

ANALYSIS OF PHARMACOTHERAPEUTIC APPROACH IN  
PATIENTS WITH HYPERTHYROIDISMANALIZA FARMAKOTERAPIJSKOG PRISTUPA KOD PACIJENATA  
OBOLELIH OD HIPERTIREOZEAna Đokić<sup>1</sup>, Milena Đokić<sup>1</sup>, Branislav Rovčanin<sup>1,2</sup>, Branislava Medić Brkić<sup>1,3</sup><sup>1</sup> Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija<sup>2</sup> Klinički centar Srbije, Centar za endokrinu hirurgiju, Beograd, Srbija<sup>3</sup> Institut za farmakologiju i toksikologiju, Beograd, Srbija**Correspondence:** adjokicanna@gmail.com

## Abstract

**Introduction:** Hyperthyroidism represents a condition that occurs due to increased synthesis of thyroid hormones (T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub>). In 90% of all cases it is caused by: Graves' disease, toxic multinodular goiter and toxic adenoma. Therapy of hyperthyroidism includes medication, radioiodine treatment and surgery. The most prescribed antithyroid drugs belong to the thioamide group (thiamazole and propylthiouracil).

**Aim:** The aim of this study was to analyze the preoperative pharmacotherapeutic approach with the use of 3 drugs from the thioamide group (*PTU*<sup>®</sup> (propylthiouracil), *Thyrozol*<sup>®</sup> (thiamazole) and *Tiastat*<sup>®</sup> (thiamazole) in relation to the demographic and clinical characteristics of patients with hyperthyroidism.

**Material and methods:** The study was conducted as a retrospective study among 62 patients aged 18 to 84 years, who reported to the Center for Endocrine Surgery KCS for the operative treatment of hyperthyroidism in period 2014-2019.

**Results:** Diagnosis of Graves' disease was detected in 35.48% of patients, where 32.26% had toxic multinodular goiter, and 32.26% toxic adenoma. The most patients were prescribed *Tiastat*<sup>®</sup> (45.16%), 29.03% of them were prescribed *PTU*<sup>®</sup>, and 25.8% of them *Thyrozol*<sup>®</sup>. The most of patients suffering from Graves' disease were treated with *Tiastat*<sup>®</sup>, those suffering from toxic adenoma with *PTU*<sup>®</sup> and toxic multinodular goiter with *Tiastat*<sup>®</sup>. The most commonly used doses were 100 mg/day for *PTU*<sup>®</sup>, 20 mg/day for *Tiastat*<sup>®</sup> and 20 and 30 mg/day for *Thyrozol*<sup>®</sup>. Total thyroidectomy is most commonly performed in patients treated with *Tiastat*<sup>®</sup> and hemithyroidectomy in those treated with *PTU*<sup>®</sup>. It was observed that there was a statistically significant difference ( $p < 0.05$ ) in the use of individual drugs regarding to diagnosis, total daily dose of drug, body mass index and type of surgical procedure.

**Conclusion:** The most of patients were prescribed *Tiastat*<sup>®</sup>. Pharmacotherapeutic approach in patients with hyperthyroidism is in accordance with the national guidelines.

**Keywords:**hyperthyroidism,  
pharmacotherapy,  
thiamazole,  
propylthiouracil,  
thyroidectomy

## Sažetak

**Uvod:** Hipertireoza je stanje koje nastaje usled povećane sinteze tireoidnih hormona (T3, T4). U 90% slučajeva nastaje usled Grejvsove bolesti, toksične polinodozne strume i toksičnog adenoma. Terapija hipertireoze može da bude medikamentozna, radioaktivnim jodom ili hirurška. Osnovni antitireoidni lekovi pripadaju grupi tioamida (tiamazol i propiltiouracil).

**Cilj:** Cilj ovog rada bio je da se analizira preoperativni farmakoterapijski pristup sa upotrebom tri preparata iz grupe tioamida (*PTU*<sup>®</sup> (propiltiouracil), *Thyrozol*<sup>®</sup> (tiamazol) i *Tiastat*<sup>®</sup> (tiamazol)), u odnosu na demografske i kliničke karakteristike pacijenata obolelih od hipertireoze.

**Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna studija kojom su obuhvaćena 62 pacijenta starosne dobi od 18 do 84 godine, koja su se javila Centru za endokrinu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) zbog operativnog rešavanja hipertireoze u periodu 2014-2019.

**Rezultati:** Grejvsovu bolest imalo je 35,48%, polinodoznu toksičnu stumu 32,26%, a toksični adenom 32,26% pacijenata. Skoro polovina (45,16%) pacijenata koristila je *Tiastat*<sup>®</sup>, 29,03% *PTU*<sup>®</sup>, a 25,8% *Thyrozol*<sup>®</sup>. Najveći broj pacijenata obolelih od Grejvsove bolesti preoperativno je uzimao *Tiastat*<sup>®</sup>. U grupi obolelih od toksičnog adenoma najveći broj je koristio *PTU*<sup>®</sup>, a u grupi obolelih od toksične polinodozne strume - *Tiastat*<sup>®</sup>. Lek *PTU*<sup>®</sup> najviše je korišćen u dozi 100 mg/dan, *Tiastat*<sup>®</sup> u dozi od 20 mg/dan, a *Thyrozol*<sup>®</sup> u dozi od 20 i 30 mg/dan. Totalna tireoidektomija je najčešće izvođena kod pacijenata na terapiji *Tiastatom*<sup>®</sup>, a hemitireoidektomija kod onih na terapiji *PTU*<sup>®</sup>. Uočeno je da postoji statistički značajna razlika ( $p < 0,05$ ) u korišćenju pojedinačnih lekova u odnosu na dijagnozu, ukupnu dnevnu dozu leka, indeks telesne mase i vrstu operativnog zahvata.

**Zaključak:** Najveći broj pacijenata je preoperativno koristio *Tiastat*<sup>®</sup>. Farmakoterapijski pristup kod obolelih od hipertireoze u skladu je sa smernicama nacionalnog vodiča.

### Ključne reči:

hipertireoza,  
farmakoterapija,  
tiamazol,  
propiltiouracil,  
tireoidektomija

## Uvod

Hipertireoza je stanje koje nastaje usled povećane sinteze tireoidnih hormona (T3, T4) u štitastoj žlezdi i njihove eliminacije u krv. U 90% slučajeva nastaje usled Grejvsove bolesti, toksične polinodozne strume i toksičnog adenoma (1). Prevalencija hipertireoze iznosi 0,5-2% kod osoba ženskog pola, dok je kod muškaraca 10 puta manja (2). Tireoidni hormoni ubrzavaju metabolizam u organizmu, tako da nastaju karakteristični klinički simptomi i znaci: povećan osećaj toplote i znojenje, gubitak telesne težine uprkos povećanom apetitu, smanjena koncentracija triglicerida i holesterola u krvi, povećana srčana frekvencija i hipertenzija, tremor i mišićna slabost, dijareja, oligomenoreja (kod žena), impotencija (kod muškaraca) i dr. Kliničkim pregledom se uočava topla i vlažna koža, oči su sjajne i pacijenti retko trepću, kod pojedinih je prisutan egzoftalmus, a ređe i infiltrativna dermopatija. Prisutni su nervoza, razdražljivost, emocionalna labilnost, slaba koncentracija i smanjena radna sposobnost. Laboratorijski se u serumu nalaze povećane koncentracije T3 i T4, a snižene vrednosti tireostimulišućeg hormona (TSH) (1, 3).

Grejvsova bolest je autoimunska bolest u kojoj prevladavaju difuzno povećanje i hiperfunkcija štitaste žlezde. Nastaje u okviru drugog tipa hipersenzitivne reakcije u kome se stvaraju antitela usmerena na TSH receptore, tireoidnu peroksidazu i tireoglobulin. Ulogu u nastanku imaju genetička predispozicija (HLA-B8, HLA-DR3), ali i faktori okoline (pušenje, stres, infekcije) (4, 5). Toksična polinodozna struma je druga makroskopska forma

hipertireoze koju karakterišu okrugli ili ovalni čvorovi različite veličine u štitastoj žlezdi. Toksični adenom predstavlja pojedinačnu, jasno ograničenu, inkapsuliranu promenu u štitastoj žlezdi (1).

Terapija hipertireoze uključuje antitireoidne lekove, primenu radioaktivnog joda i operativne postupke (6). Antitireoidni efekat se ostvaruje smanjivanjem sinteze T3 i T4 (tioamidi), smanjivanjem preuzimanja joda u tireoidei (anjonski inhibitori - perhlorat, tiocijanat), smanjivanjem reakcije tkiva i organa na delovanje T3 i T4 (adrenergički beta blokatori), razaranjem tkiva štitaste žlezde (radioaktivni jod 131I) i smanjivanjem oslobađanja T3 i T4 iz štitaste žlezde (jodidi) (3).

Tioamidi su antitireoidni lekovi, među kojima su najvažniji propiltiouracil i tiamazol (metimazol). Ovi lekovi blokiraju sintezu tireoidnih hormona tako što inhibiraju enzimsku tireoidnu peroksidazu, od koje zavisi organifikacija joda. Pored toga, oni sprečavaju i konverziju T4 u T3 u perifernim tkivima (propiltiouracil u znatno većoj meri). Kako ovi lekovi deluju na sintezu, ali ne i na oslobađanje hormona tireoidee, delovanje nastaje sporo (tek posle 3-4 nedelje) i zavisi od smanjivanja količine deponovanih hormona. Krajnji efekat dejstva je smanjenje koncentracije T3 i T4, kako u žlezdi tako i u cirkulaciji, ali i povećanje sekrecije TSH (3, 6). Hirurška intervencija (totalna ili hemitireoidektomija) primenjuje se kod bolesnika sa izraženom tireomegalijom, nestabilnom hipertireozom, kao i kada bolesnik ne prihvata terapiju radioaktivnim jodom (7). Posle izvršene intervencije neophodna je doživotna supstitucija hormona.

Cilj ovog rada bio je da se analizira preoperativni farmakoterapijski pristup sa upotrebom tri preparata iz grupe tioamida (*PTU*<sup>®</sup> (propiltiouracil), *Thyrozol*<sup>®</sup> (tiamazol) i *Tiastat*<sup>®</sup> (tiamazol)) kod pacijenata obolelih od hipertireoze u odnosu na pol, indeks telesne mase, dijagnozu, starosnu dob, pušački status, prisustvo simptoma prilikom utvrđivanja hipertireoze i izabrani operativni zahvat (totalna ili hemitireoidektomija).

## Materijal i metode

Istraživanje je sprovedeno kao retrospektivna klinička studija, u kojoj su korišćeni podaci iz elektronske baze istorija bolesti 62 pacijenta oba pola, upućena u Centar za endokrinu hirurgiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije (UKCS) u Beogradu u prethodnih pet godina (2014-2019) u cilju izvođenja operativnog zahvata (totalna ili hemitireoidektomija). Podaci iz istorija bolesti su raspoređeni u nekoliko kategorija. Analizirani su pol, indeks telesne mase, dijagnoza, starosna dob, pušački status, simptomi prilikom utvrđivanja hipertireoze, planirani operativni zahvat, lekovi koji su korišćeni, kao i ukupna dnevna doza primenjenog leka. Pacijenti uključeni u studiju preoperativno su koristili antitireoidne lekove iz grupe tioamida u cilju dovođenja u eutireoidno stanje. Analizirana je primena tri preparata: *PTU*<sup>®</sup> (propiltiouracil), *Thyrozol*<sup>®</sup> (tiamazol) i *Tiastata*<sup>®</sup> (tiamazol). Uzroci hipertireoze među ispitivanim pacijentima bili su Grejvsova bolest, polinodozna toksična struma i toksični adenom. Pri statističkoj obradi podataka (analiza varijanse i Hi-kvadrat test) korišćena je deskriptivna statistika (srednja vrednost, standardna devijacija, apsolutne i relativne učestalosti), a p vrednost manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom. Statistička obrada podataka rađena je upotrebom EZR softvera.

## Rezultati

U studiju su bila uključena ukupno 62 pacijenta obolela od hipertireoze koja su, u cilju operativnog lečenja, upućena u Centar za endokrinu hirurgiju UKCS u Beogradu u periodu od 2014. do 2019. godine. Od ukupnog broja pacijenata, 43 (69,35%) su činile osobe ženskog, a 19 (30,65%) osobe muškog pola. Svi pacijenti su bili između 18. i 84. godine starosti (prosečna starost  $46,38 \pm 16,23$ ). Prosečna starost svih žena uključenih u studiju bila je  $44,86 \pm 17,08$  godina, a muškaraca  $49,84 \pm 13,94$  godine. Indeks telesne mase bio je u rasponu od 16,89 do 29,99 kg/m<sup>2</sup> ( $23,06 \pm 3,86$  kg/m<sup>2</sup>), pri čemu je više od polovine pacijenata bilo normalno uhranjeno (58,06%), a više od jedne trećine je imalo prekomernu telesnu masu (**tabela 1**).

Uzroci hipertireoze među ispitivanim pacijentima bili su zastupljeni na sledeći način: Grejvsova bolest - 22 pacijenta (35,48%), od čega 17 osoba ženskog i 5 osoba muškog pola, polinodozna toksična struma - 20 pacijenata (32,26%), 13 osoba ženskog i 7 osoba muškog pola i toksični adenom - 20 pacijenata (32,26%), 13 osoba ženskog i 7 osoba muškog pola. Među ispitivanim pacijentima je bilo 36 pušača (58,06%) i 26 nepušača (41,94%). Većina

ispitanika, njih 45 (72,58%), navodila je postojanje nekog od simptoma hipertireoidizma prilikom postavljanja dijagnoze, a 17 (27,42%) pacijenata je negiralo postojanje tegoba. Nešto manje od trećine naših ispitanika - 19 (30,65%) bilo je upućeno na hemitireoidektomiju, a preostalih 43 (69,35%) na totalnu tireoidektomiju. U odnosu na primenjenu farmakološku terapiju, 28 pacijenata (45,16%) uključenih u studiju koristilo je *Tiastat*<sup>®</sup>, 18 (29,03%) pacijenata je koristilo *PTU*<sup>®</sup>, a njih 16 (25,8%) *Thyrozol*<sup>®</sup>.

Među prikazanim rezultatima u **tabeli 2** uočava se da ne postoji statistički značajna razlika ( $p > 0,05$ ) u propisivanju pojedinačnih preparata između pacijenata u odnosu na pol, pušački status, prisustvo simptoma i starosnu dob.

Ipak, uočeno je postojanje statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ) u propisivanju pojedinačnih preparata u odnosu na dijagnozu uzroka hipertireoze ( $p = 0,002$ ), ukupnu primenjenu dnevnu dozu lekova ( $p < 0,001$ ), indeks telesne mase ( $p = 0,027$ ) i izvedeni operativni zahvat ( $p < 0,001$ ).

Takođe se može uočiti da je najveći broj pacijenata koji su koristili *PTU*<sup>®</sup> i *Thyrozol*<sup>®</sup> imao dijagnozu toksičnog adenoma, dok je kod ispitanika kojima je propisan *Tiastat*<sup>®</sup> najčešće bila dijagnostikovana Grejvsova bolest (**tabela 2**).

Najviše ukupne dnevne doze lekova bile su u grupi pacijenata koji su dobijali *PTU*<sup>®</sup>, a najmanje kod pacijenata na *Thyrozolu*<sup>®</sup>. Najveći indeks telesne mase imali su pacijenti koji su bili na terapiji *PTU*<sup>®</sup>, a najmanji su imali oni na terapiji *Tiastatom*<sup>®</sup>. Totalna tireoidektomija je najčešće izvođena kod pacijenata na terapiji *Tiastatom*<sup>®</sup>, a hemitireoidektomija kod onih na terapiji *PTU*<sup>®</sup> (**tabela 2**).

Uočava se da je najveći broj obolelih od Grejvsove bolesti imao propisan *Tiastat*<sup>®</sup> kao terapiju, zatim *PTU*<sup>®</sup>, a najmanjem broju pacijenata je bio propisan *Thyrozol*<sup>®</sup>. U grupi obolelih od toksičnog adenoma najveći broj naših ispitanika je koristio *PTU*<sup>®</sup> kao antitireoidnu terapiju, zatim *Thyrozol*<sup>®</sup> i najzad *Tiastat*<sup>®</sup>. U grupi obolelih od toksične polinodozne strume najviše pacijenata je koristilo *Tiastat*<sup>®</sup>, a zatim *PTU*<sup>®</sup> i *Thyrozol*<sup>®</sup>, čija je učestalost upotrebe bila izjednačena (**tabela 2**).

Kada je u pitanju dozni režim koji je propisan ispitivanim pacijentima, potrebno je istaći da je *PTU*<sup>®</sup> najviše korišćen u dozi 100 mg/dan, a *Tiastat*<sup>®</sup> je najčešće primenjivan u dozi od 20 mg/dan. Lek *Thyrozol*<sup>®</sup> je najčešće primenjivan u srednjim dozama od 20 i 30 mg/dan (podjednako su bile zastupljene) (**tabela 3**).

**Tabela 1.** Step en uhranjenosti pacijenata prema vrednosti indeksa telesne mase

Vrednost indeksa telesne mase (kg/m <sup>2</sup> )	Broj pacijenata
< 18,5 (pothranjenost)	6
18,5 - 24,9 (normalna uhranjenost)	36
25 - 29,9 (prekomerna telesna težina)	20
> 30 (gojaznost)	0

**Tabela 2.** Prikaz korišćenog preparata u odnosu na pol, starosnu dob, indeks telesne mase, dijagnozu, pušački status, prisustvo simptoma prilikom utvrđivanja hipertireoze i izabrani operativni zahvat

		PTU®	TIASAT®	THYROZOL®	P
Pol, n (%)	m	6 (33,3)	10 (35,7)	3 (18,8)	0,481
	ž	12 (66,7)	18 (64,3)	13 (81,3)	
Starost, $\bar{x} \pm sd$ (godine)		49,7 $\pm$ 15,3	45,9 $\pm$ 18	43,5 $\pm$ 14,1	0,539
Indeks telesne mase, $\bar{x} \pm sd$ (kg/m <sup>2</sup> )		25,1 $\pm$ 3,7	22,2 $\pm$ 3,8	22,3 $\pm$ 3,5	0,027
Dijagnoza	Grejvsova bolest	3 (16,7)	17 (60,7)	2 (12,5)	0,002
	Toksični adenom	9 (50)	3 (10,7)	8 (50)	
	Toksična polinodозна struma	6 (33,3)	8 (28,6)	6 (37,5)	
Pušenje	pušač	14 (77,8)	15 (53,6)	7 (43,8)	0,108
	nepušač	4 (22,2)	13 (46,4)	9 (56,2)	
Simptomi	da	13 (72,2)	22 (78,6)	10 (62,5)	0,516
	ne	5 (27,8)	6 (21,4)	6 (37,5)	
Operacija	hemitireoidektomija	11 (61,1)	2 (7,1)	6 (37,5)	< 0,001
	totalna tireoidektomija	7 (38,9)	26 (92,9)	10 (62,5)	
Doza leka, $\bar{x} \pm sd$ (mg/dan)		144,4 $\pm$ 76,5	33,6 $\pm$ 20,8	25,0 $\pm$ 8,9	< 0,001

**Tabela 3.** Distribucija pacijenata prema dnevnoj dozi primenjenih antitireoidnih lekova

Lek	Doza (mg/dan)											Ukupno pacijenata
	10	20	30	40	50	60	80	100	150	200	300	
PTU®	0	0	0	0	3	0	0	6	3	4	2	18
	0%	0%	0%	0%	16,7%	0%	0%	33,3%	16,7%	22,2%	11,1%	
TIASAT®	5	8	3	5	0	5	2	0	0	0	0	28
	17,9%	28,6%	10,7%	17,9%	0%	17,9%	7,1%	0%	0%	0%	0%	
THYROZOL®	2	6	6	2	0	0	0	0	0	0	0	16
	12,5%	37,5%	37,5%	12,5%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	

## Diskusija

U ovu studiju su bila uključena 62 pacijenta obolela od hipertireoidizma, od kojih 19 osoba muškog i 43 osobe ženskog pola. Ovaj podatak je u skladu sa drugim studijama, po kojima žene češće obolevaju od poremećaja funkcije štitaste žlezde od muškaraca. Odnos je različit u različitim zemljama i kreće se od 2:1 do 10:1 (2).

Prema podacima iz literature, hipertireoza se najčešće ispoljava kod žena u četvrtoj i petoj deceniji života (8,9). U našoj studiji, prosečna starost svih žena uključenih u studiju bila je nešto više od 44 godine, a za muškarce više od 49 godina. U studiji koju su Goašo (Goichot) i saradnici sprovedli u Francuskoj prosečna starost žena pri ispoljavanju prvih simptoma i znakova hipertireoidizma bila je 43 godine, a pri pojavi recidiva 44 godine (8).

U istraživanju koje smo sprovedli bilo je više pušača u odnosu na nepušače (tabela 2). Asvold i saradnici su

utvrdili da je učestalost hipertireoidizma veća među pušačima nego među osobama koje ne konzumiraju cigarete (OR 2,37; 95% CI 1,34-4,20), kao i da se uticaj pušenja gubi ukoliko se sa tim prestane (10).

Kada su u pitanju klinička slika i ispoljavanje simptoma hipertireoze, većina naših pacijenata je navodila postojanje nekog od simptoma hipertireoidizma prilikom postavljanja dijagnoze (tabela 2). Ovaj nalaz je u skladu sa istraživanjem Goašo i saradnika, kod kojih je samo 10,4 % pacijenata imalo asimptomatsku formu hipertireoze u preoperativnom periodu (8). Naše istraživanje je, ipak, pokazalo da ne postoji statistički značajna razlika u korišćenju pojedinačnih lekova između pacijenata u odnosu na pol, starosnu dob, pušački status i prisustvo simptoma prilikom javljanja lekaru (tabela 2). U našoj studiji su dalje analizirani uhranjenost i indeks telesne mase, čije su prosečne vrednosti ukazivale da je većina ispitanika bila normalno uhranjena (tabela 2). Rios-Prego i saradnici navode

da ne postoji povezanost između vrednosti indeksa telesne mase i rizika od obolevanja od hipertireoze (11). U našem istraživanju najveći indeks telesne mase imali su pacijenti koji su bili na terapiji *PTU*<sup>®</sup>, zatim na terapiji *Thyrozolom*<sup>®</sup>, a najmanji imali su oni na terapiji *Tiastatom*<sup>®</sup> (**tabela 2**).

Najčešći uzrok hipertireoze među našim ispitanicima je bila Grejvsova bolest (**tabela 2**), što je u skladu sa istraživanjem *Abraham-Nordlinga* i saradnika (9). U njihovoj studiji, sprovedenoj u Švedskoj, uočeno je da je Grejvsova bolest uzrok hipertireoidizma u 77,5% slučajeva, toksična polinodozna struma u 15,6%, a toksični adenom u 6,5% ispitanika (9). Sa starošću se ovaj odnos menja, pa toksična polinodozna struma kod pacijenata sa hipertireoidizmom starijih od 65 godina čini čak 25-66% svih uzroka hipertireoidizma, u poređenju sa 5-10% sa koliko je zastupljena kod pacijenata mlađih od 40 godina (12). Zastupljenost Grejvsove bolesti kod osoba starijih od 55 godina smanjuje se na 21,4% (13). Naša studija je pokazala da je prosečna starost pacijenata najveća u grupi obolelih od toksične polinodozne strume (**tabela 2**).

Kada je u pitanju farmakoterapijski pristup, u našoj studiji su korišćena tri preparata iz grupe tioamida: *PTU*<sup>®</sup> (propiltiouracil), *Thyrozol*<sup>®</sup> (tiamazol) i *Tiastat*<sup>®</sup> (tiamazol). Najveći broj pacijenata uključenih u studiju koristio je *Tiastat*<sup>®</sup>, zatim *PTU*<sup>®</sup>, a najmanji broj je koristio *Thyrozol*<sup>®</sup> (**tabela 3**). Najviše ukupne dnevne doze leka bile su u grupi pacijenata koji su dobijali *PTU*<sup>®</sup>, zatim kod pacijenata na *Tiastatu*<sup>®</sup> i najmanje kod pacijenata na *Thyrozolu*<sup>®</sup> (**tabela 2**).

Lek *Thyrozol*<sup>®</sup> je najčešće primenjivan preoperativno, u srednjim dozama od 20 i 30 mg/dan, što je u skladu sa nacionalnim i evropskim preporukama (6, 14).

*Tiastat*<sup>®</sup> je najčešće primenjivan u dozi od 20 mg/dan, a nakon toga slede doze od 10, 40 i 60 mg/dan. Ovaj podatak iz naše studije je takođe u skladu sa terapijskim preporukama i nacionalnim vodičem, po kojima je preporučena početna doza leka *Tiastat*<sup>®</sup> 20 do 40 mg na dan, podeljeno u nekoliko pojedinačnih doza, zavisno od težine oboljenja. Sa poboljšanjem stanja (u periodu od 3 do 8 nedelja) doza se smanjuje. U pripremi za hirurško lečenje, *Tiastat*<sup>®</sup> se primenjuje do termina za hirurški zahvat (10 dana pre operacije može se dodati preparat joda) (6, 15).

Kada je u pitanju treći preparat iz grupe antitireoidnih lekova, u našoj studiji je najčešće korišćena doza *PTU*<sup>®</sup> bila 100 mg/dan, što je u skladu sa nacionalnim smernicama i terapijskim preporukama (6, 16). Ova terapija, međutim, osim što zahteva česte kontrole i dugotrajno lečenje, dovodi do trajne stabilne remisije samo u 50-60% slučajeva (17).

Operativno lečenje hipertireoze, tireoidektomija, može da bude totalna (potpuno uklanjanje štitaste žlezde) i hemitireoidektomija (delimično uklanjanje). Totalna tireoidektomija predstavlja češće primenjivanu proceduru u našoj zemlji i u svetu (6, 18). Naši rezultati pokazuju da je totalna tireoidektomija primenjivana 2,2 puta češće od hemitireoidektomije. Totalna tireoidektomija je najčešće izvođena kod pacijenata na terapiji *Tiastatom*<sup>®</sup>, a hemitireoidektomija kod onih na terapiji *PTU*<sup>®</sup> (**tabela 2**). Pre

operativnog lečenja pacijenta treba uvesti u eutireoidno stanje, prema nacionalnim smernicama, zbog opasnosti od nastanka „tireoidne oluje“ sa visokim mortalitetom od 20-30% (6). Uobičajeno je da se preoperativna priprema postiže primenom tioamida u kombinaciji sa beta blokatorima jer oni doprinose kardiovaskularnoj stabilnosti (19). Ipak, Fišli (*Fischli*) i saradnici su u svojoj studiji dokazali da je tokom deset dana preoperativne pripreme sa Lugolovim rastvorom, deksametazonom i beta blokatorima postignuto eutireoidno stanje i bez upotrebe lekova iz grupe tioamida (20).

Može se reći da je farmakoterapijski pristup kod pacijenata obolelih od hipertireoze, na primeru naše studije, sproveden u skladu sa nacionalnim smernicama i postojećim Nacionalnim vodičem dobre kliničke prakse (6).

Preporuka američkog vodiča jeste da se metimazol dozira na sledeći način (doziranje se odnosi na početnu dozu): ukoliko je vrednost T4 1-1,5 puta veća od normalne doza je 5-10 mg/dan; ukoliko je vrednost T4 1,5-2 puta veća od normalne doza je 10-20 mg/dan; ukoliko je vrednost T4 2-3 puta veća od normalne doza je 30-40 mg/dan. Terapija se primenjuje najčešće u jednoj dnevnoj dozi. Doza održavanja je 5-10 mg/dan.

Propiltiouracil se, prema preporukama istog vodiča, primenjuje 2-3 puta dnevno. Početna doza je 50-150 mg 3 puta dnevno, a doza održavanja 50 mg 2 ili 3 puta dnevno (21).

---

## Zaključak

---

Naša studija je pokazala da je preoperativni farmakoterapijski pristup kod pacijenata obolelih od hipertireoze u skladu sa nacionalnim i evropskim smernicama. Ipak, za donošenje konačnog zaključka potrebno je uključiti veći broj pacijenata, kao i produžiti vreme praćenja.

---

## Literatura

---

1. Havelka M. Endokrini sistem. In: Atanacković M. editors. Patologija. Beograd: Medicinski fakultet; 2015. p. 515-17.
2. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, Okosieme OE. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 May;14(5):301-16.
3. Varagić V, Milošević M. Tireoidni hormoni i antitireoidni lekovi. In: Varagić V, Milošević M. editors. Farmakologija. dvadeset treće izdanje. Beograd. ELIT MEDICA; 2012. p. 475-7.
4. Vita R, Lapa D, Trimarchi F, Vita G, Fallahi P, Antonelli A, Benvenga S. Certain HLA alleles are associated with stress-triggered Graves' disease and influence its course. *Endocrine*. 2017 Jan;55(1):93-100.
5. Antonelli A, Ferrari SM, Ragusa F, Elia G, Paparo SR, Ruffilli I et al. Graves' disease: Epidemiology, genetic and environmental risk factors and viruses. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2020 Jan;34(1):101387.
6. Ministarstvo zdravlja Republike Srbije, Republička stručna komisija za izradu vodiča dobre kliničke prakse, Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za poremećaj rada štitaste žlezde, [Online] [pristup februar 2020] Available from: <https://www.zdravlje.gov.rs/tekst/335903/nacionalni-vodici-dobre-klinicke-prakse.php>

7. Panzer C, Beazley R, Braverman L. Rapid preoperative preparation for severe hyperthyroid Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 May;89(5):2142-4.
8. Goichot B, Caron P, Landron F, Bouee S. Clinical presentation of hyperthyroidism in a large representative sample of outpatients in France: relationships with age, aetiology and hormonal parameters. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2016 Mar;84(3):445-51.
9. Abraham-Nordling M, Bystrom K, Torring O, Lantz M, Berg G, Calissendorff J, et al. Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur J Endocrinol.* 2011 Dec;165(6):899-905.
10. Asvold BO, Bjoro T, Nilsen TIL, Vatten LJ. Tobacco smoking and thyroid function: a population-based study. *Arch Intern Med.* 2007 Jul;167(13):1428-32.
11. Rios-Prego M, Anibarro L, Sanshes-Sobrinno P. Relationship between thyroid dysfunction and body weight: a not so evident paradigm. *Int J Gen Med.* 2019 Aug;12: 299-304.
12. Boelaert K. Thyroid dysfunction in the elderly. *Nat Rev Endocrinol.* 2013 Apr;9(4):194-204.
13. Diez JJ. Hyperthyroidism in patients older than 55 years: an analysis of the etiology and management. *Gerontology.* 2003;49(5):316-23.
14. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Sažetak karakteristika leka THYROZOL. [Online][pristup februar 2020] Available from: <http://www.alims.gov.rs/download/smpc/3924-2008-12.pdf>.
15. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Sažetak karakteristika leka TIASTAT. [Online][pristup februar 2020] Available from: <http://www.alims.gov.rs/download/smpc/1228-2008-12.pdf>.
16. Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije. Sažetak karakteristika leka PTU. [Online][pristup februar 2020] Available from: <http://www.alims.gov.rs/download/smpc/2631-2009-12.pdf>.
17. DeGroot LJ, Manglabruks A, McCormick M. Comparison of RA 131I treatment protocols for Graves' disease. *J Endocrinol Invest.* 1990 Feb;13(2):111-8.
18. Bron LP, O'Brien CJ. Total thyroidectomy for clinically benign disease of the thyroid gland. *Br J Surg.* 2004 May;91(5):569-74.
19. Nair GC, C Babu MJ, Menon R, Jacob P. Preoperative Preparation of Hyperthyroidism for Thyroidectomy - Role of Supersaturated Iodine and Lithium Carbonate. 2018;22(3):392-6.
20. Fischli S, Lucchini B, Muller W, Slahor L, Henzen C. Rapid preoperative blockage of thyroid hormone production / secretion in patients with Graves' disease. *Swiss Med Wkly.* 2016 Jan;146:w14243.
21. Ross D, Burch H, Cooper D, Greenlee C, Laurberg P, Maia AL et al. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis. *Thyroid.* 2016 Oct;26(10):1343-421.