساس چندین مطالعه پروپرانولول باعث افزایش غلظت  $TT_4$  در بیماران هیپرتیروئیدی و یوتیروئیدی می‌گردد (۳، ۵). همچنین باعث کاهش  $TT_3$  در افراد می‌گردد که این اثر حتی ظرف ۳۰ دقیقه پس از تجویز پروپرانولول یعنی قبل از رسیدن به پیک پلاسمایی مشاهده می‌شوند (۵). مکانیسم این آثار به خوبی روشن نیست و شاید غلظت کبدی پروپرانولول و حتی متابولیت‌های آن که سبب مهار فعالیت آنزیم کبدی ۵- می‌شوند باعث کاهش تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  شده و در نهایت سبب افزایش  $TT_4$  و کاهش  $TT_3$  می‌گردند (۱۲). در برخی مقالات هم به مسئله تثبیت غشایی اشاره شده و علت تأثیر پروپرانولول را دارا بودن اثر تثبیت غشایی

به عنوان فاز متحرک استفاده گردید. دتکتور فلورسانس جهت شناسایی پیک آنتولول با  $em = 280nm$  و  $ex = 310nm$  مورد استفاده قرار گرفت.

در این مطالعه از قرص آنتولول ۱۰۰ میلی‌گرم ساخت کارخانه داروسازی داروپخش، کیت‌های سنجش TSH،  $T_3$ ،  $T_4$  ساخت شرکت ایران کاوشیار، حلال این HPLC grade استونیتریل ساخت کارخانه Merck، پودر سدیم دی‌هیدروژن فسفات ساخت کارخانه Merck، دستگاه HPLC ساخت شرکت Knauer، ستون HPLC از نوع C18(5mm, 15×0.4) استفاده شده است.

### نتایج:

خصوصیات دموگرافیک بیماران مورد مطالعه در جدول شماره ۱ آمده است.

جدول شماره ۱ - خصوصیات دموگرافیک بیماران

شماره بیمار	سن بیمار (سال)	جنسیت	وزن (کیلوگرم)
۱	۲۵	مرد	۵۶
۲	۱۹	زن	۵۵
۳	۲۶	زن	۶۸
۴	۵۶	مرد	۶۷
۵	۲۵	مرد	۶۰
۶	۲۴	زن	۵۵
۷	۴۸	زن	۷۰
۸	۱۹	مرد	۶۰
۹	۳۷	زن	۷۲
۱۰	۳۵	زن	۷۰
۱۱	۴۱	زن	۷۷
۱۲	۲۷	مرد	۶۰
۱۳	۳۶	مرد	۸۱
۱۴	۲۲	زن	۵۰
۱۵	۴۷	زن	۸۲

میانگین و انحراف معیار مقادیر اندازه‌گیری شده  $TT_4$  و  $TT_3$  و TSH قبل از تجویز آنتولول (که در واقع مقادیر پایه هستند) و نیز مقادیر  $TT_4$  و  $TT_3$  در سه زمان مختلف پس از شروع مصرف آنتولول یعنی روزهای اول، سوم و

جدول شماره ۲ - میانگین ( $\pm$ SD) تغییرات  $TT_3$  و  $TT_4$  و غلظت آتنولول و TSH پایه در زمان‌های مختلف سنجش

TSH (mlu/L)	غلظت آتنولول (ng/ml)	$TT_3$ (ng/dl)	$TT_4$ ( $\mu$ g/dl)	
$0.15 \pm 0.02$	—	$162.4 \pm 21.24$	$8.9 \pm 1.6$	اولیه (قبل از شروع آتنولول)
—	$164.2 \pm 57.4$	$152.13 \pm 32.25$	$9.14 \pm 1.37$	۳ ساعت پس از اولین دوز آتنولول
—	$183.8 \pm 54.1$	$146.46 \pm 33.37$	$10.04 \pm 1.17$	۳ روز پس از مصرف آتنولول
—	$196.7 \pm 50.2$	$149.07 \pm 30.57$	$9.92 \pm 1.44$	۷ روز پس از مصرف آتنولول

مطالعه ما در مورد اثر آتنولول بر غلظت  $TT_3$  و  $TT_4$  نشان داد که آتنولول در روز سوم و هفتم تجویز که احتمالاً در خون به سطح ثابت پلاسمایی می‌رسد، سبب افزایش  $TT_4$  می‌شود ولی در غلظت  $TT_3$  تغییری ایجاد نمی‌شود.

در مورد پروپرانولول گزارش شده که میان غلظت پلاسمایی پروپرانولول و میزان کاهش  $TT_3$  ارتباط معنی‌داری وجود دارد (۸). در مورد ارتباط غلظت پلاسمایی آتنولول با سطح هورمون‌های تیروئیدی در منابع معتبر علمی مطلبی گزارش نشده و لذا در این مطالعه ارتباط غلظت پلاسمایی آتنولول با  $TT_3$  و  $TT_4$  در ۳ زمان مجزا پس از شروع تجویز آتنولول (۳ ساعت اول، روز سوم، روز هفتم) مورد بررسی قرار گرفت و نشان داده شد که همبستگی معنی‌داری بین غلظت پلاسمایی آتنولول و  $TT_3$  یا  $TT_4$  وجود ندارد.

Membrane Stabilizing Activity (MSA) نسبت داده

است (۱۰). در مورد سایر بتابلاکرها یک مطالعه *in vitro* نشان داد که آتنولول، تیمولول، نادولول، پیندولول، متوپرولول هم مانند پروپرانولول می‌توانند سبب کاهش تبدیل  $T_4$  به  $T_3$  در کبد جدا شده موش صحرایی شوند و میزان این اثر با غلظت دارو نیز متناسب است (۱۲). همچنین مطالعه دیگری گزارش داد که پس از یک هفته مصرف آتنولول، پروپرانولول، متوپرولول و آلپرنولول کاهش قابل ملاحظه‌ای در  $TT_3$  در افراد هیپرتیروئیدی بروز کرد (۱).

ولی در چند مطالعه دیگر اثر آتنولول بر  $TT_3$  و  $TT_4$  ضد و نقیض گزارش شده است. در یک مطالعه با تجویز  $100\text{mg/d}$  آتنولول در مبتلایان هیپرتیروئیدی سطح سرمی  $TT_4$  کاهش ولی سطح سرمی  $TT_3$  تغییری نیافت (۴). در مطالعه دیگری  $100\text{mg/d}$  آتنولول پس از یک هفته در سطح سرمی  $TT_4$  تغییری ایجاد نکرد ولی  $TT_3$  را کاهش داد (۷).

## References

## منابع و مآخذ

- Gefnwr DL, Hershman JM. Beta adrenergic blockade for the treatment of hyperthyroidism. *Am J Med.* 1992;93:61-70.
- Gittoes NJ, Frank JA. Hyperthyroidism current treatment guidelines. *Drugs.* 1998;55:543-553.
- Harrower ADB, Fyfe JA, Born DB, Strong JA. Thyroxine and triiodothyronine levels in hyperthyroid patients during treatment with propranolol. *Clin Endocrinol (oxf).* 1980;7:41-49.
- How J, Khir ASM, Bowshor PD. The effect of atenolol on serum thyroid hormones in hyperthyroid patients. *Clin Endocrinol (oxf).* 1980;13:299-301.
- Lotti G, et al. Reduction of plasma T3 induced by propranolol. *Clin Endocrinol (oxf).* 1977;6:405-410.
- Mc Devitt DJ, Nelson JK. Comparative trials of atenolol and propranolol in hyperthyroidism. *Br J Clin Pharmacol.* 1978;6:233-237.
- Nilsson OR, et al. Nonselective and selective beta 1 adrenoceptor blocking agents in the treatment of hyperthyroidism. *Acta Med Scand.* 1980;206:21-25.

8. Nilsson OR, Melander A, Tegler L. Effects and plasma levels of propranolol and metoprolol in hyperthyroid patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 1980;18:315-320.
9. Perrild H, Hansen JM, Skovsted L, Christensen LK. Different effects of propranolol, alpernolol, sotalol, atenolol and metoprolol on serum T3 and reverse T3 in hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (oxf)*. 1983;13:139-142.
10. Reeves RA, From JL, Paul W, Leenen FIL. Nadolo propranolol and thyroid hormones: evidence for a membrane stabilizing action of propranolol. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37:157-161.
11. Saseen JJ and Carter BL. Essential hypertension. In: Koda Kimble MA, Young LY, ed. *Applies therapeutics; the clinical use of drugs*. Philadelphia: Lipincott, Williams and Wilkins; 2001: 12- 28.
12. Shulkin BL, Peele ME, Utiger RD. Beta adrenergic antagonist inhibition of hepatic 3, 5, 3 triiodothyronine production. *Endocrinology*. 1984;115:858-861.
13. Wilkins MR, Frandyn JA, Woods KL, Wndal MJ. Effect of propranolol on thyroid homeostasis of healthy volunteers. *Postgrad Med J*. 1985;61:391-394.

Archive of SID