

МЕДИКАМЕНТНА ТЕРАПИЈА GRAVES-OVE БОЛЕСТИ

Драган Д. Мицић

Robert Graves је први указао на постојање удрудености између струме, палпитација и егзофталмуса 1835. године. Десет година раније, 1825. Caleb Parry је саопштио приказ болесника са наведеним карактеристикама. Данас, сматра се да је Graves-ova болест изазвана тироидним стимулишућим антителима, која се везују за TSH рецепторе на тироцитима и доводе до његове активације.

Идеална терапија за Graves-ovu болест која би требала да коригује аутоимуни одговор у штитастој длезди и у орбитама, и сходно томе да успостави нормалну тироидну функцију и доведе до повлачења офталмопатије, надалост, не постоји. Тренутно, постоје три вида терапијског приступа оболелима од Graves-ove болести : тиреосупресивни лекови, радиоактивни јод и хирушко отклањање струме.

Антитироидни лекови користе се за терапију већине хипертироидних болесника, барем извесно време у току њихове болести, па чак и у оних који на крају буду радикално лечени хируршким захватом или применом терапијске дозе радиојода. Ови лекови примењују се више од 50 година и упркос широке употребе радиојода, још увек представљају главну форму примарне терапије за Graves-ovu болест (Solomon и сар., 1990.). У тиреосупресивне лекове спадају Karbimazol, његов активни метаболит Metimazol и Propiltiouracil. Избор лека је претедно детерминисан локалном праксом Ђ тако, Propiltiouracil се користи као лек избора у Северној Америци, Karbimazol у Енглеској, док се Metimazol користи у земљама Европе и Азије (Weetman, 2000.).

ФАРМАКОЛОГИЈА И ИНТРАТИРЕОИДНИ И ЕКСТРАТИРЕОИДНИ МЕХАНИЗАМ ДЕЛОВАЊА АНТИТИРЕОИДНИХ ЛЕКОВА

Тиреосупресивни лекови (Karbimazol, Metimazol, Tiamazol, Propiltiouracil) су деривати tioureje. По доспевању у циркулацију, они бивају активно преузети од стране штитасте длезде, на супрот концентрационог градијента и концентришу се селективно на месту свог деловања (Cooper, 1998.).

Metimazol се минимално везује за протеине серума, док се Propiltiouracil везује у значајној мери (75 % везан за протеине, претедно албумине).

Примарни механизам деловања антитироидних лекова јесте инхибиција синтезе тироксина (T_4) и тријодтирониона (T_3) унутар епителијалних ћелија тироидних фоликула. Антитироидни лекови не блокирају преузимање јода у штитасту длезду, нити инхибишу ослобађање тироидних хормона из штитасте длезде.

Cooper (1998.) наводи погрешним схватање да је механизам деловања тиреосупресивних лекова некомпетитивна инхибиција тироидне пероксидазе и на тај начин изазвана инхибиција синтезе тироидних хормона. Тироидна пероксидаза је ензим одговоран за јодинацију резидуа тирозина у тиреоглобулину. Антитироидни лекови могу да блокирају активност тироидне пероксидазе у *in vitro* условима, али у *in vivo* условима до тога не долази. Као могући механизам деловања антитироидних лекова из групе тионамида наводи се чињеница да они слуде као преференцијални супстрати за јодинацију интермедијарног продукта тироксин пероксидазе: $TPO-I_{ox}$. Антитироидни лекови јодиновани од стране $TPO-I_{ox}$, и на тај начин оксидисани јод склања се од потенцијалних места јодинације на тиреоглобулину. Јодиновани анти-тиреоидни лекови су коначно десулфурисани и потом даље оксидовани до инактивних метаболита.

Поред наведеног, тироидна пероксидаза катализује реакцију повезивања јодотирозина:

монојодтирозина (MIT) и дијодтирозина (DIT) при формирању тироксина и тријодтиронина. Иако из експерименталних истраживања у *in vitro* условима, постоје подаци који сугеришу да је реакција повезивања инхибирана од стране антитиреоидних лекова у концентрацији ниједној од оне која је потребна, да се инхибише јодинација тиреоглобулна, нема још увек јасног објашњења на који начин антитиреоидни лекови утичу на процес повезивања у *in vivo* условима (Cooper, 1998.).

Уз овај основни начин деловања, Propiltiouracil у периферним ткивима блокира и екстратиреоидну дејодинацију тироксина у тријодтиронин, што може да доведе до брде иницијалне редуције вредности концентрације тријодтиронина у циркулацији и вероватно до много брде резолуције симптома хипертиреозидизма, у поређењу са друга два лека.

Propiltiouracil ово своје деловање на конверзију T_4 у T_3 остварује делујући и као снадан инхибитор дејодиназе спољашњег прстена у периферним ткивима и у самој штитастој длезди. Механизм којим Propiltiouracil остварује ово своје деловање није у попуности јасан. Претпоставља се да Propiltiouracil компетује са глутатионом или другим кофакторима који садрже сулфхидрилну групу, или се лек ковалентно везује за селенијумске резидуе унутар активних места ензима. Непосредни ефекти Propiltiouracila у наведеном механизму деловања, огледају се у акутном снидењу серумског T_3 и скоком вредности реверзног T_3 . Ови ефекти немају неки велики клинички значај, изузев у озбиљно болесних тиреотоксичних болесника.

Искуство је показало да хипертиреозидни болесници лечени комбинацијом антитиреоидних лекова и бета адренергичких блокатора, много брде улазе у ремисију болести у односу на болеснике који су лечени само бета адренергичким блокаторима. Одатле је проистекла и хипотеза да антитиреоидни лекови могу имати и директни ефекат на поремећени имуни систем који учествује у патогенези Graves-ове болести. У *in vitro* условима показано је да антитиреоидни лекови могу да промене лимфоцитну трансформацију у одговору на различите стимулусе. У *in vivo* условима тешко је разлучити ефекат антитиреоидних лекова на сам имуни систем (пад броја супресорских Т лимфоцита и снидење титра анти-TSH рецепторских антитела), од ефекта које има побољшање тиреоидне функције на имуни систем настало под деловањем антитиреоидних лекова.

Избор лека

Kallner и сар. (1996.) су показали да директно поређење Metimazola и Propiltiouracila примењених у виду подељених дневних доза пруда доказе, да дозе од 30 до 40 mg Metimazola или 300 до 400 mg Propiltiouracila, редукују тироксин на нормалне и субнормалне нивое, након три месеца примене у свих, сем једног болесника. При томе, изгледа да је Metimazol у дози од 40 mg више ефикасан јер су сви болесници третирани њиме ушли у хипотиреоидне вредности тироксина, у односу на дозу од 400 mg Propiltiouracila на чију је примену само 56 % болесника ушло у хипотиреоидне опсеге тироксина (Leech и Dayan, 1998.). Karbimazol и metimazol имају предност у погледу погодности за дневно дозирање (једна дневна доза) што повећава придржавање болесника саветованој терапији. Наводи се постојање доста опширне литературе о њиховој примени. Насупрот њима, Propiltiouracil се више везује за протеине серума, што оправдава његово коришћење током трудноће и дојења, а има и додатно деловање на инхибицију конверзије T_4 у T_3 . Propiltiouracil има теоријске предности над Metimazolom у вези примене током дојења, зато што има нижи однос у количнику концентрација млеко / серум (0.1 према 1.0). Недавно је показано да мајке могу да доје своју децу узимајући високе дозе Propiltiouracila до 750 mg дневно, а да то нема штетне ефекте на тироидни статус њихове деце (Momoniani и сар., 2000.).

У погледу избора лека, показано је да и Metimazol и Propiltiouracil имају ефикасно деловање у терапији хипертиреозе, при чему одлука о употреби једног или другог лека зависи од афинитета лекара и његових сопствених искустава. Cooper (1998.) наводи податак да тиреоидолози преферирају употребу Propiltiouracila. Исти аутор наводи следеће чињенице у прилогу Metimazola Ђ болесници преферирају једну дневну дозу лека, мањи су недељени ефекти са ниском дозом Metimazola и хепатотоксичност се ређе среће. Цена месечне терапије са еквивалентним дозама Metimazola и Propiltiouracila је приближно иста.

Циљеви терапије: краткотрајни и дуготрајни

У краткотрајне циљеве терапије са антитиреоидним лековима спадају припрема болесника за хируршку операцију и припрема болесника за примену терапијске дозе радиојода. Као разлог за примену антитиреоидних лекова пред примену терапијске дозе радиојода се наводи могућност тиреоидитиса изазваног зрачењем који може да се појави после примене J-131 са транзиторним погоршањем хипертиреоидизма. Примена антитиреоидних лекова доводи до смањивања количине хормона у длезди што теоријски смањује могућност даљег ослобађања хормона приликом упале длезде. Тиреосупресивна средства се прекидају од 3 до 7 дана пред апликацију терапијске дозе радиојода и поново се уводе у терапију неколико дана касније од апликације терапијске дозе радиојода у циљу одржавања еутиреоидног стања. При примени антитиреоидних лекова пре апликације терапијске дозе радиојода треба водити рачуна да њихова примена редукује ефективност радиојода, делујући вероватно као радиопротективни агенс унутар саме штитасте длезде. Већина експерата у случају претходне примене тиреосупресивних лекова повећава терапијску дозу радиојода за 25 % (Соорег, 1998.).

У дуготрајне циљеве тиреосупресивне терапије спада постизање стабилне ремисије болести. При одлучивању о томе ког болесника треба подврћи дуготрајној терапији треба узети у обзир факторе који се односе на болеснике, на саму болест и на лек чија се примена планира.

У факторе који се односе на самог болесника спадају узраст, пол и неки други чиниоци. Показано је да болесници између 30 и 40 година старости имају ниду стопу рецидива болести у односу на добни узраст испод 30 и изнад 40 година дивота. У неким студијама је показана већа учесталост рецидива у особа мушког пола. Рецидив се врло често среће у трудних жена које су биле пре трудноће лечене од хипертиреозе. Неке студије су указале на чињеницу да се рецидив болести чешће среће у оболелих од хипертиреозе који су и пушачи.

Међу факторе које треба узети у обзир при доношењу одлуке о терапији са антитиреоидним лековима, а који се односе на саму болест спадају величина длезде (постојање инверзне релације између иницијалне величине длезде и шансе за ремисију), вредност тиреоидних хормона при започињању терапије (што су хормони виши, већа је и шанса за рецидив болести), вредност титра антитиреоидних антитела као и претходни рецидив болести.

У факторе који се односе на примену лека спадају дужина терапије (болесници који се лече дуде - од 18 до 24 месеца имају већу шансу за ремисију болести у односу на оне који се лече 6 месеци) и величина дозе тиреосупресивног лека (већа доза лека повећава шансу за постизање ремисије болести, уз хипотезу да има већи имуносупресивни ефекат).

На основу свих наведених чињеница, Соорег (1998.) наводи да је идеални кандидат за примену антитиреоидних лекова болесник који има благо обољење и малу длезду, као и деца и адолесценти у којих се не саветује примена терапијске дозе радиојода. Такође, у кандидате за примену антитиреоидних лекова спадају и болесници који имају озбиљнији ток болести и значајну офталмопатију, у којих би примена радиојода довела до погоршања офталмопатије.

Започињање терапије

Дозни редим антитиреоидних лекова у лечењу Graves-ове болести треба разматрати у два вида. Ђ иницијално започињање терапије у циљу постизања еутиреоидизма и накнадна терапија која има за циљ постизање дуготрајне ремисије. За иницијално започињање терапије, која има за циљ постизање еутиреоидизма што је брде могуће, препоручује се терапија са tiopamidina у високим дозама : Karbimazol у дози од 40 mg, Metimazol у дози од 30 Ђ 40 mg или Propiltiourasil у дози од 400 до 600 mg дневно. Веће дозе од ових се не препоручују за рутинску примену с обзиром да могу имати озбиљне недељене ефекте. На овим препорученим дозама око 90 % болесника ће бити еутиреоидно или хипотиреоидно за 6 до 12 недеља од започињања терапије. Преосталих 10 % болесника који не постигну еутиреоидизам за првих 6 недеља терапије или има тешку, озбиљну тиреотоксикозу, или се не придржава саветованог редима терапије. Брзину терапијског одговора одређује више фактора: озбиљност постојећег

обољења, величина длезде (депои хормона у длезди), доза и учесталост примене антитиреоидних лекова. Након почетних 6 недеља терапије, треба проверити вредност тиреоидне функције са циљем подешавања дозе и / или започињања терапије са тироксином. Упркос ефекта који Propiltiouracil остварује на конверзију T_4 у T_3 , није верификовано брде контролисање хипертиреозе на Propiltiouracilu у односу на Metimazol. У једној од студија упоређиван је ефекат дозе Metimazola од 3 x 10 mg дневно у поређењу са Propiltiouracilom у дози од 3 x 100 mg дневно и показано је да је средње време за постизање еутиреидног стања било 6-7 недеља за Metimazol према 16.8 недеља за Propiltiouracil (Cooper, 1998.). У току лечења нормализација T_3 касни за нормализацијом T_4 , па је вадно да се прате оба хормона при контролама. Вредности TSH остају у серуму супримоване за неколико месеци након постизања еутиреоидизма, па чак нивои TSH могу да буду и субнормални у присуству биохемијског хипотиреоидизма. Наведена чињенице указују на ограниченост података који се добијају мерењем TSH у првих неколико месеци лечења. Систолни интервали као мера миокардне контрактилности остају абнормални неколико недеља по постизању нормализовања тиреоидне функције. Одрдавање ткивног хипертиреоидизма објашњава испољавање симптома хипертиреоидизма код болесника упркос нормализацији T_3 и T_4 . Контроверзе које постоје око терапијског приступа илуструју и анкете које су направиле Европска и Америчка тиреоидолошка асоцијација (ЕТА и АТА) у којима су њихови чланови били питани за коју врсту терапије би се одлучили у случају 43-годишње болеснице са осредњим хипертиреоидизмом, дифузном струмом и минималним очним знацима (Glinoe и сар., 1987; Solomon и сар., 1990.). Резултати анкете су приказани на табели број 1.

Табела 1.

*Упоређење терапијског приступа Graves-ове болести у Европи и САД
(Glinoe и сар., 1987; Solomon и сар., 1990.)*

Доза одрдавања

Једном када се постигне еутиреоидно стање са високим дозама тионамида, потребно је дозу лека смањити на најмању могућу која је у стању да одрдава постигнуто еутиреоидно стање. Око величине дозе лека постоје контроверзни ставови Ђ једни аутори се заладу за такозвани Ђблокирај и замениг редим, у коме се примењују релативно високе дозе тионамида (до 60 mg Metimazola) уз надокнаду тиреоидних хормона додавањем тироксина (Jorde и сар., 1995.), док други аутори у великим европским мултицентричним студијама нису показали побољшан исход лечења при примени високих доза лека (Lucas и сар., 1997.). У вези симултане

примене тироксина са тионамидима као и са продудовањем примене тироксина после прекида тионамидске терапије, Hashizume и сар. (1991.) су сугерисали да би то могло довести до редукције рецидива Graves-ove болести са 35 % на мање од 2 %. Међутим, накнадно је урађено више студија које нису успеле да потврде ову хипотезу (Lucas и сар., 1997.), те се данас сматра да има мало доказа који би указивали на независан користан ефекат додавања тироксина на рецидив болести после примене терапијског протокола са тионамидима (Leech и Dayan, 1998.). Weetman (2000.) наводи да предности редима Иблокирај и замениг леде у чињеници да наведени редм захтева ређе посете клиници и да се еутиреоидизам лакше одрдава. Иницијалне дозе са малим количинама Metimazole (до 10 mg) могу да буду ефикасне у већине болесника, премда се њима постиде спорија контрола у поређењу са вишим дозама. Примена ниских доза Metimazole и њему сличних деривата тионамида се препоручује јер је показано да је и токсичност тиреосупресивних лекова дозно зависна. Ниске дозе тионамида су најефикасније у крајевима који су релативно јод Ђдефицијентни. Високи интратиреоидни садржај јода изгледа да антагонизује ефекат антииреоидних лекова.

У погледу дудине терапије одрдавања, студије које су урађене у Европи и у САД су показале да већина терапеута преферира да настави медикаментну терапију за период дуди од 12 месеца (Glinoe и сар., 1987; Solomon и сар., 1990.). Leech и Dayan (1998.) наводе да се тренутно препоручује период од 18 месеци за титрирање терапије у одраслих. Применом саветованог редима, постиде се посттерапијски период ремисије од 2 године у регионима са довољним уносом јода.

Као могући параметри на основу којих је могуће предвидети лош исход терапије (ређу ремисију болести) наводе се величина струме (Laurberg и сар., 1986.), младост болесника (Winsa и сар., 1990.), офталмопатија, високи нивои тиреоидних хормона пре операције и високи титри анти-TSH рецепторских антитела (Weetman и сар., 1986; Vitti и сар., 1997.). Feeldt-Rasmussen и сар. (1994.) су показали у мета-анализи 18 истрадивања спроведених између 1975. и 1991. године повезаност између одсуства тирорецепторских антитела на крају терапије и повећања изгледа за дуготрајну ремисију. Упркос наведеним чињеницама, заузет је став да реално предвиђање исхода није још могуће у већине болесника, јер сви претходно наведени параметри имају ограничену улогу у избору врсте терапије (Leech и Dayan, 1998.).

Већина рецидива након тионамидских лекова дешава се унутар првих 12 месеци терапије. У петнаестогодишњем истрадивању које су спровели Hedley и сар. (1989.) показано је да се 95 % рецидива дешава унутар првих 5 година од терапије, при чему се 40 % рецидива дешава унутар прве године од терапије и до краја друге године достиде 58 %. Приблидно 30 - 40 % болесника лечених антииреоидним лековима остаје еутиреоидно десет година након прекида антииреоидних лекова. Према наведеним подацима, сматра се да је болесник у стабилној ремисији и да је мала шанса за рецидив хипертиреозе уколико се еутиреоидно стање болесника одрдава пет година након престанка тиреосупресивне терапије са тионамидским лековима (Leech и Dayan, 1998.). Није још потпуно јасно шта доводи болесника у стање ремисије: спонтани ток болести, убладавање хипертиреозидизма под деловањем тиреосупресивних лекова или имуномодулаторна улога примењених тионамида (Weetman, 2000.). Исти аутор тврди да, у случају када дође до рецидива болести након терапије са антииреоидним лековима, постоји мала шанса да ће други курс терапије са тиреосупресивним лековима резултовати у перманентној ремисији.

Недељени ефекти антииреоидних лекова

Примена антииреоидних лекова моде да доведе до низа недељених реакција, које су углавном имунолошки посредоване. Изгледа да се недељене реакције чешће сређу у болесника на већим дозама metimazole, док то истовремено не вади и за Propiltiouracil. Типични недељени ефекти се састоје од осипа по коди (најчешћи недељени ефекат), температуре, уртикарије и болова у зглобовима. Агранулоцитоза (дефинисана као број гранулоцита мањи од $250 \times 10^9 / l$) је најтеда компликација терапије са антииреоидним лековима, са вероватном учесталосту у мање од 3 случаја на 10.000 болесничких година (International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study, 1998.), премда неки процењују да учесталост моде бити и десет пута ве-

ћа. Старије особе су подложније развоју ове озбиљне компликације. Агранулоцитоза се обично јавља унутар прва три месеца од започињања терапије. При увођењу терапије са тионамидским препаратима болесницима се мора саветовати да терапију прекину уколико се појави гушобоља, температура или улцерације у устима и да тада обавезно измере број леукоцита у периферној крви. Већина тиреоидолога не спроводи рутински бројање леукоцита, премда је једно истраживање у Јапану указало да, ако се леукоцити рутински одређују, леукоцитопенија може бити откривена пре него се појаве симптоми агранулоцитозе (Toft и Weetman, 1998.). Терапијски приступ агранулоцитози састоји се од прекидања употребе тионамидских лекова, хоспитализације болесника ради праћења клиничког тока, лабораторијских анализа и примене антибиотика широког спектра. У односу на појаву агранулоцитозе, још је ређа појава озбиљне компликације у виду хепатотоксичних ефеката (акутна некроза јетре и холестазни хепатитис) која може да се заврши и фатално, упркос прекиду терапије са антитиреоидним лековима (Williams и сар., 1997.). Други, ређи недељени ефекти састоје се од полиартритиса, васкулитиса, гломерулонефритиса и лупусу сличног синдрома.

Болесници који имају тешку реакцију на један антитиреоидни лек (хепатитис, агранулоцитоза, васкулитис) не би требало да буду лечени другим антитиреоидним леком. Ако постоји блада реакција (осип, температура) алтернативна терапија треба падљиво да се примени. Други недељени ефекти антитиреоидних лекова укључују проблеме са чулом укуса (типично са metimazolom), хипогликемију као резултат развоја анти-инсулинских антитела и хипопротромбинемују при примени Propiltiouracila.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cooper D.S.: Antithyroid drugs for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1998; 27: 225-247.
2. Feldt-Rasmussen U., Schleusener H., Carayon P.: Meta-analysis evaluation of the impact of thyrotropin receptor antibodies on long term remission after medical therapy of Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994; 131: 120-124.
3. Glinoe D., Hesch D., Lagasse R., Laurberg P.: The management of hyperthyroidism due to Graves' Disease in Europe in 1986. Results of an international survey. *Acta Endocrinologica* 1987; 185: 9 – 37.
4. Hashizume K., Ichiikawa K., Sakurai A., Suzuki S., Takeda T., Kobayashi M., Miyamoto T., Arai M., Nagasawa T.: Administration of thyroxine in treated Graves' disease. *New England Journal of Medicine*, 1991; 324: 947-953.
5. Hedley A.J., Young R.E., Jones S.J., Alexander W.D., Bewsher P.D. & Scottish Automated Follow-up Register Group: Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves disease: long-term follow-up of 434 Patients. *Clinical Endocrinology* 1989; 31: 209-218.
6. International Agranulocytosis and Aplastic Anaemia Study. Risk of agranulocytosis and aplastic anaemia in relation to use of antithyroid drugs. *British Medical Journal* 1988; 297: 262-265.
7. Jorde R., Ytre-Arne K., Stormer J., Sundsfjord J.: Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. *Journal of Internal Medicine* 1995; 238: 161-165.
8. Kallner G., Vitols S., Lunggren J.G.: Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *Journal of Internal Medicine*, 1996; 239: 525-529.
9. Laurberg P., Bucholtz P.E., Hansen P.E., Iverson E., Eskjaer S., Weeke J.: Goitre size and outcome of medical treatment of Graves' disease. *Acta Endocrinologica* 1986; 111: 38-43.
10. Leech N.J., Dayan C.M.: Controversies in the management of Graves' disease. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 273-280.
11. Lucas A., Salinas I., Rius F., Pizzaro E., Granada M.L., Foz M., Sanmarti A.: Medical therapy of Graves' disease: does thyroxine prevent recurrence of hyperthyroidism ? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 2410-2413.
12. Weetman A.P.: Graves' Disease. *New England Journal of Medicine* 2000; 343: 1236-1248.
13. Momotani N., Yamashita R., Makino F., Noh J.Y., Ishikawa N., Ito K.: Thyroid function in wholly breast-feeding infants whose mothers take high doses of proylthiouracil. *Clinical Endocrinology* 2000; 53: 177-181.

14. Solomon B., Glinoe D., Lagasse R., Wartotsky L.: Current trends in the management of Graves' disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1990; 70:1518-1524.
15. Toft A.D., Weetman A.P.: Screening for agranulocytosis in patients treated with antithyroid drugs. *Clinical Endocrinology* 1998; 49: 271.
16. Vitti P., Rago T., Chiovato L., Pallini S., Santini F., Fiore E., Rocchi R., Martino E., Pinchera A.: Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369-375.
17. Williams K.V., Nayak S., Becker D., Reyes J., Burmeister L.A.: Fifty years of experience with propylthiouracil-associated hepatotoxicity: what have we learned? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997; 82: 1727-1733.
18. Winsa B., Dahlberg P.A., Jansson R., Agren H., Karlsson F.A.: Factors influencing the outcome of thyrostatic drug therapy in Graves' disease. *Acta Endocrinologica* 1990; 122: 722-728.
19. Weetman A. P., Ratanachaiyavong S., Middleton G.W., Love W., John R., Owen G.M., Darke C., Lazarus J. H., Hall R., McGregor A. M.: Prediction of outcome in Graves' disease after carbimazole treatment. *Quarterly Journal of Medicine* 1986; 59: 409-419.