



Гипотиреоз: принципы диагностики и подходы к терапии

Ф.М. Абдулхабирова, к.м.н.

Адрес для переписки: Фатима Магомедовна Абдулхабирова, a-fatima@yandex.ru

Для цитирования: Абдулхабирова Ф.М. Гипотиреоз: принципы диагностики и подходы к терапии // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 20. С. 14–18.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-20-14-18

Гипотиреоз – один из наиболее часто встречающихся синдромов в эндокринологической практике. В статье рассматриваются вопросы эпидемиологии, этиологии, различные варианты клинического течения патологии. Обсуждаются основные и дополнительные методы верификации всех форм гипотиреоза. Особое внимание уделяется принципам заместительной гормональной терапии, в том числе подбору индивидуальной дозы левотироксина натрия. Приведены факторы, способные повлиять на адекватную компенсацию гипотиреоза, и варианты коррекции терапии. Представлены характеристики новой безлактозной формы L-тироксина и ее преимущества.

Ключевые слова: щитовидная железа, гипотиреоз, тиреотропный гормон, тироксин, трийодтиронин, левотироксин натрия, хронический аутоиммунный тиреоидит

Введение

Гипотиреоз – клинический синдром, чаще вызванный стойким, реже – транзиторным дефицитом гормонов щитовидной железы.

На сегодняшний день гипотиреоз является самым распространенным функциональным нарушением щитовидной железы. Даже в отсутствие скрининга взрослого населения встречаемость манифестного гипотиреоза, по разным данным, достигает 0,1–2,0%, его субклинических форм – 15% [1]

Уровень заболеваемости повышается с возрастом, при этом чаще у женщин.

Установлено также, что за год в 5% случаев субклинический гипотиреоз переходит в манифестный.

Врожденный гипотиреоз достаточно гетерогенная по этиологии группа заболеваний, обусловленных морфофункциональной незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы или их анатомическим повреждением в период внутриутробного развития. В настоящее время скрининг на врожденный гипотиреоз на законодательном уровне введен практически во всех странах мира, включая Россию.

Врожденный гипотиреоз выявляется у одного из 4000–5000 новорожденных. Его распространенность во многом зависит от наличия и степени выраженности дефицита йода в регионе.

Классификация гипотиреоза

С учетом генеза гипотиреоз подразделяют на первичный, вторичный, или центральный, и периферический (табл. 1). В подавляющем большинстве случаев в кли-

нической практике встречается именно первичный гипотиреоз в исходе полного или частичного отсутствия выработки гормонов тканью щитовидной железы. Вторичный гипотиреоз – более редкое состояние. Он развивается вследствие недостаточной продукции тиреотропного гормона (ТТГ) гипофизом и/или тиреотропин-рилизинг-гормона гипоталамусом. Еще реже приходится сталкиваться с периферическим гипотиреозом, причиной которого является нарушение транспорта, метаболизма и действия тиреоидных гормонов в периферических тканях.

Ятрогенный генез гипотиреоза практически всегда очевиден, поэтому для исключения осложнений требуется немедленная заместительная гормональная терапия. Другие причины нарушения синтеза тиреоидных гормонов зачастую выявляются случайно и не всегда своевременно. Так, хронический аутоиммунный тиреоидит признан ведущей причиной развития эндогенного гипотиреоза, особенно его субклинических форм. Как правило, хронический аутоиммунный тиреоидит диагностируется в рамках комплексного обследования других заболеваний или состояний. Ее патофизиология вызвана деструкцией ткани щитовидной железы специфическими антителами. Однако наличие данных антител не всегда приводит к развитию гипотиреоза. Хронический аутоиммунный тиреоидит встречается как в виде самостоятельного заболевания, так и в рамках аутоиммунных полигландулярных синдромов. В регионах с умеренным и тяжелым йодным дефицитом также может встречаться гипотиреоз. Его распространенность будет самой высокой среди детского населения. У беременных он может привести к нарушению физического и интеллектуального развития плода. Следует проводить



четкую дифференциальную диагностику гипотиреоза, возникшего на фоне йододефицита, и гипотиреоза, индуцированного хроническим аутоиммунным тиреоидитом, поскольку препараты калия йодида не приведут к компенсации последнего.

Не только дефицит, но и избыток йода может стать причиной патологических состояний. Так, при потреблении йода свыше 1000 мкг/сут существует риск развития йод-индуцированного тиреотоксикоза или гипотиреоза.

По степеням тяжести первичный гипотиреоз подразделяют:

- ✓ на субклинический (уровень ТТГ повышен, уровни тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3) в пределах нормы);
- ✓ манифестный (уровень ТТГ повышен, уровни T_4 и T_3 снижены, есть клинические признаки гипотиреоза);
- ✓ тяжелый (осложненный).

Клиническая картина

В основе патогенеза гипотиреоза лежит снижение обменных процессов, потребления кислорода, интенсивности окислительного фосфорилирования и синтеза аденозинтрифосфата в каждой системе организма с поэтапным развитием целого ряда нарушений. Однако клиническая картина крайне вариабельна и зависит от степени выраженности, длительности течения гипотиреоза, индивидуальной чувствительности периферических тканей к дефициту тиреоидных гормонов. Кроме того, в ней нет ни одного строго специфичного именно для гипотиреоза признака. Как следствие, верифицировать диагноз можно только по уровню ТТГ и/или свободного T_4 (св. T_4).

Наиболее развернутая клиническая картина гипотиреоза, которая неизбежно развивалась после тиреоидэктомии, была описана выдающимся хирургом Т. Кохером в 1872–1883 гг.

Среди самых частых проявлений отмечают утомляемость, слабость, сонливость, замедление мышления и речи, ухудшение памяти, двигательная заторможенность, отек лица и рук, подавленный эмоциональный фон, нарушение менструального цикла, бесплодие, увеличение массы тела, сухость кожи, запоры и т.д.

При дальнейшем обследовании обнаруживается дислипидемия, по результатам электрокардиограммы – брадикардия и уменьшение амплитуды комплексов QRS, замедление внутрипредсердной, предсердно-желудочковой и внутрижелудочковой проводимости. Для выраженно-

го гипотиреоза характерны выпоты в перикард и плевру. В силу вариабельности клинических масок часть пациентов с недиагностированным гипотиреозом, особенно пожилого возраста, могут обследоваться в непрофильных стационарах.

При наличии сочетанного гипотиреоза может усугубляться течение хронических соматических расстройств. Гипотиреоз ассоциируется с риском развития атеросклероза, инфаркта миокарда (включая безболевыми формами), гиперкоагуляции, снижения уровня эндотелиальной вазодилатации, аритмии (как правило, синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла), диастолической артериальной гипертензии.

Как манифестный, так и субклинический гипотиреоз связан с риском нарушения фертильности, невынашивания беременности, нарушения развития плода (вплоть до внутриутробной гибели). Именно поэтому исследование ТТГ обязательно должно входить в алгоритм обследования женщин с нарушением менструального цикла, гиперпролактинемией, бесплодием, привычным невынашиванием беременности и при подготовке к беременности с помощью методов высоких репродуктивных технологий.

При вторичном, или центральном, гипотиреозе, как правило, имеют место симптомы недостаточности других тропных гормонов гипофиза, что требует комплексной гормональной терапии.

При длительно не леченном манифестном гипотиреозе возможно развитие самого редкого на сегодняшний день, но опасного осложнения – гипотиреоидной (микседематозной) комы, требующей незамедлительных реанимационных мероприятий и ассоциирующейся с высокой летальностью.

Диагностика

Для диагностики гипотиреоза крайне важен сбор анамнеза и физикальное обследование. С целью верификации диагноза требуется лабораторная диагностика.

Основные исследования. Для подтверждения диагноза и установления степени тяжести заболевания необходимо определить уровни ТТГ и св. T_4 .

Для первичного гипотиреоза характерно повышение уровня базального ТТГ. При манифестной форме отмечается также снижение концентрации св. T_4 . При субклинической форме уровень св. T_4 находится в пределах референсных значений.

Таблица 1. Классификация гипотиреоза в зависимости от этиологии

Первичный гипотиреоз	Вторичный (центральный) гипотиреоз
<p>Хронический аутоиммунный тиреоидит</p> <p>Подострый, «молчащий», послеродовый тиреоидит (после деструктивной фазы)</p> <p>Дефицит и избыток потребления йода</p> <p>Тиреоидэктомия или субтотальная резекция щитовидной железы</p> <p>Терапия радиоактивным йодом</p> <p>Медикаментозное и токсическое воздействие (тиреостатики, литий, перхлорат, интерферон-α, интерлейкин 2, этионамид)</p> <p>Врожденная патология: агенезия/дисгенезия щитовидной железы, нарушение синтеза тиреоидных гормонов</p> <p>Инфекционные и инфильтративные поражения щитовидной железы (тиреоидит Риделя, саркоидоз, лимфома, туберкулез и др.)</p>	<p>Патологические процессы области гипофиза/гипоталамуса:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ травматическое или лучевое повреждение (хирургические операции, протонная терапия) ■ ишемические и геморрагические повреждения, аневризма внутренней сонной артерии ■ инфекционные и инфильтративные процессы (абсцесс, туберкулез, гистиоцитоз) ■ хронический лимфоцитарный гипофизит ■ врожденные нарушения (гипоплазия/дисплазия гипофиза или генетические нарушения синтеза рецептора тиреотропного гормона, гена Pit-1) ■ опухоли гипоталамо-гипофизарной области (первичные и метастазы других опухолей)



Вторичный гипотиреоз устанавливают на основании сниженной концентрации ТТГ и св. T_4 .

Дополнительные исследования. В качестве дополнительных методов используют:

- ✓ определение уровня антител к тиреопероксидазе (АТ-ТПО) и тиреоглобулину при подозрении на аутоиммунный генез гипотиреоза;
- ✓ ультразвуковое исследование щитовидной железы;
- ✓ изотопную сцинтиграфию для диагностики агенезии или эктопии щитовидной железы;
- ✓ магнитно-резонансную томографию головного мозга при подозрении на вторичный гипотиреоз в отсутствие в анамнезе хирургических вмешательств и лучевой терапии гипоталамо-гипофизарной области.

Изменение периферической конверсии тиреоидных гормонов при тяжелых заболеваниях и отсутствии патологии щитовидной железы описано в литературе как синдром эутиреоидной патологии, или синдром псевдодисфункции щитовидной железы. По всей видимости, данный синдром имеет приспособительный генез и не требует терапии препаратами тиреоидных гормонов.

Лечение

Лечение гипотиреоза основывается на принципах заместительной гормональной терапии. Медикаментозная компенсация гипотиреоза, особенно манифестного, является жизненно необходимой. Она значительно улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Препаратом выбора является синтетический аналог левотироксина (натриевая соль тироксина), полностью идентичный тироксину, продуцируемому щитовидной железой. Синтетические аналоги левотироксина применяются в практической медицине уже более 100 лет и имитируют физиологический обмен тиреоидных гормонов, при котором 80% тироксина конвертируется в периферических тканях в более активный T_3 .

Дозы препарата подбирают индивидуально в зависимости от генеза гипотиреоза, его тяжести, возраста пациента, его массы тела, наличия сопутствующей патологии (особенно сердечно-сосудистых заболеваний), а также от планирования или наступления беременности.

При заместительной гормональной терапии субклинического гипотиреоза доза препарата назначается из расчета 1 мкг на 1 кг массы тела, манифестного – из расчета 1,6–1,8 мкг на 1 кг массы тела. При супрессивной гормональной терапии (после хирургического или комбинированного лечения высококодифференцированных злокачественных опухолей щитовидной железы) доза подбирается из расчета 2,3–2,6 мкг на 1 кг массы тела.

При вторичном гипотиреозе доза левотироксина назначается исходя из возраста пациента. Для пациентов моложе 60 лет рекомендуемая доза – 1,21–1,60 мкг/кг/сут, старше 60 лет – 1,0–1,2 мкг/кг/сут. Последняя также показана более молодым пациентам с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [2].

Ряду пациентов необходима титрация дозы левотироксина. Лечение начинают с наименьших доз (12,5–25,0 мкг) с еженедельным повышением на 12,5–25,0 мкг до достижения целевых значений. Обычно данный метод применяется у пожилых пациентов с сопутствующей сердечно-

сосудистой патологией. У лиц молодого возраста без значимых хронических заболеваний назначение полной дозы считается безопасным. Полная доза препарата для заместительной или супрессивной терапии также показана после тиреоидэктомии.

В случае диагностирования гипотиреоза во время беременности полная заместительная гормональная терапия проводится из расчета 1,2 мкг на 1 кг массы при субклиническом и 2,3 мкг на 1 кг массы тела при манифестном гипотиреозе. При компенсированном гипотиреозе и наступлении беременности доза левотироксина увеличивается на 20–30% от исходной. После родов ее уменьшают до исходной, то есть той, которая принималась до беременности. Контрольное определение концентрации ТТГ рекомендуется примерно через шесть недель после родов [3].

У новорожденных при диагностировании врожденного гипотиреоза доза левотироксина составляет 10–15 мкг на 1 кг. Вопрос о назначении гормональной терапии при субклиническом гипотиреозе остается дискуссионным, за исключением беременности или подготовки к беременности.

Во время беременности терапия левотироксином может быть рекомендована женщинам с АТ-ТПО(+) и уровнем ТТГ > 2,5 и < 4 мЕд/л, в отсутствие АТ-ТПО, но с содержанием ТТГ > 4,0 и < 10 мЕд/л [4].

В других случаях при впервые выявленном субклиническом гипотиреозе требуется контроль ТТГ в динамике через три – шесть месяцев.

При диагнозе «субклинический гипотиреоз» заместительная терапия левотироксином проводится при уровне ТТГ от 10 мЕд/л и выше или как минимум двукратном выявлении уровня ТТГ более 6–7 мЕд/л.

Контроль за адекватностью заместительной и супрессивной терапии осуществляется по уровню ТТГ при первичном гипотиреозе и значениям св. T_4 при центральном гипотиреозе.

Препарат применяется ежедневно.

Наибольшая биодоступность достигается при приеме левотироксина утром натощак минимум за 30–40 минут до завтрака.

Значительное колебание уровня ТТГ или недостижение целевых уровней требуют оценки реальной комплаентности пациента лечению, а также поиска возможных причин нарушения абсорбции левотироксина. Сложности могут быть связаны не только с нарушением схемы или пропуском приема препарата, но и с множеством других факторов, которые необходимо учитывать во время терапии гипотиреоза (табл. 2).

Большое значение в эффективности заместительной гормональной терапии отводится правильному выбору препарата левотироксина. Современные препараты левотироксина натрия разных производителей различаются биодоступностью и биоэквивалентностью, что отражается на компенсации гипотиреоза. Кроме того, важен вид наполнителя, который составляет большую часть таблетки и в значительной мере влияет на стабильность активного вещества.

Установлено, что разные наполнители по-разному влияют на стабильность левотироксина натрия. Так, в исследованиях Н. Patel и соавт. показано, что у препарата L-тироксин, в состав которого входит лактоза, быстрее снижается активность по сравнению с препаратом, из-



готовленным с использованием двухосновного фосфата кальция [5]. За шесть месяцев активность первого снизилась примерно на 30%, что сопровождалось значительным накоплением влаги (0,8–5,0%). При тех же условиях хранения снижение активности левотироксина натрия с двухосновным фосфатом кальция составило лишь 15%. На сегодняшний день доказано, что формула левотироксина без лактозы более стабильная и позволяет более точно подбирать дозы для лечения [6].

В настоящее время на фармацевтическом рынке России представлен один препарат левотироксина, не содержащий лактозу, – L-тироксин (компания «Берлин-Хеми/А. Менарини»).

При наличии сопутствующей надпочечниковой недостаточности вторичного или первичного генеза заместительную терапию гипотиреоза рекомендуется начинать только после назначения глюкокортикостероидов во избежание развития адреналового криза.

Необходимо напомнить, что целью компенсации гипотиреоза любого генеза является стойкое поддержание тиреоидных гормонов на уровне, удовлетворяющем физиологическим потребностям (норма ТТГ при первичном гипотиреозе – 0,4–4,0 мЕд/л для взрослых при небольшой вариабельности референсных значений в разных лабораториях). Как правило, оптимальным считается уровень ТТГ в пределах 1,0–3,0 мЕд/л. При вторичном гипотиреозе целевым уровнем св. T_4 признан уровень выше медианы референсного диапазона [7].

Критерием адекватности лечения служит исчезновение клинических и лабораторных проявлений гипотиреоза.

Основные побочные действия препаратов тиреоидных гормонов (сердцебиение, тремор, гиперкинезы, повышенная возбудимость, диарея, уменьшение массы тела) возникают при передозировке и обусловлены развитием медикаментозного тиреотоксикоза.

При снижении ТТГ более 0,1 мЕд/л у лиц старше 60 лет возможно развитие фибрилляции предсердий [8].

Наличие тиреотоксикоза, в том числе ятрогенного, также ассоциируется с возникновением или усугублением остеопении/остеопороза и переломов позвоночника и бедра у женщин в постменопаузе [9].

Критерием передозировки левотироксина натрия при вторичном гипотиреозе является уровень св. T_4 выше или на верхней границе референсного диапазона (при условии забора крови до приема препарата) в сочетании с клиническими проявлениями тиреотоксикоза или высоким уровнем св. T_3 .

Комбинированные препараты тиреоидных гормонов (L- T_4 и L- T_3) для заместительной терапии гипотиреоза используются редко, только при сохранении жалоб, клинических проявлений и дислипидемии на фоне подобранной монотерапии левотироксином у комплаентных пациентов молодого возраста без сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний.

В отсутствие улучшения в течение трех месяцев комбинированную терапию отменяют [10]. Важно подчеркнуть, что в настоящее время в России не зарегистрированы препараты, содержащие синтетический трийодтиронин. Альтернативы препаратам тиреоидных гормонов при лечении гипотиреоза пока нет.

Таблица 2. Причины отсутствия компенсации гипотиреоза на фоне адекватно подобранной дозы левотироксина и способы их коррекции

Факторы, влияющие на медикаментозную компенсацию гипотиреоза	Рекомендации по тактике ведения
Одновременный прием: <ul style="list-style-type: none"> ■ ингибиторов протонной помпы ■ гидроксида алюминия ■ карбоната кальция ■ сульфата железа ■ ионообменных смол ■ эстрогенов, андрогенов, стероидов ■ сукральфата ■ ралоксифена ■ фенобарбитала ■ фенитоина ■ карбамазепина ■ сертралина 	Повышение или снижение дозы левотироксина Более частый контроль уровня тиреотропного гормона Соблюдение интервала между приемом препаратов левотироксина и кальция и/или железа около четырех часов
Смена препарата левотироксина (смена бренда/производителя препарата)	Более частый контроль тиреотропного гормона Возможно повышение или снижение дозы препарата или возвращение к препарату прежнего производителя
Резкие колебания массы тела	Более частый контроль тиреотропного гормона Коррекция дозы левотироксина при наличии гипо- и гипертиреоза Рекомендации по модификации образа жизни
Изменение характера питания, употребление пищевых волокон и продуктов с соей	Коррекция питания Увеличение дозы левотироксина
Применение БАД с вытяжками из эндокринных желез животных и йодом	Тщательный сбор анамнеза Отмена БАД
Синдром мальабсорбции после бариатрических операций	Одновременное лечение в специализированном гастроэнтерологическом учреждении
Уменьшение клиренса тироксина с возрастом	Уменьшение дозы у пожилых пациентов
Казуистически редко при развитии болезни Грейвса у пациентов с гипотиреозом (хроническим аутоиммунным тиреоидитом) и изменение продукции блокирующих антител к рецептору тиреотропного гормона на стимулирующие антитела	Отмена левотироксина



Не существует также немедикаментозных методов лечения гипотиреоза.

Заключение

Гипотиреоз является достаточно распространенным синдромом, генез которого может быть связан с большим количеством патологических состояний, а также инвазивных вмешательств, касающихся не только щитовидной железы, но и гипоталамо-гипофизарной области. Клиническая картина гипотиреоза разнообразна. Патология зачастую маскируется под заболевания других органов и систем, что приводит к неправильной диагностике и тактике ведения. В то же самое время гипотиреоз приводит к усугублению уже существующих хронических заболеваний. Верифицировать гипотиреоз можно с помощью исследования уровней ТТГ и св. Т₄. Другие методы используются как дополнительные, в том числе для установления причин дефицита тиреоидных гормонов.

Единственным методом лечения гипотиреоза, независимо от его генеза, признана заместительная гормональная терапия синтетическими препаратами левотироксина. Преимуществом препарата L-тироксина компании «Берлин-Хеми/А. Менарини» является безлактозная формула. Она обеспечивает более высокую стабильность активного вещества и безопасность применения у пациентов с гипотиреозом и лактозной недостаточностью.

Дозы левотироксина будут зависеть от выраженности гипотиреоза (субклинический или манифестный), массы тела пациента, физиологического состояния (беременность), возраста и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, целей терапии (заместительная или супрессивная) и приема ряда препаратов.

Терапия левотироксином, как правило, пожизненная и требует тщательного подбора адекватной дозы, регулярного контроля уровня гормонов и наблюдения эндокринолога. 🌐

Литература

1. *Vanderpump M.P.* The epidemiology of thyroid diseases // *The Thyroid: a Fundamental and Clinical Text* / ed. L.E. Braverman, R.D. Utiger. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. P. 398–406.
2. *Persani L., Cangiano B., Bonomi M.* The diagnosis and management of central hypothyroidism in 2018 // *Endocr. Connect.* 2019. Vol. 8. № 2. P. R44–R54.
3. *Alexander E.K., Pearce E.N., Brent G.A. et al.* 2017 Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of Thyroid Disease During Pregnancy and the Postpartum // *Thyroid.* 2017. Vol. 27. № 3. P. 315–389.
4. *Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M. et al.* Effects of levothyroxine on pregnant women with subclinical hypothyroidism, negative for thyroid peroxidase antibodies // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018. Vol. 103. № 3. P. 926–935.
5. *Patel H., Stalcup A., Dansereau R., Sakr A.* The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets // *Int. J. Pharm.* 2003. Vol. 264. № 1–2. P. 35–43.
6. *Lipp H.-P., Hostalek U.* A new formulation of levothyroxine engineered to meet new specification standards // *Curr. Med. Res. Opin.* 2019. Vol. 35. № 1. P. 147–150.
7. *Persani L., Brabant G., Dattani M. et al.* 2018 European Thyroid Association (ETA) Guidelines on the Diagnosis and Management of Central Hypothyroidism // *Eur. Thyroid J.* 2018. Vol. 7. № 5. P. 225–237.
8. *Sawin C., Geller A., Wolf P.A. et al.* Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons // *N. Engl. J. Med.* 1994. Vol. 331. № 19. P. 1249–1252.
9. *Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C. et al.* Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone // *Ann. Intern. Med.* 2001. Vol. 134. № 7. P. 561–568.
10. *Wiersinga W.M., Duntas L., Fadjev V. et al.* 2012 ETA guidelines: the Use of L-T4 + L-T3 in the treatment of hypothyroidism // *Eur. Thyroid J.* 2012. Vol. 1. № 2. P. 55–71.

Hypothyroidism: Principles of Diagnosis and Approaches to Therapy

F.M. Abdulkhabirova, PhD

National Medical Research Center for Endocrinology

Contact person: Fatima M. Abdulkhabirova, a-fatima@yandex.ru

Hypothyroidism is one of the most common syndromes in endocrine practice.

The article reviews the issues of epidemiology, etiology, and different variants of the pathology clinical course.

Discussed the main and additional methods of verification of all forms of hypothyroidism. Special attention focused for the principles of hormone replacement therapy, including the selection of an individual dose of levothyroxine sodium. Provided the factors that can affect the adequate compensation of hypothyroidism and options for correcting therapy. Presented the characteristics of a new lactose-free form of L-thyroxine and its advantages.

Key words: thyroid gland, hypothyroidism, thyroid-stimulating hormone, thyroxine, triiodothyronine, levothyroxine sodium, chronic autoimmune thyroiditis