JOURNAL OF MEDICAL CONCEPTS IN HINDI

Long article

17-25

## MODULE THREE
## MODALITIES OF MANAGEMENT OF HYPERTHYROIDISM

थायरोटॉक्सिकोसिस एवं हाइपरथायरॉयडिज्म के विषय में समझने के पश्चात् आइये हाइपरथायरॉयडिज्म के मैनेजमेंट के विषय में विस्तार से समझते हैं।

हाइपरथायरॉयडिज्म के उपचार के दो प्रमुख अंग हैं। I) Adjuvant therapies - रोगी को उसकी परेशानियों से आराम दिलाने के लिए किया गया लाक्षणिक उपचार एवं ii) Definitive therapies - रोग (ग्रेव्स डिसीज) को ठीक करने के लिए किया गया समुचित उपचार।

### ADJUVANT THERAPIES

**Beta blockers** - हम समझ चुके हैं कि थायरॉयड हॉर्मोन्स, catecholamines के प्रति sensitivity बढ़ा देते हैं जिसके कारण tachycardia एवं tachyarrhythmias, palipitation तथा tremors उत्पन्न हो सकते हैं। Antithyroid drugs के प्रयोग से हॉर्मोन्स के स्तर में कमी आने में समय लगता है। इस अंतराल में इन adrenergic symptoms में लाभ लेने के लिए beta blockers का उपयोग किया जा सकता है। इसके लिए nonspecific beta blockers जैसे propranolol (20-40 मिग्रा प्रत्येक 6-8 घंटों में) सर्वोत्तम रहते हैं। ब्लड प्रेशर के भी बढ़े रहने पर long acting selective beta blockers जैसे atenolol या metoprolol का भी प्रयोग किया जा सकता है।

**Anticoagulants** - ध्यान रहे, atrial fibrillation (AF) में atrial contraction के सुचारु रूप से न हो पाने के कारण उनमें रक्त के रुकने से थक्का (thrombus) बनने की सम्भावना बढ़ने लगती है। ऐसे में AF के ठीक होने तक anticoagulants का प्रयोग किया जाता हैं।

### DEFINITIVE THERAPIES

जिस प्रकार एंटीबायोटिक्स दो प्रकार की होती है, bacteriostatic एवं bactericidal, ठीक उसी प्रकार GD के उपचार की भी दो प्रमुख विधियां होती हैं, 1) Thyrostatic management जिसमें थायरॉयड ग्रंथि से थायरॉयड हॉर्मोन्स के उत्पादन को ही घटाया जाता है जिससे वह कुछ समय पश्चात् स्वतः ही इसे अधिक मात्रा में कम कर दे, एवं 2) Thyroablative management - जिसमें थायरॉयड ग्रंथि को ही पूर्णरूप से अथवा आंशिक रूप से नष्ट कर दिया जाता है (ablation =

काटकर अलग करना) जिससे वह अधिक मात्रा में थायरॉयड हॉर्मोन्स बना सकने की स्थिति में ही न रहे। यह thyroablation भी दो प्रकार से किया जा सकता है, रेडियोएक्टिव आयोडीन के द्वारा (radioablation) एवं सर्जरी (thyroidectomy) के द्वारा।

इनमें पहले सर्जरी एवं रेडियोआयोडीन की प्राथमिकताओं को समझ लेते हैं जिसके पश्चात् ATD के प्रयोग के विषय में विस्तार से चर्चा हम इसी अध्याय में करेंगें। सर्जरी एवं रेडियोआयोडीन के विषय में विस्तृत चर्चा हम इनसे सम्बंधित अध्यायों में आगे करेंगें।

## INDICATIONS FOR THYROIDECTOMY

हाइपरथायरॉयडिज्म जा सफलतम उपचार होते हुए भी invasive therapy होने के कारण thyroidectomy की सलाह कुछ विशेष परिस्थितियों में ही दी जाती है। इनमें से प्रमुख है,

**Cosmetic factor** - यदि गॉयटर का आकार काफी बड़ा हो।

**Pressure symptoms** - यदि अपने बड़े आकार के कारण गॉयटर समीपवर्ती अंगों दबाव डाल रहा हो जैसे, trachea के दबने से कलेचदमं, esophagus के दबने से dysphagia एवं recurrent laryngeal nerve के दबने से hoarseness of voice इत्यादि।

**Presence nodule with abnormal cytology** - यदि ग्रंथि के किसी भाग में कोई नॉड्यूल हो जिसकी FNAC में कैंसर की संभावना उत्पन्न हो रही हो।

**Moderate to severe ophthalmopathy** - यदि ऑफ्थैलमोपैथी के कारण अंधेपन की सम्भावना हो (क्योंकि इन रोगियों में रेडियोआयोडीन द्वारा उपचार किया जाना निषिद्ध होता है)।

**Nonresponding hyperthyroidism** - यदि ATD अथवा रेडियोआयोडीन अथवा इन दोनों उपचारों के बाद भी हाइपरथायरॉयडिज्म पर नियंत्रण प्राप्त न हो पा रहा हो। गर्भावस्था एवं स्तनपान के समय इसकी विशेष रूप से आवश्यकता पड़ सकती है क्योंकि इन समयों में रेडियोआयोडीन द्वारा उपचार किया जाना निषिद्ध होता है।

**Relapsing or recurrent disease** - यदि ATD अथवा रेडियोआयोडीन द्वारा नियंत्रित हो जाने के बाद बार-बार हाइपरथायरॉयडिज्म उत्पन्न हो जा रही हो एवं इसके remission में जाने की सम्भावना क्षीण हो।

## PRE-OPERATIVE PREPERATION

GD में थायरॉयड ग्रंथि अत्यधिक सक्रिय हो जाती है। इससे ग्रंथि की वैस्कुलैरिटी बहुत बढ़ जाती है एवं ग्रंथि अत्यधिक मुलायम हो जाती है जो सजरी के दौरान थोड़ा भी जोर पड़ने पर फट सकती है। इसके अतिरिक्त, ग्रंथि में पर्याप्त मात्रा में थायरॉयड हॉर्मोन्स भी एकत्रित रहते हैं जो ग्रंथि के कटने पर लीक होकर रक्त में पहुँच कर thyrotoxic crisis उत्पन्न कर सकते हैं। इन्हीं दुष्प्रभावों से बचने के लिए active GD में सर्जरी के पूर्व कुछ तैयारियां करनी पड़ती हैं। यह निम्नांकित हैं।

**ATD** - लगभग 6 सप्ताह तक ATD के प्रयोग से ग्रंथि की hyperactivity में कमी आती है एवं रोगी सर्जरी के लिए बेहतर रूप से तैयार हो जाता है।

**SSKI** - 1-2 ड्रॉप, दिन में तीन बार 10 दिनों तक - यह ग्रंथि की वैस्कुलैरिटी कम करने एवं सर्जरी के दौरान थायरोटॉक्सिक क्राइसिस उत्पन्न होने से रोकने में सहायक होता है।

**Sodium ipodate or iopanoic acid** - यह thyrotoxic crisis के सम्भावना होने पर अत्यंत उपयोगी रहते हैं। यह थायरॉयड हॉर्मोन्स के बनने की प्रक्रिया में बाधा उत्पन्न करते हैं, ग्रंथि से उनकी release को घटाते हैं एवं प्रोहॉर्मोन T4 के सक्रिय हॉर्मोन T3 में बदलने को रोकते हैं। इस प्रकार से यह अत्यंत गंभीर रोगी में शीघ्रता से euthyroid status लाने में सहायक होते हैं

## INDICATIONS FOR RADIOABLATION

**Autonomous toxic nodule** - यह तो रेडियोआयोडीन का absolute indication है क्योंकि इन रोगियों में रेडियोआयोडीन केवल टॉक्सिक नॉड्यूल में ही पहुंचकर एकत्रित होती है अतः शेष ग्रंथि इसके द्वारा बिलकुल भी प्रभावित नहीं होती।

**Persistent or recurrent hyperthyroidism** - यदि ATD अथवा सर्जरी के बाद भी हाइपरथायरॉयडिज्म में पर्याप्त नियंत्रण न मिल पा रहा हो अथवा एक बार नियंत्रित होने के बाद यह बार-बार अनियंत्रित हो जा रही हो।

**Iodine-131 ($I^{131}$)**

Thyroablation के लिये रेडियो आयोडीन के $I^{131}$ प्रारूप का प्रयोग किया जाता है। इसके निम्नांकित कारण हैं

i) इसकी हाफ लाइफ 8 दिन होती है किसके कारण थायरॉयड ग्रंथि में पहुंचने के पश्चात् इसका प्रभाव लगभग 40 दिनों तक चलता रहता है। हाफ लाइफ अधिक होने के कारण यह थायरॉयड ग्रंथि में अधिक समय तक रहती है।

ii) $I^{131}$ से निकलने वाले बीटा रेडिएशन, वायु में तो कुछ मीटर तक चल सकते हैं परन्तु शरीर में इनकी पहुँच कुछ मिलीमीटर मात्र ही होती है। इस प्रकार थायरॉयड फॉलिकल की ल्यूमेन से निकलने के पश्चात् यह अधिक ऊर्जायुक्त रेडिऐशन, मुख्यतः फॉलिकल की कोशिका को ही प्रभावित कर पाते हैं। I131 के थायरॉयड ग्रंथि में संग्रहित होने के पश्चात् इससे निकलने वाली बीटा किरणें का प्रभाव केवल थायरॉयड ग्रंथि व इसके 2 मिमी तक ही सीमित रहता है जिससे ग्रंथि के निकट स्थित अन्य अंगों पर रेडियो आयोडीन का कोई प्रभाव नहीं पड़ता।

GD में रेडियो आयोडीन को ATD के विकल्प (second choice) या कभी-कभी प्रथम उपचार (treatment of first choice) के रूप में। GD में सम्पूर्ण ग्रंथि के सक्रिय होने के कारण RAI का अपटेक सम्पूर्ण ग्रंथि में होता है जिससे सम्पूर्ण ग्रंथि ही क्रमशः निष्क्रिय होती जाती है। GD से प्रभावित कुछ व्यक्तियों (जैसे वृद्ध एवं हृदय रोगियों) में हाइपरथायरॉयडिज्म अत्यंत घातक सिद्ध हो सकती है। शीघ्र स्वास्थ्य लाभ के लिए इनमें ATD के स्थान पर RAI चिरैपी को प्राथमिकता दी जाती है। इनके अतिरिक्त, यदि ATD के लम्बे समय तक प्रयोग के पश्चात भी remission प्राप्त न हो पा रहा हो अथवा एक बार remission होने के पश्चात् relapse हो गया हो, तब भी RAI थिरैपी की आवश्यकता पड़ती है। कभी-कभी subtotal / near total thyroidectomy के पश्चात् भी हाइपरथायरॉयडिज्म बनी रहती है। ऐसे में भी RAI थिरैपी की आवश्यकता पड़ती है।

GD से प्रभावित लगभग 80% व्यक्ति तो सम्पूर्ण ग्रंथि को निष्क्रिय करने के उद्देश्य से दी गयी पहली डोज से ही ठीक हो जाते हैं परन्तु लगभग 20% व्यक्तियों में पहली डोज से अपेक्षित परिणाम न मिलने पर दूसरी डोज की आवश्यकता भी पड़ सकती है।

स्वाभाविक रूप से थायरॉयड ग्रंथि का आकार छोटा होने पर इसे निष्क्रिय करने के लिए RAI की थोड़ी मात्रा की आवश्यकता पड़ती है एवं आकार के बड़ा होने पर अधिक मात्रा की। प्रति 1 ग्राम ग्रंथि के लिए लगभग 80-200 microcurie की आवश्यकता पड़ती है। क्लीनिकल परीक्षण (palpation) के द्वारा ग्रंथि के आकार का अनुमान एवं रेडियोन्यूक्लाइड स्कैन के द्वारा RAIU की गणना के पश्चात् RAI की डोज का आकलन किया जा सकता

इसी प्रकार, RAIU के अधिक होने पर RAI की कम मात्रा ही ग्रंथि में भली-भांति एकत्रित होकर अपना प्रभाव उत्पन्न कर लेती है जबकि RAIU कम होने पर RAI की अधिक मात्रा की आवश्यकता पड़ती है।

## CHOICE OF THERAPY

**Treatment of first choice** - उपरोक्त तीनों में से TD एवं RAI को प्रथम विकल्प माना जाता

है। ATD के लाभ हैं कि यह सस्ती हैं एवं सरलता पूर्वक कहीं भी एवं किसी के भी द्वारा प्रयोग में लायी जा सकती हैं। परन्तु इनकी कमी यह है कि इनको काफी लम्बे समय (लगभग दो वर्ष) तक देने के बाद भी 30%-60% रोगी ही remission प्राप्त कर पाते हैं। इसी कारण से कई बार RAI को ही प्रथम विकल्प के रूप में प्रयोग में लाया जाता है जिससे एक बार देने पर ही इनसे रोग को सदा के लिए दबा दिया जाए। परन्तु इनकी भी सबसे बड़ी कमी यह है कि इनके सफल प्रयोग से हाइपरथायरॉयडिज्म तो ठीक हो जाता है परन्तु रोगी सदा के लिए हाइपोथायरॉयड हो जाता है और उसे आजीवन थायरॉक्सिन थिरैपी लेनी पड़ती है।

**Second line treatment** - सर्जरी को द्वितीय विकल्प मानने का मुख्य कारण यह है कि यह एक invasive treatment है, इसके लिए विशेषज्ञ सर्जन एवं अस्पताल की आवश्यकता पड़ती है, यह मंहगा पड़ता है एवं इससे जुड़े हुए अनेकों दुष्प्रभाव (surgical morbidities) भी हैं। इसीलिए TT अथवा NTT की सलाह केवल उन्हीं रोगियों को दी जाती है जिनमें ATD द्वारा remission प्राप्त न हो रहा हो अथवा गॉयटर का आकार अत्यधिक बड़ा हो। इसके अतिरिक्त, बच्चों में remission की सम्भावना कम होने के कारण उनमें भी TT अथवा NTT को वरीयता दी जा सकती है। अगले अध्याय में इनके विषय में विस्तार से समझते हैं।

## ANTI THYROID DRUGS - ATD

यह GD के उपचार की प्रमुखतम विधि है। सभी ATD में आजकल केवल thionamide ग्रुप की दवाएं में आती हैं जिनमें प्रमुख हैं, carbimazole, (CMZ), इसकी metabolite methimazole (MMI) एवं propylthiouracil (PTU)I Thionamides थायरॉयड हॉर्मोन्स के निर्माण की प्रक्रिया में बाधा डालती हैं। निर्माण के घटने से ग्रंथि में इनका स्तर एवं सिक्रीशन क्रमशः कम होता जाता है। रक्त में थायरॉयड हॉर्मोन्स के स्तर घटने से हाइपरथायरॉयडिज्म के लक्षण भी क्रमशः घटने लगते हैं।

## MECHANISMS OF ACTION

Thionamides मुख्यतः thyroid peroxidase (TPO) एंजाइम की सक्रियता को इसके द्वारा यह थायरॉयड हॉर्मोन्स के निर्माण में तीन घटाते (supress करते) हैं। चरणों में बाधा डालती हैं। I) आयोडाइड के ऑक्सीडेशन से आयोडीन के निर्माण में, ii) आयोडीन के थायरोग्लॉब्यूलिन के साथ organification एवं jodotyrosines (MIT एवं DIT) के निर्माण में, तथा ii) Iodotyrosines की coupling से T3 (MIT+DIT) एवं T4 (DIT+DIT) के निर्माण में।

## PHARMACOLOGY OF ATD

**Absorption** - सभी thionamides, GIT से शीघ्र ही एवं पर्याप्त मात्रा में अवशोषित हो जाते हैं।

**Body distribution** - शरीर के अधिकाँश भागों में पहुँचते हुए यह दवाएं थायरॉयड फॉल्किल्स की कोशिकाओं में संग्रहित हो जाती है।

**Plasma half life (T1/2) and duration of action** - फॉलिकल की कोशिकाओं में संग्रहित होने के कारण, हाफ लाइफ कम होते हुए भी, कोशिकाओं में धायरॉयड हॉर्मोन्स के निर्माण को बाधित करने का इनका प्रभाव लम्बे समय तक बना रहता है। अनियंत्रित धावरोटॉक्सिकोसिस में तो थायरॉयड हॉर्मोन्स का टर्नओवर अधिक होने के कारण CMZ/MMI (हाफ लाइफ 6-8 घंटे) को दिन में दो या तीन बार देना पड़ता है परन्तु नियंत्रण के साथ जैसे-जैसे इनका टर्नओवर घटता जाता है, यह दवाएं दिन में केवल एक बार देने पर ही प्रभावी हो जाती हैं। PTU की हाफ लाइफ अत्यंत कम (1-2 घंटे) होने के कारण इन्हें प्रारम्भ में दिन में तीन बार एवं बाद में भी दिन में कम से कम दो बार देना पड़ता है।

**Metabolism** - ध्यान रहे, carbimazole एक prodrug है जो शरीर में मेटाबॉलिज्म के द्वारा अपने सक्रिय मेटाबोलाइट methimazole में परिवर्तित हो जाती है। Carbimazole 5 मिग्रा की मेटाबॉलिज्म से लगभग 3 मिग्रा methimazole का निर्माण होता है। अतः इन दवाओं को परस्पर अदल-बदल कर देने पर इस महत्वपूर्ण तथ्य को ध्यान में अवश्य रखना चाहिए।

## ADVERSE DRUG REACTIONS (ADR)

### a) MINOR ADR

ATD के प्रयोग से जुड़े अधिकाँश दुष्प्रभाव हलके ही होते हैं जैसे बुखार (fever), दानें (rashes), शरीर पर चकत्ते पड़ना (urticaria) एवं जोड़ों में दर्द उठना (arthralgia) इत्यादि, जो लगभग 1-5% रोगियों में मिल सकते हैं। Antihistaminics या corticosteroids के प्रयोग से इनमें आराम मिल सकता है। कभी-कभी आराम न मिलने पर पहले से प्रयुक्त हो रही ATD को बंद कर के दूसरी दवा का चयन भी करना पड़ सकता है। इनके अतिरिक्त, मुख्यतः PTU के साथ, लीवर के एंजाइम्स भी बढ़ सकते हैं।

### b) MAJOR ADR

**Fulminant hepatitis** - मुख्यतः PTU के साथ जुड़ा अत्यधिक गंभीर दुष्प्रभाव है।

**Cholestasis** - मुख्यतः carbimazole या methimazole साथ।

**Agranulocytosis** - इन तीनों दवाओं के साथ। यह इनसे जुड़ा सबसे गंभीर दुष्प्रभाव है जो 500-1000 रोगियों में किसी एक को हो सकता है।

## PECULIARITIES OF PTU

CMZ/MMI की अपेक्षा PTU एक अन्य विधि द्वारा भी कार्य करती है। यह deiodinase एंजाइम की सक्रियता को घटाकर प्रो-हॉर्मोन T4 की सक्रिय हॉर्मोन T3 में परिवर्तन को भी घटाती है। इसी कारण से गंभीर थायरोटॉक्सिकोसिस में शीघ्र लाभ लेने के लिए CMZ/MMI की PTU का चयन करने की सलाह दी जाती है।

PTU का लाभ और भी है। गर्भावस्था के दौरान CMZ/MMI की भांति यह गर्भस्थ भ्रूण (embryo) पर दुष्प्रभाव नहीं डालती। इसीलिए, गर्भावस्था की प्रथम तिमाही में PTU का ही चयन किया जाता है।

उपरोक्त विशिष्टताओं के साथ ही PTU का एक अवगुण भी है कि यह एक hepatotoxic drug है जिसके कारण जहाँ अत्यंत आवश्यक न हो वहां इसके प्रयोग से बचना चाहिए। गंभीर थायरोटॉक्सिकोसिस एवं गर्भावस्था की प्रथम तिमाही ही इसके दो प्रमुख indications हैं जहाँ इसका प्रयोग किया जा सकता है। Hepatotoxicity के कारण इसके प्रयोग के समय लिवर की जांचों की मॉनीटरिंग अवश्य कराते रहनी चाहिए।

## CLINICAL USES OF ATD

GD के उपचार के लिए ATD को दो प्रकार से प्रयुक्त किया जा सकता है।

**High dose regimen** - जिसमें हाइपरथायरॉयडिज्म में शीघ्र लाभ लेने के लिए आरम्भ में ATD (CMZ/MMI) की अधिक मात्रा (30-60 मिग्रा प्रतिदिन) का प्रयोग किया जाता है। परन्तु इससे दवाओं से उत्पन्न होने वाली (drug induced) हाइपोथायरॉयडिज्म की सम्भावना भी बढ़ जाती है।

**Low dose regimen** - जिसमें CMZ/MMI की अपेक्षाकृत कम मात्रा (10-15 मिग्रा प्रतिदिन) का प्रयोग किया जाता है। इससे दवाओं से उत्पन्न होने वाली (drug induced) हाइपोथायरॉयडिज्म की सम्भावना तो कम रहती है परन्तु आरम्भ में लक्षणों में कमी आने में समय लगता है। आयोडीन की कमी वाले क्षेत्रों में अधिकतर कम मात्रा से ही नियंत्रण प्राप्त किया जा सकता है।

**Frequency of administration** - CMZ/MMI की हाफ लाइफ लगभग 6 घंटे (duration of action लगभग 4-5x हाफ लाइफ = 24-30 घंटे) होने के कारण इनको दिन में एक बार प्रयोग में लाया जा सकता है। परन्तु हाइपरथायरॉयडिज्म में थायरॉयड ग्रंथि में रक्त प्रवाह अत्यधिक हो जाने के कारण यह दवाएं ग्रंथि से शीघ्र ही निकल भी सकती हैं जिससे इनका प्रभाव शीघ्र ही समाप्त हो सकता है। इसीलिए इन दवाओं को प्रारम्भ में दिन में दो या तीन बार (8-12 hourly) दिया जाता है एवं हाइपरथायरॉयडिज्म के नियंत्रण में आने के पश्चात् इन्हें दिन में एक बार भी प्रयोग में लाया जा सकता है।

**Monitoring of Therapy**

**a) S. T4** - ध्यान रहे, थायरॉयड हॉर्मोन (T4) की हाफ लाइफ लगभग 8 दिन होने के कारण एक बार बन जाने के पश्चात् इसका प्रभाव भी 32-40 दिनों तक बना रहता है एवं इसका निर्माण घट जाने के पश्चात् भी इसके स्तर में अपेक्षित बदलाव आने में 32-40 दिन लग जाते हैं। इसी कारण से उपचार के प्रभाव को जानने के लिए T4 की जांच 30-40 दिन अथवा 4-6 सप्ताह पश्चात् ही करानी चाहिए। इसके लिए आरम्भ में total T4 या free (unbound) T4 की जांच करानी चाहिए।

**b) S. TSH** - ध्यान रहे, GD में लम्बे समय तक दवे (suppressed) रहे TSH को सामान्य होने में 6-8 माह या कभी-कभी एक वर्ष तक लग सकता है। इसीलिए आरंभिक मॉनीटरिंग T4/F T4 से करते हुए जब यह कह माह तक सामान्य बनी रहे, तब ही TSH की जांच करानी चाहिए। TSH के सामान्य होने के पश्चात् इसी को मॉनीटरिंग के लिए प्रयुक्त किया जा सकता है।

**Duration of therapy** - ध्यान रहे, GD एक ऑटो-इम्म्युन रोग है जिसमें उत्तेजक एंटीबॉडीस (stimulatory antibodies) के बनते रहने तक थायरॉयड हॉर्मोन्स का निर्माण भी अधिक मात्रा में होता रहता है। अतः एक बार थायरॉयड हॉर्मोन्स का स्तर सामान्य हो जाने के पश्चात् उपचार बंद नहीं किया जा सकता। इसकी आवश्यकता तब तक पड़ती रहती है जब तक ऑटोइम्यूनिटी (एंटीबॉडीज का निर्माण) ही न घट जाये। इसे ही remission कहते हैं। यह माना जाता है कि ATD में कुछ न कुछ immunosuppressive property भी रहती है जिसके कारण इनके लम्बे समय तक किये गए प्रयोग से कुछ व्यक्तियों में GD में remission प्राप्त किया जा सकता है।

**Titration of therapy** - उपचार के आरम्भ में ATD की कुछ अधिक मात्रा की आवश्यकता

पड़ती है परन्तु थायरॉयड हॉर्मोन्स के स्तर को सामान्य कर लेने के पश्चात् इनकी मात्रा क्रमशः घटाई जा सकती है। ATD की जिस न्यूनतम मात्रा पर थायरॉयड हॉर्मोन्स के स्तर को सामान्य बनाये रखा जा सकता है उसे maintenance dose कहते हैं। इसका निर्धारण titration method द्वारा किया जाता है। FT4 के सामान्य सीमा के मध्य (midnormal range) में आने के साथ, CMZ/MMI की मात्रा 2.5-5.0 मिग्रा प्रत्येक 4-6 सप्ताह में घटाते जाते हैं। अधिकाँश व्यक्ति 2-5-10.0 मिग्रा प्रतिदिन की मात्रा पर नियंत्रित रखे जा सकते हैं।