

MEDIKAMENTNA TERAPIJA HIPERTIROIDIZMA

Sažetak: Hipertiroidizam je čest i zahvata oko 2% žena i oko 0.2% muškaraca u opštoj populaciji. Najčešći uzrok hipertiroidizma svuda u svetu je difuzna toksična struma (Basedow-ljeva ili Graves-ova bolest). Preparati tiouree, metimazol, karbimazol i propiltiouracil su osnovni lekovi u medikamentnoj terapiji hipertiroidizma. Oni blokiraju organifikaciju joda i na taj način zaustavljaju sintezu tiroidnih hormona. Osim toga, propiltiouracil u velikim dozama inhibiše konverziju tiroksina (T4) u trijodtironin (T3). Karbimazol se intratiroidno konvertuje u metimazol tako da se ova dva preparata primenjuju u ekvivalentnim dozama.

Danas su u upotrebi dva osnovna pristupa u korišćenju medikamenata za tretman hipertiroidizma. Najčešće se počinje većom dozom leka koja se kasnije smanjuje prema kliničkom toku (režim titracije). Drugi način koji se danas ređe koristi je istovremena primena većih doza tionamida sa istovremenim davanjem tiroksina da bi osoba ostala eumetabolična. (zaustavi i nadoknadi postupak). Osim u lečenju difuzne toksične strume, ovi lekovi su ključno važni u pripremi bolesnika sa autonomnim hipertiroidizmom za definitivno izlečenje operacijom. Dužina perioda lečenja nije ujednačena i kreće se od 6 do 24 meseca u oba načina primene tionamida. Pored tionamida, u posebnim okolnostima medikamentne terapije hipertiroidizma se koriste jodidi, perhlorat i litijum.

Ključne reči: hipertiroidizam, medikamentna terapija, tionamidi.

Abstract: Hyperthyroidism is common, affecting approximately 2% of women and 0.2% of men in general population. The most common cause of hyperthyroidism worldwide is Basedow or Graves' disease. Thiourea derivatives, methimazole, carbimazole and propylthiouracil are the main drug treatments, blocking iodine organification and thyroid hormone synthesis. Traditionally, it is the dogma that they may also help control thyrotoxicosis by immune suppression. Propylthiouracil additionally inhibits the peripheral conversion of thyroxine (T4) to triiodothyronine. Methimazole is the active metabolite of carbimazole, and since the conversion of carbimazole to methimazole is almost complete, equivalent doses are thought to be comparable.

Anti-thyroid drug therapy can be given by the titration regimen where the antithyroid drug dose is reduced by titrating treatment against thyroid hormone concentrations.

Rarely, block and replace regimen where a higher dose of antithyroid drug is used with a replacement dose of thyroid hormone keeping patient in euthyroid state. The preferred regimen and duration of therapy remain unresolved with varying duration from 6 to 24 months with either the titration or block and replace regimen. In special circumstances one can use iodide, perchlorate or lithium salts in the therapy of autoimmune hyperthyroidism, usually in preparing patients for more definitive forms of treatment.

Key words: hyperthyroidism, therapy of hyperthyroidism, thiourea.

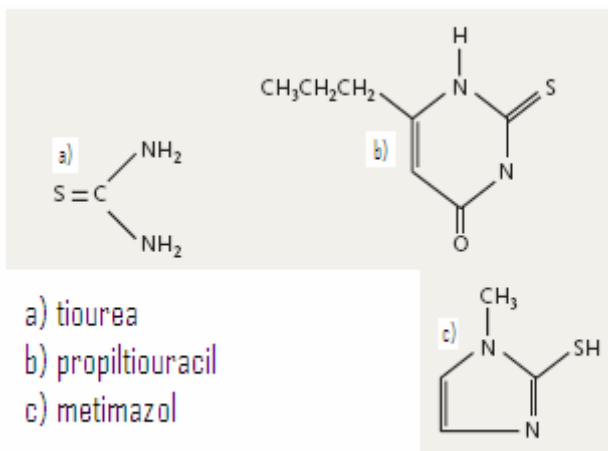
Najčešći uzrok hipertiroidizma u svim geografskim područjima je autoimunski hipertiroidizam u difuznoj toksičnoj strumi poznat pod eponimom Graves-ova ili Basedow-ljeva bolest. Ostali uzroci hipertiroidizma, solitarni toksični adenom ili Plummer-ova bolest i toksična polinodozna struma ili Plummer Winson-ov sindrom su autonomni procesi i medikamentna terapija u ovim oblicima hipertiroidizma se primenjuje samo u ograničenom periodu, najduže tri do šest meseci, u pripremi za definitivnu terapiju (operacijom ili terapijskom dozom radiojoda). Redak oblik hipertiroidizma izazvan tumorom hipofize koji luči TSH leči se kauzalno, operacijom tumora. Prolazne tirotokikoze u različitim oblicima tiroiditisa tretiraju se simptomatski, ublažavanjem simpatikusne aktivnosti izazvane delovanjem viška tiroksina pošto su po pravili ograničenog trajanja i nisu izazvane pojačanom aktivnošću tiroidnog

tkiva (naprotiv, u najvećem broju slučajeva tirotoksikoze u tiroiditisu tiroidna aktivnost je smanjena). Prolazna tirotoksikoza u trofoblastozi se po pravilu tretira simptomatski pošto je ograničenog trajanja i nije autoimunske geneze (1).

Danas još uvek nije poznat uzrok Basedow-ljeve bolesti iako su mehanizmi razvoja hiperfunkcije i proliferacije folikularnih ćelija u velikoj meri rasvetljeni. Hipertiroidizam u autoimunske difuzne toksične strume izazvan je delovanjem antitela prema TSH receptoru (TSH R At) koje produženo stimuliše i funkciju i rast tiroidnog tkiva. Pošto uzrok autoimunskog poremećaja nije poznat, lečenje je usmereno u pravcu usporavanja aktivnosti produženo stimuliranih folikularnih ćelija a ne prema poremećaju regulacije imunskog sistema. Koriste se tri osnovna postupka u lečenju hipertiroidizma koja su stajali na raspolaganju i generacijama kliničara pre više od pola veka: hirurgija, primena radioaktivnog joda i medikamentna terapija lekovima koji interferišu sa sintezom tiroidnih hormona. Izbor terapije zavisi od mnogih činilaca gde u velikoj meri ulogu imaju i naklonost lekara ili pacijenta, mogućnost kvalitetnog operativnog lečenja, troškovi lečenja, lokalni propisi o upotrebi radioaktivnog materijala u humanoj medicini i sl. U evropskim zemljama medikamentna ili kako se često naziva antitiroidna terapija je najčešće primenjivana dok se u Sjedinjenim Državama i Japanu u najvećem broju slučajeva koristi lečenje radioaktivnim jodom (2,3). Sva tri oblika lečenja imaju vrlo slične rezultate u popravljanju kvaliteta življenja bolesnika, zadovoljstva pacijenta postignutim lečenjem ali i nedostatke zbog kojih ni jedan od raspoloživih načina lečenja nema apsolutnu prednost. U tabeli 1 dati su neki komparativni parametri preferencijalnih postupaka u lečenju ertiroidizma u Evropi i Sjedinjenim Državama.

Tretman	Evropa %	USA %
Obična struma		
Hirurgija	1	1
Tionamidi	77	30
Radiojod	22	69
Dužina tretmana		
< 6 meseci	5	0
>12 meseci	90	90
Velika struma		
Hirurgija	51	7
Tionamidi	32	18
Radiojod	17	78

Adaptirano prema Walsh JP et al. Clinical Endocrinology 2007; 66 , 844–853



- a) tiourea
 b) propiltiouracil
 c) metimazol

Adaptirano prema Walsh JP et al. Clinical Endocrinology 2007; 66 , 844–853

Antitiroidni lekovi

Antitiroidni lekovi su upotrebi više od 60 godina i još uvek su ugaoni kamen u lečenju autoimuskog hipertiroidizma gde se može očekivati postizanje imunske remisije. Autonomni oblici hipertiroidizma gde je moguće samo postizanje endokrine remisije leče se medikamentno isključivo u pripremi za definitivnu, ablativnu, terapiju. Ispitivanja na većem broju pacijenata, sprovedena naročito devedesetih godina prošlog veka pokazuju da većina lekara u praksi smatraju medikamentnu terapiju lečenjem izbora autoimuskog hipertiroidizma u dece i mladih i najčešćim prvim postupkom u lečenju ostalih pacijenata sa približnim uspehom u postizanju kvalitetne remisije u do 50% lečenih (2,3).

Slika 1. Strukturna formula tiouree (a), propiltiouracila (b) i metimazola (c)

Antitiroidni lekovi su relativno jednostavne molekule koje sadrže sulfhidrilnu grupu i jedinicu tiouree u heterocikličnoj strukturi (Slika 1). Propiltiouracil (6-propyl-2-thiouracil, PTU) i metimazol (1-methyl-2-mercaptoimidazole, merkazol, MMI) se koriste u Evropi i Sjedinjenim Državama dok se karbimazol (CBZ) koristi u Velikoj Britaniji i zemljama Komonvelta. Ovi agensi se koncentrišu u štitastoj žlezi nasuprot gradijentu koncentracije (4). Njihov primarni efekat je inhibicija sinteze tiroidnih hormona interferencijom sa jodinacijom tirozina, reakcijom koja je posredovana dejstvom enzima tiroidne peroksidaze. Osim toga, propiltiouracil, ali ne i metimazol ili karbimazol, u većim dozama, inhibiše aktivnost selenoenzima dejodinaza i smanjuje konverziju tiroksina u triodojodtironin u perifernim,

hormon senzitivnim tkivima. Ovaj efekat u većini slučajeva nema klinički značaj pošto su doze leka koje se uobičajeno koriste manje od doze potrebne da se postigne ovaj efekat. Drugo, ovi lekovi mogu da imaju i klinički značajan immunosupresijski efekat. U bolesnika koji primaju tionamide koncentracija antitela prema receptoru za TSH se smanjuju u toku lečenja, (5) kao i neki drugi imunski parametri (6,7). U toku lečenja tionamidima opisan je porast broja T supresorskih limfocita u cirkulaciji, ubrzana apoptoza intratiroidnih limfocita i smanjenje ekspresije druge klase HLA antigena. Neke studije su pokazale smanjenje broja T helper ćelija u cirkulaciji, prirodnih ćelija ubica (NK) i aktivisanih intratiroidnih T limfocita. Pripisivanje ovih dejstava tionamidima se mora uzeti oprezno pošto nije moguće sasvim isključiti uticaj sniženja nivoa tiroksinemije *per se* kao i prirodnog toka bolesti nezavisno od medikamentne terapije, (8,9,10,11,12).

Klinička farmakologija

Oba osnovna tionamida, PTU i MMI, se brzo apsorbuju iz gastrointestinalnog trakta i postižu maksimalnu koncentraciju u serumu jedan do dva sata posle uzimanja (13,14). Koncentracija leka u serumu nije značajna za njegovu aktivnost pošto se oba preparata koncentrišu u tkivu štitaste žlezde gde se zadržavaju znatno duže nego u serumu. Produženo dejstvo metimazola omogućava njegovu primenu u jednoj dozi dok se PTU mora davati u dve ili tri doze dnevno (15,16). Metimazol i PTU se razlikuju prema stepenu vezivanja za serumske beltačevine; MMI je u osnovi slobodan dok je 80 do 90 % PTU vezano za albumin plazme. Doze oba tionamida se ne razlikuju u dece, starijih, bolesnika sa bubrežnom insuficijencijom kao ni u bolesnika sa oboljenjem jetre iako se hepatični klirens metimazola usporava kod oboljenja jetre (17,18,19,20,21).

Izbor tretmana i primena tionamida u prvoj epizodi Basedow-ljeve bolesti

Kada su uvedeni u kliničku praksu, četrdesetih godina prošlog veka (22) smatralo se da je potrebna njihova trajna primena kako bi se obolela osoba održavala u eumetaboličnom stanju. Neki pacijenti su samovoljno prekidali i terapiju i ostajali eumetabolični, bez lekova. To je navelo Astwood-a da predloži prekidanje terapije, 3 do 6 meseci, da bi se ocenio efekat. Kasnije, naročito osamdesetih godina prošlog veka, zaključeno je da je stopa remisije znatno veća ako se ovi lekovi primenjuju najmanje 12 do 24 meseca. Duži period primene, preko 24 meseca, ne dovodi do povećanja stope remisija. S druge strane, ne preporučuje se trajno uzimanje ovih preparata zbog pretpostavljenih kumulativnih neželjenih efekata.

Antitiroidni lekovi se koriste kao primarni tretman sa ciljem da se posle specifičnog trajanja lečenja postigne remisija koja se obično definiše kao period normalne tiroidne funkcije bez primene lekova. Ako je ovaj period duži od dve i više godina, govori se o kvalitetnoj remisiji. Ukoliko se za manje od tri meseca po prekidu terapije ponovo razvije hipertiroidizam, smatram da remisija nije ni postignuta i da se radi o egzacerbaciji prethodne epizode bolesti. U znatne proporcije pacijenata postiže se normalizacija tiroidnih hormona, slobodnog tiroksina i trijodtironina u cirkulaciji, iako TSH ostaje trajno suprimovan (subklinička tirotoksikoza). Pošto su ove osobe bez kliničkih smetnji, bez terapije, i pošto do sada nema jednoznačnih dokaza povećanog rizika od osteoporoze i kardiovaskularnih komplikacija, smatra se da se i u ovim slučajevima radi o remisiji hipertiroidizma (23).

Predviđanje koji će pacijenti postići kvalitetnu remisiju ima veliki značaj pošto bi se definitivni oblici lečenja rezervisali za osobe u kojih je remisija manje verovatna i u tim slučajevima bi se ranije pristupalo ablativnoj terapiji. Na žalost, do danas nema ni jednog kliničkog, laboratorijskog, vizualizacionog niti bilo kakvog drugog parametra ili skupa parametara koji bi mogli čak i da naznače verovatnoću postizanja dugotrajnije imunske remisije. Retrospektivne i prospektivne studije do sada ukazuju da velika struma, izrazite biohemijske promene, značajno povišen odnos trijodtironina prema tiroksinu, visok titar TSH R antitela na kraju terapijskog ciklusa, ponavljane epizode recidiva bolesti mogu da ukažu na verovatnoću recidiva (negativna prediktivna vrednost); nema parametara koji bi čak i na ovako indirektan način mogli da ukazuju na verovatnoću postizanja remisije (pozitivna prediktivna vrednost) (24-29).

Medikamentna terapija hipertiroidizma – postupak titracije

Uobičajene početne doze MMI su 20 do 40 mg dnevno, obično u jednoj dnevnoj dozi. Početna doza PTU je 200 do 400 mg podeljena u dve ili tri dnevne doze. Posle normalizacije tiroksina koja se postiže obično za 6 do 12 nedelja od početka terapije, doze održavanja MMI su obično 10 mg u jednoj dozi dnevno odnosno 100 do 150 mg PTU u dve do tri doze dnevno. Primena većih doza nije opravdana pošto se sa 10 mg MMI u 85% bolesnika posle šest nedelja primene postiže normalizacija tiroksina i ovaj procenat raste na 92 u osoba koje primaju 40 mg dnevno (30). Stopa neželjenih efekata je veća kod većih doza; jatrogeni hipotiroidizam je češći u osoba sa blažim hipertiroidizmom koji su primali agresivnije doze tionamida (31). S druge strane, nedovoljne doze ili brzo smanjenje inicijalne doze, pre nego što se postigne normalizacija tiroksina u krvi, može da dovede do trajnog hipermetabolizma koji nije dobro kontrolisan i koji može izazvati neželjene posledice na kardiovaskularnu funkciju i koštanu gustinu.

Kada se počne sa primenom tionamida, prva kontrola se obavlja posle četiri do šest nedelja i nastavlja se ovim ritmom dok se ne postigne normalna koncentracija tiroksina u cirkulaciji. Uobičajeno se ona postiže već na prvoj kontroli, posle 4 do 6 nedelja ili najkasnije na sledećoj posle 8 do 12 nedelja od početka lečenja. Ako se ne postigne eutirotinemija u ovom periodu obično je reč o subdoziranju lekova ili nesaradnji pacijenta. Pošto se koncentracija tiroksina normalizuje, doza tionamida se prepola u odnosu na početnu i naredna kontrola je za tri meseca. Na prvoj kontroli se obično prati slobodni tiroksin (nema nikakvog razloga da se određuje TSH pošto će on biti nizak s obzirom na logaritamsko- linearni odnos TSH i tiroksina u cirkulaciji). Na drugoj kontroli, tri meseca pošto je tiroksin normalizovan, može se određivati i koncentracija TSH pored koncentracije slobodnog tiroksina (ili trijodtironina) u krvi. Kada se TSH normalizuje, primenjuje se doza održavanja tionamida koja je obično 5 do 10 mg MMI dnevno ili 100 do 150 mg PTU dnevno, u podeljenim dozama. Ako je TSH dugotrajno nizak, treba održavati više doze tionamida da bi se postigla normalizacija TSH u serumu (32). Uobičajeno se tionamidi daju 12 do 24 meseca kada se lečenje prekida u cilju ocene da li je postignuta remisija.

Kombinovana primena tionamida i levotiroksina (block and replace)

Hashizume K. i saradnici su 1991. saopštili znatno veću stopu remisije i bržu redukciju nivoa TSH R antitela ako se istovremeno sa tionamidima primenjuje i levotiroksin. Naime, u tom obliku lečenja koji su nazvali block and replace, koriste se prosečno veće doze tionamida i eutiroidno stanje se održava nadoknadom tiroksina. Uobičajeno se počinje standardnom dozom tionamida kao i u postupku titracije ali se po postizanju normalnih vrednosti tiroksina u cirkulaciji doza tionamida ne smanjuje već se dodaje levotiroksin kako bi se koncentracija tiroksina u cirkulaciji održavala u potrebnom opsegu. U daljem praćenju, kada se TSH u krvi normalizuje, paralelno se smanjuje i doza tionamida kao i nadoknada tiroksina tako da se na kraju terapijskog ciklusa obično primenjuje 20 mg MMI i 100 mcg levotiroksina. Kod ukidanja terapije autori su predložili da se prvo ukine tionamid a da se doza tiroksina prepola. Tiroksin se ukida 3 meseca po prekidu primene tionamida.

Pokušaji učinjeni kasnije da se reprodukuju rezultati opisani u navedenom članku japanskih autora (66) nikada nisu uspeali. Pošto je pojava neželjenih efekata tionamida dozno zavisna, rizik od ovih pojava je veći kod block and replace režima. Osim toga, ovaj postupak je apsolutno kontraindikovano u trudnica pošto tionamidi slobodno prolaze placentu a tiroksin u vrlo maloj meri. Kombinovana terapija u trudnoći bi predstavljala veliki rizik za hipotiroidizam novorođenčeta. Prema mom iskustvu, block and replace režim ima opravdanja u veoma nestabilnim, floridnim oblicima hipertiroidizma kada je lakše kontrolisati bolesnika nadoknadom tiroksina pošto se potpuno prekine endogena proizvodnja većom dozom tionamida.

Izbor leka

Izbor vrste tionamida je tradicijski stvar ličnog preferenciranja. Nesumnjivo je da mogućnost primene metimazola u jednoj dozi dnevno predstavlja značajnu prednost i značajno povećava saradnju bolesnika i pouzdanost u uzimanju terapije (37-41). Cena tretmana bilo kojim od raspoloživih preparata, MMI ili PTU, je vrlo slična; razlike u neželjenim efektima u maloj meri daju prednost metimazolu dok je PTU tradicionalno lek koji se više koristi u lečenju hipertiroidizma u trudnica.

Prekid lečenja tionamidima

Sa izuzetkom dece i adolescenata koji se leče antitiroidnim lekovima više godina, u odraslih osoba se tionamidi prekidaju posle 12 do 24 meseca primene, najčešće posle 18 meseci. Generalni je stav u literaturi da pokušaji sa većim dozama lekova, kombinacijom sa primenom levotiroksina, dužim periodom lečenja, preko 24 meseca, nisu postigli povećanje stopa remisije (33,34,35). Recidivi se javljaju najčešće u prvih 6 do 12 meseci od prekida terapije ali su mogući i posle više godina (36). Kao i kod prve epizode Basedow-ljevog hipertiroidizma, i u recidivima prvo dolazi do znatnijeg porasta trijodtironina tako da je merenje slobodne frakcije ovog hormona bolje u paćenju bolesnika u remisiji autoimunskog hipertiroidizma. Verovatnoća recidiva je veća u pacijenata koji imaju suprimovan TSH u serumu, visok titar TSH R antitela, u muškaraca i u osoba koje su već recidivirale posle postignute medikamentne remisije hipertiroidizma (42). Recidivi se uobičajeno javljaju posle 6 do 12 meseci od prekida terapije (43) i posle dve godine uspostavlja se plato sa malim, relativno konstantnim procentom recidivanata tako da se ukupni broj recidiva ocenjuje na 50 do 60% lečenih (44,45,46). Oko 75 % žena koje ostanu trudne u remisiji recidivira hipertiroidizam u postpartusnom periodu ili ispolje razvoj postpartusnog tiroiditisa (47). Osobe u remisiji se doživotno prate pošto je recidiv moguć i decenijama posle početne epizode hipertiroidizma.

Beta adrenergijski blokatori

Beta blokirajući agensi su veoma korisni u postupku sa tirotoksičnim pacijentom jer ublažavaju neprijatne simptome po tipu izražene anksioznosti, tremora i palpitacija. Oni ne uspevaju da normalizuju potrošnju kiseonika niti da uspostave bilans azota koji je u tirotoksikozu negativan i zbog toga nisu primarni način lečenja. Beta blokatori se koriste u ublažavanju simptoma u periodu dok se sprovodi proces dijagnostike kao i u tretmanu tirotoksikozu kojoj uzrok nije hiperfunkcija tiroidnog tkiva (tiroiditisi i sl.). U hipertiroidizmu je kombinacija beta blokatora i tionamida u početku terapije veoma korisna jer tionamidi deluju na proizvodnju novih količina tiroidnih hormona i nemaju uticaj na dejstvo već izlučenih hormonskih proizvoda. Zbog toga postoji period između početka tretmana i ispoljavanja prvih efekata od najmanje dve nedelje, imajući u vidu da je poluživot tiroksina u cirkulaciji u hipertiroidizmu oko 6 dana. Beta blokatori, naprotiv, deluju odmah na simptome bolesti ali ne deluju na proizvodnju i oslobađanje hormona iz štitaste žlezde tako da kombinacija ove dve grupe agenasa u početku lečenja, dok je tiroksin povišen, ima puno farmakološko i kliničko opravdanje (1). Beta blokatori ne smeju da se primenjuju u osoba sa opstrukcijom disajnog stabla, poremećajima sprovođenja, Raynaud-ovim sindromom i srčanom insuficijencijom čak i ako je izazvana hipertiroidizmom. Zbog nekoliko opisa poremećaja u razvoju kapilicijuma i kožnih derivata, beta blokatori se ne daju trudnicama.

Svi beta blokatori su podjednako efikasni u ublažavanju simptoma tirotoksikozu tako da se preporučuju oni preparati sa dužim poluživotom kako bi se poboljšala tolerancija terapije.

U osoba u kojih su beta blokatori kontraindikovani mogu se primeniti dihidropirimidinski antagonisti fluksa kalcijuma (verapamil, diltiazem).

Neorganski jod

Nagli porast koncentracije joda u cirkulaciji izaziva akutni prekid sinteze tiroidnih hormona poznat kao Wolff–Chaikoff-ljev efekat. Višak joda ograničava efikasnost tiroidne peroksidaze i tako smanjuje oksidaciju i organifikaciju jodida i brzo blokira oslobađanje tiroidnih hormona iz žlezde. Osobe sa Graves-ovim oboljenjem su mnogo osjetljivije na inhibicijski efekat jodida nego zdrave osobe (48). Inhibicijski efekat joda je kratkotrajan i traje samo nekoliko dana, najduže dve sedmice. Obično se primenjuje u vidu Lugol-ovog rastvora (rastvor joda u kalijum jodidu, sadrži 8 mg jodida u jednoj kapi). Rastvor je nestabilan, podložan oksidaciji kiseonikom iz vazduha i ne sme se upotrebiti ako je stariji od nedelju dana i ako nije čuvan u tamnoj boci, na tamnom i hladnom mestu. Zasićeni rastvor kalijum jodida je bistar, bezbojan i providan rastvorn koji lako kristališe. Sadrži 30 do 50 mg kalijum jodida u jednoj kapi što je znatno više od količine potrebne da izazove blokirajući efekat na sintezu tiroidnih hormona. Uobičajena doza je 3 do 5 kapi Lugol-ovog rastvora tri puta dnevno ili tri puta po jedna kap zasićenog rastvora kalijum jodida dnevno. Blokirajući efekat jodida je ograničenog trajanja na sintezu i oslobađanje tiroidnih hormona, a prolaznost dejstva jodida se primećuje posle nedelju ili dve nedelje. Osnovna primena jodida je sa ciljem da se smanji vaskularnost tiroidnog tkiva kada je ona pogodnija za hirurški rad. Akutna blokada oslobađanja jodotironina je korisna u ekstremno teškom hipertiroidizmu – tirotroksičnoj krizi, kada je neophodno da se što pre blokira sinteza i oslobađanje hormona. U ovim slučajevima jodidi se primenjuju tek kada je prethodno već data velika doza PTU. Jodidi se nekada primenjuju i nakon tretiranja žlezde radioaktivnim jodom (a u slučaju da se razvije radijacioni tiroiditis. U ovim okolnostima daju se nedelju dana posle aplikacije radionuklida i tada nema interferencije sa delovanjem izotopa ¹³¹I).

Jopanoična kiselina, oralni holecistografski agens je takođe dobar izvor neorganskog jodida. Ovaj agens blokira i konverziju tiroksina u trijodtironin za oko 70 procenata. Potencijalna primena ovog agensa je u kratkotrajnom tretmanu Graves-ove bolesti, u preoperativnoj pripremi, kao alternativa pacijentima sa alergijom ili intolerancijom tionamida, u slučaju predoziranja tiroksinom i u neonatalnom hipertiroidizmu. Neželjene posledice nisu česte i javljaju se kao muka, povraćanje, proliv, dizurija i jodne akne u žena. Retko se javlja akutna bubrežna insuficijencija, trombocitopenija ili trombocitoza.

Litijum

Antihipertiroidni efekat litijuma poznat je još od šezdesetih godina prošlog veka. Iako precizan mehanizam dejstva nije poznat, izgleda da litijum deluje slično jodu. Litijum se preuzima i koncentriše u štitastoj žlezdi i pretpostavlja se da blokira sintezu i oslobađanje hormona iz žlezde. Kao i kod joda antihipertiroidni efekat litijuma je prolazan i proizvodnja hormona pokazuje tendenciju da izmiče inhibicijskom dejstvu leka. Zbog toga kao i zbog većeg broja neželjenih efekata primena litijuma u terapiji Graves-ovog hipertiroidizma je veoma ograničena i retko se koristi (50). Propisuje se obično kao dodatna terapija radiojodu da bi se izbegao nekontrolisani skok tiroidnih hormona u cirkulaciji posle aplikacije radioizotopa.

Natrijum (kalijum) perhlorat

Natrijumova ili kalijumova so perhlorne kiseline se retko koristi u lečenju hipertiroidizma. Osnovna indikacija primene ove soli je test za ocenu sposobnosti tiroidnog tkiva da akumulira i veže jod, odnosno za utvrđivanje defekta organifikacije joda u kongenitalnim oblicima hipertiroidizma (perhloratski test) (51). U slučajevima teških idiosinkratičnih reakcija na tionamide, agranulocitoze, hepatitisa, ako nije postignuto eumetabolično stanje i nije moguća aplikacija terapijske doze radiojoda perhlorat predstavlja sredstvo kojim se može postići metaboličko smirenje i bolesnik može da se uspešno uvede u anesteziju i bezbedno operiše (52). Perhlorat ima neželjena dejstva u vidu promena na koži koje liče na akne ili urtikariju, leukopenije i nefritisnog sindroma. Primenjuje se u vidu rastvora, najčešće 8%; bolje je dati veći broj doza manjih količina rastvora da bi se postigao ujednačeni efekat. U težim oblicima bolesti kada je hipertiroidizam veoma izražen daje se 4 do 6 puta po 20 do 15 kapi dnevno i doza se smanjuje nekada

do minimalne doze održavanja od 3 puta po 5 ili manje kapi dnevno (53). Iako je dogma da perhlorat NE može da dovede do imunske remisije, u nekim radovima je pokazano da TSH R antitela opadaju u sličnom stepenu kod primene perhlorata kao i kod primene metimazola. Wenzel KW i sar. su još 1984. pokazali da se približno u istom procentu postiže remisija kod pacijenata sa Basedow-ljevim oboljenjem tretiranih tionamidima ili perhloratom (54).

Priroda remisije u medikamentnoj terapiji hipertiroidizma

Iako se kod uvođenja tionamida u kliničku praksu smatralo da će njihova primena biti doživotna, spontano ponašanje pacijenata dovelo je do toga da su ovi preparati primenjivani u kraćim vremenskim intervalima, od tri do šest meseci. Kasnije je zapaženo da je stopa postizanja oporavka, remisije, veća ako se preparati primenjuju duže, najmanje 12 meseci i da se bolji uspesi ne postižu produžavanjem perioda lečenja preko 24 meseca (55). Iako su ova zapažanja značajno pomogla u standardizovanju terapijskih protokola, ni do danas nije bolje poznata priroda remisije, oporavka kod lečenja tionamidima. Mi zapravo ne znamo šta je uzrok višemesečnom ili višegodišnjem a nekada i trajnom smirivanju patogeneznih mehanizama hipertiroidizma kod primene preparata tiouree. Jedna od privlačnih pretpostavki bila je da ovi lekovi pored hemijskog uticaja na organifikaciju joda, čime se postiže kontrola sinteze tiroidnih hormona i endokrina remisija, imaju i imunoregulacijsko ili imunosupresivno dejstvo koje je odgovorno za produženi oporavak, imunsku remisiju.

Slično većini drugih autoimunski posredovanih bolesti i autoimunski hipertiroidizam, Graves-ova ili Basedow-ljeva bolest pokazuje izrazitu tendenciju prema spontanim fluktuacijama u kliničkom toku. Opisani su slučajevi postizanja remisije bez i jednog vida specifične terapije (56). Ove spontane remisije mogu biti razlog da pacijenti lečeni tionamidima ostaju eutiroidni pošto se lečenje prekine. Ipak, od kako su tionamidi uvedeni u kliničku praksu sakupljeno je dosta podataka da je njihova primena povezana sa remisijom hipertiroidizma u stepenu koji ide znatno dalje od prirodne istorije autoimunskih poremećaja (57–60).

Pretpostavljeni mehanizmi koji stoje iza remisije su direktno imunosupresivno dejstvo tionamida (61), i danas se još uvek misli da je to osnovni način na koji se remisija postiže (62). Hipoteza je podržana mnogim *in vitro* eksperimentima koji pokazuju direktno dejstvo tionamida na imunski sistem. Ova hipoteza objašnjava zašto neki pacijenti postižu dugotrajniji oporavak i zašto relativno značajna proporcija bolesnika recidivira kraće ili duže vreme pošto se medikamentna terapija prekine.

Tokom godina sakupljena su iskustva iz kliničkih studija bolesnika sa autoimunskim hipertiroidizmom koja nisu u potpunosti mogla da se objasne hipotezom o imunosupresivnom delovanju tionamida. Prva studija koja je ozbiljno postavila pitanje o ispravnosti imunosupresivne hipoteze iz 1984. godine (54) pokazala je približno istu stopu remisije Basedow-ljeve bolesti posle terapije perhloratom kao i tionamidima. Praćenjem nivoa TSH R antitela, ovi autori su našli sličnu redukciju titra u obe grupe, što može da ukaže na približno isti (imunosupresivni) mehanizam ali to nije verovatno jer imunosupresivno delovanje perhlorata nikada nije dokumentovano. Verovatnije je da se disregulisani imunski sistem oporavio kada su pacijenti postigli endokrinu remisiju (normalizaciju nivoa tiroksina).

Slični rezultati su dobijeni kada je posmatrana stopa remisije postignuta tionamidima i redukcijom mase tiroidektomijom (63). Ovi rezultati podržavaju ideju da se oporavak imunske regulacije postižu održavanjem eutiroidnog stanja a ne davanjem antitiroidnih lekova. Operacija tiroidne žlezde smanjuje masu funkciono aktivnog tiroidnog tkiva ali i količinu imunoaktivnih ćelija, limfocita i drugih, koje su akumulisane u tiroidnom tkivu.

Ako bi remisija u Basedow-ljevoj bolesti bila izazvana imunosupresivnim delovanjem tionamida moglo bi se očekivati da će ona nastupiti brže i da će biti kvalitetnija kod većih doza tionamida. Nedavna studija (64) je pokazala da ni doze tionamidia niti kombinacija sa levotiroksinom nemaju vezu sa stopom remisije hipertiroidizma, trajanjem remisije niti sa pojavom recidiva. Može se pretpostavljati da tionamidi ispoljavaju efikasno dejstvo na tiroidnu produkciju već kod malih doza. Proizvodnja tiroksina se blokira za oko 90% sa 20 mg MMI. Zbog toga dalje povećanje doze ne izaziva znatniji efekat zbog čega se sa još

više uverenja smatra da remisija autoimuskog hipertiroidizma nije izazvana specifičnim imunosupresivnim delovanjem lekova.

Hipertiroidizam sam po sebi ima uticaj na imunski sistem i ovaj uticaj može da izmeni i pogorša autoimunske aberacije u hipertiroidizmu. Autoimunske aberacije u autoimunskom hipertiroidizmu su u osnovi veoma blage i ograničenog trajanja tako da je kretanje poremećaja ka spontanom oporavku sasvim moguće. Razlog da neki pacijenti imaju teže oblike bolesti, bez ikakvih naznaka spontanog oporavka može da bude pokretanje samoodržavajućeg ciklusa gde hipertiroidizam dovodi do pogoršanja autoimunske aberacije koja održava hipertiroidizam. Ako se ovaj circulus vitiosus prekine (tionamidima, perhloratom, operacijom) znatno veći broj pacijenata može da očekuje pojavu remisije hipertiroidizma. Eumetabolično stanje postignuto redukcijom tiroidnog tkiva dejstvom radiojoda ima i dodatno objašnjenje u specifičnom, posebom delovanju radioaktivnog joda na tiroidni autoimunitet (65).

Literatura

1. Trbojević B, Tiroidna žlezda- patofiziološke osnove i klinički pristup, Zavod za udžbenike i nastavna sredstva, Beograd, 1998 .
2. Solomon B, Glinoe D, Lagasse R, Wartofsky L. Current trends in the management of Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1518–24.
3. Wartofsky L, Glinoe D, Solomon B, et al. Differences and similarities in the diagnosis and treatment of Graves' disease in Europe, Japan, and the United States. *Thyroid* 1991; 1: 129–35.
4. Marchant B, Alexander WD, Robertson JWK, Lazarus JH. Concentration of 35S-propylthiouracil by the thyroid gland and its relationship to anion trapping mechanism. *Metabolism* 1971; 20: 989-999.
5. McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, Rooke P, Smith BR, Hall R. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *N Engl J Med* 1980; 303: 302-307.
6. Tsatsoulis A, Vlachoyiannopoulos PG, Dalekos GN, Johnson EO, Moutsopoulos HM. Increased serum interleukin-1 beta during treatment of hyperthyroidism with antithyroid drugs. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 654-658. [Erratum, *Eur J Clin Invest* 1996;26:341.
7. Salvi M, Girasole G, Pedrazzoni M, et al. Increased serum concentrations of interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor in patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2976-2979.
8. Mitsiades N, Poulaki V, Tseleni-Balafouta S, Chrousos GP, Koutras DA. Fas ligand expression in thyroid follicular cells from patients with thionamide-treated Graves' disease. *Thyroid* 2000; 10: 527-532.
9. Zantut-Wittmann DE, Tambascia MA, da Silva Trevisan MA, Pinto GA, Vassallo J. Antithyroid drugs inhibit in vivo HLA-DR expression in thyroid follicular cells in Graves' disease. *Thyroid* 2001; 11: 575-580.
10. Totterman TH, Karlsson FA, Bengtsson M, Mendel-Hartvig I. Induction of circulating activated suppressor-like T cells by methimazole therapy for Graves' disease. *N Engl J Med* 1987; 316: 15-22.
11. Wang PW, Luo SF, Huang BY, Lin JD, Huang MJ. Depressed natural killer activity in Graves' disease and during antithyroid medication. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1988; 28: 205-214.
12. Corrales JJ, Lopez A, Ciudad J, Mories MT, Miralles JM, Orfao A. Methimazole therapy in Graves' disease influences the abnormal expression of CD69 (early activation antigen) on T cells. *J Endocrinol* 1997; 155: 491-500.
13. Cooper DS, Saxe VC, Meskell M, Maloof F, Ridgway EC. Acute effects of propylthiouracil (PTU) on thyroidal iodide organification and peripheral iodothyronine deiodination: correlation with serum PTU levels measured by radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 101-107
14. Cooper DS, Bode HH, Nath B, Saxe V, Maloof F, Ridgway EC. Methimazole pharmacology in man: studies using a newly developed radioimmunoassay for methimazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 473-479.
15. Mashio Y, Beniko M, Ikota A, Mizumoto H, Kunita H. Treatment of hyperthyroidism with a small single daily dose of methimazole. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1988;119:139-144.
16. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88: 973-976.
17. Hoffman WH, Miceli JN. Pharmacokinetics of propylthiouracil in children and adolescents with Graves' disease in the hyperthyroid and euthyroid states. *Dev Pharmacol Ther* 1988; 11: 73-81.

18. Kampmann JP, Mortensen HB, Bach B, Waldorff S, Kristensen MB, Hansen JM. Kinetics of propylthiouracil in the elderly. *Acta Med Scand Suppl* 1979;624:93-98.
19. Jansson R, Lindstrom B, Dahlberg PA. Pharmacokinetic properties and bioavailability of methimazole. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10: 443-450.
20. Cooper DS, Steigerwalt S, Migdal S. Pharmacology of propylthiouracil in thyrotoxicosis and chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1987; 147: 785-786.
21. Giles HG, Roberts EA, Orrego H, Sellers EM. Determination of free propylthiouracil clearance and single sample prediction of steady state. *J Pharm Pharmacol* 1982; 34: 62-64.
22. Astwood, E. B., 1943. The chemical nature of compounds which inhibit the function of the thyroid gland. *J. Pharm. & Exp. Therap.*, 78: 79-89
23. Michelangeli V, Poon C, Taft J, Newnham H, Topliss D, Colman P. The prognostic value of thyrotropin receptor antibody measurement in the early stages of treatment of Graves' disease with antithyroid drugs. *Thyroid* 1998; 8: 119-124.
24. Fukao A, Takamatsu J, Murakami Y, et al. The relationship of psychological factors to the prognosis of hyperthyroidism in antithyroid drug-treated patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58: 550-555.
25. 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. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 98-102.
26. Schott M, Morgenthaler NG, Fritzen R, et al. Levels of autoantibodies against human TSH receptor predict relapse of hyperthyroidism in Graves' disease. *Horm Metab Res* 2004; 36: 92-96.
27. Nedrebo BG, Holm PI, Uhlving S, et al. Predictors of outcome and comparison of different drug regimens for the prevention of relapse in patients with Graves' disease. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 583-589.
28. Teng CS, Yeung RTT. Changes in thyroid-stimulating antibody activity in Graves' disease treated with antithyroid drug and its relationship to relapse: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 144-147.
29. Werner RS, Romaldini JH, Farah CS, Werner MC, Bromberg N. Serum thyroid stimulating antibody, thyroglobulin levels, and thyroid suppressibility measurement as predictors of the outcome of combined methimazole and triiodothyronine therapy in Graves' disease. *Thyroid* 1991; 1: 293-299.
30. Reinwein D, Benker G, Lazarus JH, Alexander WD. A prospective randomized trial of antithyroid drug dose in Graves' disease therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1516-1521.
31. Page SR, Sheard CE, Herbert M, Hopton M, Jeffcoate WJ. A comparison of 20 or 40 mg per day of carbimazole in the initial treatment of hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996; 45: 511-516.
32. Hegedüs L, Hansen JM, Bech K, et al. Thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease with goitre growth, low thyroxine and increasing triiodothyronine during PTU treatment. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984; 107: 482-488.
33. Werner RS, Romaldini JH, Farah CS, Werner MC, Bromberg N. Serum thyroid stimulating antibody, thyroglobulin levels, and thyroid suppressibility measurement as predictors of the outcome of combined methimazole and triiodothyronine therapy in Graves' disease. *Thyroid* 1991; 1: 293-299.
34. Jorde R, Ytre-Arne K, Stormer J, Sunds-fjord J. Short-term treatment of Graves' disease with methimazole in high versus low doses. *J Intern Med* 1995; 238: 161-165.
35. Wilson R, Buchanan L, Fraser WD, McKippop JH, Thomsen JA. Do higher doses of carbimazole improve remission in Graves' disease? *QJM* 1996; 89: 381-385.
36. Paschke R, Vogg M, Kristoferitsch R, et al. Methimazole has no dose-related effect on the intensity of the intrathyroidal autoimmune process in relapsing Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2470-2474.
37. Nicholas WC, Fischer RG, Stevenson RA, Bass JD. Single daily dose of methimazole compared to every 8 hours propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism. *South Med J* 1995; 88: 973-976
38. Kallner G, Vitols S, Ljunggren JG. Comparison of standardized initial doses of two antithyroid drugs in the treatment of Graves' disease. *J Intern Med* 1996; 239: 525-529.
39. Homsanit M, Sriussadaporn S, Vannasaeng S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vichayanrat A. Efficacy of single daily dosage of methimazole vs. propylthiouracil in the induction of euthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 385-390.

40. He CT, Hsieh AT, Pei D, et al. Comparison of single daily dose of methimazole and propylthiouracil in the treatment of Graves' hyperthyroidism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 676-681
41. Cho BY, Shong MH, Yi KH, Lee HK, Koh CS, Min HK. Evaluation of serum basal thyrotrophin levels and thyrotrophin receptor antibody activities as prognostic markers for discontinuation of antithyroid drug treatment in patients with Graves' disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 36: 585-590
42. Vitti P, Rago T, Chiovato L, et al. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. *Thyroid* 1997; 7: 369-375.
43. Benker G, Rienwein D, Kahaly G, et al. Is there a methimazole dose effect on remission rate in Graves' disease? Results from a long-term prospective study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 451-457.
44. Hedley AJ, Young RE, Jones SJ, Alexander WD, Bewsher PD. Antithyroid drugs in the treatment of hyperthyroidism of Graves' disease: long-term follow-up of 434 patients. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 31: 209-218
45. Berglund J, Christensen SB, Dymling JF, Hallengren B. The incidence of recurrence and hypothyroidism following treatment with antithyroid drugs, surgery or radioiodine in all patients with thyrotoxicosis in Malmö during the period 1970-1974. *J Intern Med* 1991; 229: 435-442.
46. Amino N, Tanizawa O, Mori H, et al. Aggravation of thyrotoxicosis in early pregnancy and after delivery in Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55: 108-112.
47. Wood LC, Ingbar SH. Hypothyroidism as a late sequela in patient with Graves' disease treated with antithyroid agents. *J Clin Invest* 1979; 64: 1429-1436.
48. Laurberg P, Pedersen IB, Knudsen N, Ovesen L, Andersen S. Environmental iodine intake affects the type of nonmalignant thyroid disease. *Thyroid* 2001; 11: 457-69.
49. Erbil Y, Ozluk Y, Giris M, Salmaslioglu A, Issever H, Barbaros U, Kapran Y, Ozarmagan S, Tezelman S. Effect of lugol solution on thyroid gland blood flow and microvessel density in the patients with Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Jun; 92(6): 2182-9.
50. Bocchetta, F. Cocco, F. Velluzzi, M. Del Zompo, S. Mariotti, and A. Loviselli Fifteen-year follow-up of thyroid function in lithium patients 2007, *J Endocrinol Invest*, 30, 5, 363-6.
51. Bogazzi F, Martino E, Bartalena L. Antithyroid drug treatment prior to radioiodine therapy for Graves' disease: yes or no? *J Endocrinol Invest.* 2003 Feb; 26(2): 174-6.
52. Soldin OP, Braverman LE, Lamm SH. Perchlorate clinical pharmacology and human health: a review. *Ther Drug Monit.* 2001 Aug; 23(4): 316-31.
53. Wolff J. Perchlorate and the thyroid gland. *Pharmacol Rev.* 1998 Mar; 50(1): 89-105
54. Wenzel KW & Lente JR. Similar effects of thionamide drugs and perchlorate on thyroid-stimulating immunoglobulins in Graves' disease: evidence against an immunosuppressive action of thionamide drugs. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1984, 58, 62-69.
55. H Allanic, R Fauchet, J Orgiazzi, AM Madec, B Genetet, Y Lorcy, AM Le Guerrier, C Delambre, and V Derennes **Antithyroid drugs and Graves' disease: a prospective randomized evaluation of the efficacy of treatment duration** *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, Mar 1990; 70: 675 - 679.
56. Codaccioni JL, Orgiazzi J, Blanc P, Pugeat M, Roulier R & Carayon P. Lasting remissions in patients treated for Graves' hyperthyroidism with propranolol alone: a pattern of spontaneous evolution of the disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1988, 67, 656-662
57. Pinchera A, Liberti P, Martino E, Fenzi GF, Grasso L, Rovis L, Baschieri L & Doria G. Effects of antithyroid therapy on the long-acting thyroid stimulator and the antithyroglobulin antibodies. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1969, 29, 231-238.
58. Schleusener H, Finke R, Kotulla P, Wenzel KW, Meinhold H & Roedler HD. Determination of thyroid stimulating immunoglobulins (TSI) during the course of Graves' disease. A reliable indicator for remission and persistence of this disease? *Journal of Endocrinological Investigation* 1978, 1, 155-161.
59. Fenzi GF, Hashizume K, Roudeboush CP & DeGroot LJ. Changes in thyroid-stimulating immunoglobulins during antithyroid therapy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1979, 48, 706.
60. McGregor AM, Petersen MM, McLachlan SM, Rooke P, Smith BR & Hall R. Carbimazole and the autoimmune response in Graves' disease. *New England Journal of Medicine* 1980, 7, 302-307.
61. Docter R, Bos G, Visser TJ & Hennemann G. Thyrotrophin binding inhibiting immunoglobulins in Graves' disease before, during and after antithyroid therapy, and its relation to long-acting thyroid stimulator. *Clinical Endocrinology* 1980, 12, 143-153.

62. Bech K & Madsen SN. Influence of treatment with radioiodine and propylthiouracil on thyroid stimulating immunoglobulins in Graves' disease. *Clinical Endocrinology* 1980, 13, 417
63. Topping O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, Saaf M & Hamberger B. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radio iodine – a prospective, randomized study. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996, 81, 2986–2993
64. Abraham P, Avenell A, Park CM, Watson WA & Bevan JS. A systematic review of drug therapy for Graves' hyperthyroidism. *European Journal of Endocrinology* 2005, 153, 489–498.
65. Bonnema SJ, Bartalena L, Toft AD & Hegedus L. Controversies in radioiodine therapy: relation to ophthalmopathy, the possible radioprotective effect of antithyroid drugs, and use in large goitres. *European Journal of Endocrinology* 2002, 147 1–11.
66. K Hashizume, K Ichikawa, A Sakurai, S Suzuki, T Takeda, M Kobayashi, T Miyamoto, M Arai, and T Nagasawa Administration of thyroxine in treated Graves' disease. Effects on the level of antibodies to thyroid-stimulating hormone receptors and on the risk of recurrence of hyperthyroidism *NEJM* 1991; 324, 947-953.

* **Božo Trbojević**, Medicinski fakultet, Beograd, Dr Subotića 8, btrbojev@eunet.yu .