

5 | 2009

Thyroid International

редактор: Питер Смит (Дублин)

издатель: компания Мерк KGaA, Дармштадт, Германия
В России при поддержке компании «Никомед»



Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте

Кеннет Бурман

Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте

Кеннет Бурман

Перевод В.В. Фадеева

Адрес для корреспонденции:

Washington Hospital Center / Section of Endocrinology
110 Irving Street NW, #2A-72
Washington, DC 20010
Tel. +1 202-877-6563
Kenneth.D.Burman@MedStar.net

Кеннет Бурман (Kenneth Dale Burman)

Профессор, руководитель отдела эндокринологии Вашингтонского Госпиталя, директор программы обучения эндокринологии Института Джорджтауна. К. Бурман является автором более 250 научных работ в области патологии щитовидной железы (ЩЖ). Основным научным интересом является рак и аутоиммунная патология ЩЖ, обмен тиреоидных гормонов при соматической патологии и патофизио-



логия тиреоидных гормонов. К. Бурман является обладателем нескольких престижных премий, таких как премия Пола Старра, Ван Метера и премии Американской Тиреоидной Ассоциации (АТА) и Американского Колледжа Врачей. Является экс-президентом АТА. К. Бурман – член редколлегии журнала THYROID и зам. главного редактора журнала JOURNAL OF CLINICAL ENDOCRINOLOGY AND METABOLISM. Занимал ведущие посты в ENDOCRINE SOCIETY и АТА.

Thyroid International

Редактор: Питер Смит (Дублин)

В России издается при поддержке компании «Никомед».

Серия публикаций компании Мерк KGaA, Дармштадт, Германия.

В серии публикуются работы крупных международных экспертов в области тиреоидологии с целью передачи обширного опыта, накопленного авторами в их области, широкому кругу врачей, сталкивающихся с проблемами диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы.

Ответственная за издание со стороны фирмы Мерк KGaA, Дармштадт, Германия: Зигрид Бутц (Sigrid Butz, M.D.).

Thyroid international 5 – 2009

Merck KGaA, Darmstadt, Germany –
D-64271 Darmstadt

В России при поддержке компании «Никомед»

ISSN 0946-5464

Thyroid International (на русском языке)

В России – под редакцией профессора
В.В. Фадеева

Ответственная за издание от компании
«Никомед»:

менеджер по эндокринологии И.Р. Федак

Фотография на обложке: Капитолий,
Вашингтон

Предисловие

Обзор Кеннета Бурмана, опубликованный в этом журнале и обсуждающий факторы, влияющие на биодоступность тироксина (Т4), расширяет наши представления о подходах к заместительной терапии левотиroxином (L-T4). В настоящее время стало понятно, что не следует ожидать одинакового ответа на назначение одной и той же фиксированной дозы L-T4 у разных пациентов. Но так было не всегда. Когда я начинала работать врачом в конце 50-х – начале 60-х годов, пациенты стандартно получали около 300 мкг L-T4. Поскольку пациенты чувствовали себя удовлетворительно, нам казалось, что мы лечим их правильно. Тогда в нашем распоряжении не было определения уровня ТТГ, который бы позволил титровать дозу L-T4. Нам тогда казалось, что весь назначаемый нами препарат полностью всасывается, и мы особо не волновались из-за результатов физиологических исследований, которые демонстрировали, что в норме у человека продуцируется около 80 мкг L-T4 в день. Все это приобрело вес после того, как мы стали определять уровень ТТГ и Т4 – заместительная терапия стала более рациональной и индивидуализированной. Мой интерес к абсорбции L-T4 подогревали пациенты, не отвечающие на стандартные дозы L-T4. В нашем исследовании мы им назначали одновременно меченый L-T4 перорально и L-T4, меченый другим изотопом внутривенно.

В ситуации, когда абсорбция L-T4 составляла лишь около 40%, мне казалось, это было ответом на поставленный вопрос, хотя, конечно, у меня не было контроля. Это стимулировало исследование [1], в котором было показано, что абсорбция L-T4 у моих пациентов в норме, и я так никогда и не узнала о причине неэффективности у них L-T4 – возможно, действовал один из факторов, обсуждающийся в этом обзоре. Изучив литературу, я обнаружила, что нарушение всасывания L-T4 – далеко не нововось. В 1933 году, сразу после того, как стал доступен синтетический L-T4, Willard Thompson и соавторы провели исследования у пациентов с микседемой, в котором оценивалась скорость основного обмена в ответ на пероральное введение больших доз L-T4 (7-10 мг) в различных формах [2]. Было показано, что ответ на гормон в кристаллической форме минимален, а наилучшего ответа удавалось достичь при назначении растворенного Т4 в растворе с щелочной реакцией. В последнем случае абсорбция L-T4 достигала 73%. В 1950 году Myant и Pochin – одни из пионеров тиреологической науки, сравнивали кривые концентрации в крови L-T4, назначавшегося перорально, с кривыми после внутривенного назначения меченого L-T4 [3]. В результате, по их данным, кишечная абсорбция составила 61%. Работы 60-х годов, изучавшие фекальную экскрецию L-T4, меченого ¹³¹I (Van Middlesworth [4] и Oddie

[5]), показали, что абсорбция L-T4 составляет 60-70%. Van Middlesworth, кроме того, разработал методику, которая позволила количественно сравнить захват печенью ^{131}I -L-T4 после его перорального и внутривенного назначения, и пришёл к аналогичным результатам. Мои собственные исследования в 60-х годах [1] было проще провести, поскольку стал доступен ^{125}I -L-T4 и оказалось возможным одновременное сравнение поведения L-T4, назначенного перорально и внутривенно. Было показано, что путь введения L-T4 имеет принципиальное значение и что на его абсорбцию могут влиять различные факторы. Кроме того, между отдельными пациентами имеет место необъяснимая вариабельность всасывания, которая определяется даже при повторном тестировании одного и того же человека. Интересно, что в старых исследованиях, про-

цитированных выше, были получены результаты, в полной мере соответствующие нашим современным представлениям о кишечной абсорбции L-T4.

В настоящее время большинство исследований, изучающих абсорбцию L-T4 у людей, избегают использования радиоактивных меток путем оценки изменения уровня стабильного T4 после перорального приема L-T4. Как пишет К. Бурман, наши знания о веществах и состояниях, влияющих на абсорбцию L-T4, быстро накапливаются. Этот обзор очень ценен для понимания роли различных факторов, влияющих на биодоступность L-T4.

Маргарита Хейс
(Marguerite T. Hays
270 Campensino Ave
Palo Alto, CA 94306, USA)

Литература

1. Hays M.T. Absorption of oral thyroxine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:749-756.
2. Thompson W.O., Thompson P.K., Dickie L., Alper J.M. Effect of alkali on the absorption of thyroxine from the gastrointestinal tract. *Arch Intern Med* 1933; 52:809-820.
3. Myant N.B., Pochin E.E. The metabolism of radiothyroxine in man. *Clin Sci* 1950; 9:421-440.
4. Van Middlesworth L., Turner J.A., Lipscomb A. Liver function related to thyroxine metabolism. *J Nucl Med* 1963; 4:132-138.
5. Oddie T.H., Fisher D.A., Rogers C. Whole body counting of ^{131}I -labeled thyroxine. *J Clin Endocrinol Metab* 1964; 24:628-637.

Факторы, влияющие на абсорбцию тиреоидных гормонов в желудочно-кишечном тракте

Кеннет Бурман

Введение

Гипотиреоз является частым заболеванием, а его лечение подразумевает пероральный прием препаратов левотироксина L-T4 [1, 2]. Наблюдение за пациентами подразумевает периодические клинические обследования и определение ряда лабораторных параметров, как правило, уровня ТТГ, а в отдельных случаях, св. Т4 и/или св. Т3 [3]. Поддержание нормального уровня этих показателей, обеспечивающее тканевые эффекты тиреоидных гормонов опосредовано ядерными рецепторами для Т3, требует адекватной кишечной абсорбции L-T4, который принимается перорально. Считается, что уровень ТТГ в сыворотке является важнейшим маркером, который отражает эффекты тиреоидных гормонов на все органы и ткани. Причиной гипотиреоза может быть первично тиреоидная патология, включая тиреоидэктомию по поводу злокачественных и доброкачественных заболеваний, а также патология гипофиза. По данным третьего национального исследования здоровья и питания в США (NHANES III), гипотиреоз имеет место примерно у 4,6% популяции, при этом в 4,3% случаев он субклинический, а в 0,3% – манифестный [4]. Гипотиреоз чаще встречается у женщин и, как правило, связан с аутоиммунным тиреоидитом, терапией радиоактивным йодом по поводу тиреотоксикоза или тиреоидэктомией. В отдельных регионах причиной гипотиреоза может быть тяжелый йодный дефицит [5]. Гипотиреоз чаще встречается у представителей белой расы (5,1%) по сравнению с латиноамериканцами (4,1%) и афроамериканцами (1,7%) [6]. Кроме того, гипотиреоз более распространен среди пожилых людей [7]. Гипотиреоз может развиваться

не только после тиреоидэктомии, но и после лобэктомии, предпринимаемой по поводу узлового зоба, который в большинстве случаев является доброкачественным, хотя выявляемость высокодифференцированного рака ЩЖ продолжает увеличиваться [8, 9].

Лечение гипотиреоза подразумевает назначение L-T4. По имеющимся данным, у здоровых людей около 63-74% принятого внутрь L-T4 абсорбируется в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), по большей части в двенадцатиперстной кишке (около 20%), а также в верхнем (40%) и нижнем отделах тощей кишки (40%) [10-13]. Снижение абсорбции L-T4 (примерно на 48%) происходит у пациентов, госпитализированных по поводу тяжелых соматических заболеваний [14, 15]. Период полужизни L-T4 составляет около 7 дней, и его уровень в сыворотке стабилизируется после 4-6 недель терапии. Обычно заместительная доза L-T4 составляет около 1,6 мкг на килограмм веса в день [16], но она может значительно варьировать индивидуально. У лиц с ожирением потребность в L-T4 выше, чем у худых [17]. Доза L-T4 обычно подбирается исходя из уровня ТТГ сыворотки, а в отдельных клинических ситуациях может определяться уровень свободных Т4 и Т3. У большинства пациентов имеет место первичный гипотиреоз, при котором ТТГ может рассматриваться как критерий адекватности дозы L-T4. Вторичный гипотиреоз, являющийся результатом патологии гипофиза и/или гипоталамуса, встречается значительно реже. У этих пациентов оценка уровня ТТГ не информативна, и с этой целью используется сывороточный свободный

T4, который рекомендуется поддерживать на верхней границе нормы. Доза L-T4 в определенном смысле зависит от причины гипотиреоза. Целью лечения, как указывалось, является поддержание нормального уровня ТТГ. У пациентов, получавших лечение по поводу дифференцированного рака, в большинстве случаев целью лечения является поддержание сниженного уровня ТТГ, что является благоприятным в плане предотвращения рецидива и прогрессирования опухоли [18].

Доза L-T4 может индивидуально варьировать, но обычно составляет около 1,6 мкг на килограмм массы тела [16]. Уровень ТТГ обычно определяется через 4–6 недель после изменения дозы L-T4. У отдельных пациентов с сердечно-сосудисты-

ми заболеваниями (стенокардия, аритмии) лечение необходимо начинать с небольших доз L-T4 с постепенным повышением до необходимой. L-T4 необходимо принимать так, чтобы интервал до приема других препаратов составлял не менее двух часов.

Целью этого обзора является обсуждение факторов, влияющих на абсорбцию L-T4 в ЖКТ. Каждый из этих факторов может оказывать варьирующее влияние у отдельных пациентов в зависимости от его количества и интервала времени до назначения L-T4. Действие этих факторов не зависит от этиологии гипотиреоза. Прекрасный обзор на эту же тему был недавно опубликован Centanni и соавторами в *Hot Thyroidology* [19].

Гастроинтестинальная абсорбция йодтиронинов

Гастроинтестинальная абсорбция йодтиронинов была изучена [10, 11, 13] или при помощи определения T4 и T3 в сыворотке после их назначения пациентам с гипотиреозом, или в радиоизотопных исследованиях. Nays [10, 11] провела исследования с назначением ¹²⁵I перорально и ¹³¹I внутривенно. Такой подход позволил одновременно рассчитать клиренс и время полужизни перорально принятого препарата по сравнению с введенным внутривенно. Внутривенно введенный L-T4 «абсорбируется» полностью, поэтому абсорбция перорально принятого L-T4 может быть рассчитана, исходя из соотношения в крови двух разных изотопов. Эта методика позволила Nays показать, что 20% L-T4 абсорбируется в двенадцатиперстной кишке, 40% – в верхнем отделе тощей

кишки, а еще 40% – в нижнем отделе тощей и подвздошной кишки. Общая гастроинтестинальная абсорбция L-T4, по данным исследований, использовавших этот метод, составила 74% [10, 11], 63% [14] и 48% [15], а абсорбция трийодтиронина – 83% [15] и 95% [10, 11, 13]. Следует отметить, что результаты этих исследований значительно варьировали, например, между здоровыми людьми и пациентами с гипотиреозом. Так, Surks [15] в свое исследование включил пациента с застойной сердечной недостаточностью, абсорбция T3 у которого оказалась значительно сниженной. Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что абсорбция L-T4 у здоровых людей составляет около 60-70%, а для L-T3 – больше, вероятно, 80-90%.

Вещества, снижающие абсорбцию

Известно много лекарственных препаратов и агентов, которые снижают абсорбцию L-T4 в ЖКТ. Тем не менее, следует отметить, что исследования, изучавшие отдельные вещества, включали очень небольшое число пациентов, в связи с чем не вполне понятно, можно ли эти данные экстраполировать более широко.

Смолы желчных кислот

Влияние смол желчных кислот, таких как холестирамин и колестипол, изучалось при их совместном назначении с L-T4 [20-22]. Оценить процент снижения абсорбции L-T4 или последовательность развития этого эффекта у отдельных пациентов достаточно сложно. Кроме того, не известен интервал времени между приемом двух препаратов, который не окажет влияния на абсорбцию L-T4. Эти смолы могут не только связывать перорально назначенные йодтиронины, но могут снижать их абсорбцию путем влияния на энтерогепатическую циркуляцию. В связи с этим смолы желчных кислот могут назначаться в качестве вспомогательной терапии при эндогенном тиреотоксикозе, по-видимому, оказывая эффект путем подавления энтерогепатической циркуляции тиреоидных гормонов [23].

Кальций

Singh и соавт. [24] провели проспективное исследование, в которое вошли 20 пациентов с гипотиреозом, которым предлагалось принять 3600 мг кальция карбоната одновременно с L-T4. Уровень L-T4 через 3 месяца в среднем снижался на 8%, а уровень ТТГ повышался с 1,6 мЕд/л до 2,7 мЕд/л (69%). У 20% пациентов уровень ТТГ превысил референстный диапазон.

Neafsey и соавт. [25] провели двойное слепое плацебоконтролируемое исследование. Семь пациентов получали L-T4 в сочетании с 2 граммами карбоната кальция или плацебо. Абсорбция L-T4 составила 84% при его приеме вместе с плацебо и только 54% – вместе с кар-

бонатом кальция. Когда интервал между приемом L-T4 и кальция составил 4 часа, абсорбция L-T4 не снижалась.

Железа сульфат

Железа сульфат также подавляет абсорбцию L-T4 в ЖКТ [26]. У 14 пациентов средний уровень ТТГ повысился через 12 недель с 1,6 мЕд/л до 5,4 мЕд/л после того, как L-T4 ежедневно принимался одновременно с 300 мг железа сульфата [26].

Севеламер

Севеламер связывает фосфаты, находящиеся в пище, и используется для лечения пациентов с хронической почечной недостаточностью. John-Kalarickal [27] назначал севеламер в сочетании с большой дозой L-T4 (1 мг) лицам с эутиреозом, после чего определял уровень T4 в сыворотке. Было показано, что севеламер снижает абсорбцию L-T4 примерно на 50%. Остается неизвестным, относится ли это к пациентам с гипотиреозом, получающим L-T4.

Хрома пиколинат

Хрома пиколинат аналогичен по заряду иону железа. Он снижает абсорбцию L-T4 примерно на 20% [27].

Соевые белки

Вероятно, некоторые продукты питания снижают абсорбцию L-T4. С уверенностью можно сказать, что к ним относятся соевые белки, которые снижают желудочно-кишечную абсорбцию у пациентов с гипотиреозом. У пациентов, которым L-T4 назначался вместе с соей, значительно повышалась потребность в препарате. При приеме L-T4 и соевых белков через некоторый временной интервал этот эффект нивелировался [28].

Алюминия гидрохлорид

Влияние алюминия гидрохлорида на снижение абсорбции L-T4 изучалось у пяти пациен-

тов с гипотиреозом, которые продолжали получать подобранную дозу L-T4. У всех пяти пациентов при одновременном приеме L-T4 с гидрохлоридом алюминия произошло статистически значимое повышение уровня ТТГ [29].

Кофе (эспрессо)

Пожалуй, самые интересные данные, которые, вероятно, имеют наибольшую практическую ценность, были получены при изучении снижения гастроинтестинальной абсорбции L-T4 при его приеме вместе с кофе (эспрессо). Benavenga и соавт. [30] высказали предположение, что повышение уровня ТТГ у части пациентов с гипотиреозом обусловлено тем, что L-T4 запивается кофе. В организованном авторами исследовании было показано, что запивание L-T4 эспрессо снижает абсорбцию L-T4 примерно на 32% и замедляет ее примерно на 41 минуту; в контрольной группе L-T4 запивался водой. Остается неизвестным, относится этот эффект только к итальянскому эспрессо или ко всем видам кофе и эспрессо. Тем не менее, пока следует рекомендовать пациентам разграничить прием L-T4 и кофе как минимум на два часа. [На мой взгляд, совершенно нереальная рекомендация; большинство предпочтет увеличить дозу L-T4 и пить кофе за завтраком. (В.Ф)].

Желудочно-кишечные заболевания

Помимо перечисленных выше факторов описаны многие желудочно-кишечные заболевания, которые могут изменять абсорбцию L-T4. К этим факторам относится инфекция *H. pylori*, атрофический гастрит, целиакия (спру), жиардиаз (как и другие паразитарные заболевания), синдром короткой кишки, еюно-илеальная бипасс хирургия и другие хронические воспалительные заболевания кишечника [19]. Список желудочно-кишечных заболеваний, снижающих абсорбцию L-T4 достаточно большой, но требует уточнения в плане механизмов нарушения всасывания препарата. Наличие этих заболеваний следу-

Витамин С

Опубликована лишь одна работа, в которой показано, что одновременный прием витамина С и L-T4 повышает уровень абсорбции последнего. Licht и Antunez [31] показали, что назначение 1 грамма витамина С приводило к снижению уровня ТТГ у 11 пациентов на 68%. Необходимо выяснить, сохраняется ли этот эффект при приеме разных доз витамина С.

Желудочная кислотность

Для оптимальной абсорбции L-T4 необходима кислотность желудка. В связи с этим вещества, которые ее снижают, потенциально могут обуславливать снижение абсорбции L-T4 и повышение уровня ТТГ. Centanni [32] обследовал пациентов с многоузловым зобом, которые получали терапию L-T4. Они были поделены на следующие группы: у 53 пациентов был гастрит, связанный с *H. pylori*, у 60 был атрофический гастрит, а у 135 не было заболеваний желудка. В результате анализа выяснилось, что суточная потребность в L-T4 была на 22-34% выше у пациентов с патологией желудка. Аналогичным образом, выяснилось, что терапия омепразолом приводила к повышению уровня ТТГ с увеличением потребности в L-T4 на 37%.

ет учитывать при назначении заместительной терапии L-T4 отдельным пациентам.

Мне хотелось бы сделать акцент на целиакии. Это заболевание характеризуется неадекватным Т-клеточным ответом на глютен – белок, обнаруженный, к примеру, в пшенице и ячмене, ржи и овсе. Это заболевание встречается примерно у 1 из 150 белых американцев и примерно у 1 из 22 родственников первой линии пациента. Тяжелым осложнением нелеченой целиакии может быть развитие кишечной лимфомы. Считается, что соблюдение низкоглютеновой диеты снижает риск ее развития. У боль-

ных целиакией с повышенной частотой встречается герпетический дерматит, диабет 1 типа, аутоиммунная патология ЩЖ и аутоиммунный гепатит. Целиакия диагностируется клинически и подтверждается анализом уровня антител в сыворотке [33]. Эндомиозиальные антитела, относящиеся к IgA, имеют чувствительность и специфичность, соответственно, 95% и 97%. Также может использоваться определение IgA к тканевой транслугтаминазе, которые имеют меньшую чувствительность (85%) и специфичность (85%) [33]. Целиакия встречается часто, но

редко быстро диагностируется. Lagerqvist и соавторы [34] при обследовании 1892 человек, обнаружили эндомиозиальные антитела у 0,5% из них. У 10 пациентов (7 женщин и 3 мужчин) спру была подтверждена при биопсии. Распространенность целиакии у пациентов с аутоиммунными заболеваниями ЩЖ составляет 2% [35]. Интересно отметить, что серологические маркеры целиакии перестают определяться примерно через 6 месяцев после начала безглютеновой диеты. Уровень же антител к ЩЖ остается неизменным.

Биоэквивалентность

Большой интерес вызывает проблема биоэквивалентности препаратов L-T4 [36-41]. Недавние исследования, клинические рекомендации и консенсусы сделали вывод о том, что умеренно повышенный ТТГ (субклинический гипотиреоз) может иметь определенные неблагоприятные последствия [42], и такое повышение ТТГ может происходить при смене препаратов L-T4, если она не сопровождается мониторингом функции ЩЖ. Теоретически отсутствие биоэквивалентности препаратов L-T4 может быть отчасти связано с кишечной абсорбцией L-T4. То есть, именно различия в кишечной абсорбции разных коммерческих

препаратов L-T4 могут обуславливать разный уровень тиреоидных гормонов и ТТГ на фоне их приема. На кишечную абсорбцию, в свою очередь, может влиять стабильность таблетки, использованный наполнитель и проч. Было показано, что даже минимальное изменение дозы L-T4, которое может быть обусловлено сменой лекарственного препарата L-T4, может вызывать существенное изменение уровня ТТГ. В связи с этим, если такая смена по той или иной причине происходит, через 4-6 недель после нее рекомендуется определить уровень ТТГ.

Сопутствующие заболевания

При оценке потребности в L-T4 и определении целевого уровня ТТГ следует исходить из конкретного пациента. Например, пожилой возраст, наличие ИБС являются основанием для начала терапии L-T4 с относительно небольшой дозы с ее постепенным повышением

под контролем клинической симптоматики [43]. У пожилых людей в возрасте старше 85 лет целевой уровень ТТГ может быть несколько выше, что следует учитывать при подборе дозы L-T4 [44, 45].

Заключение

На желудочно-кишечную абсорбцию L-T4 могут влиять многочисленные вещества, а также состояние и заболевания пациента. Все это

необходимо иметь в виду при назначении пациенту L-T4, особенно в ситуациях, когда уровень ТТГ неадекватен назначаемой дозе L-T4.

Литература

- Burman KD. Is long-term levothyroxine therapy safe? *Arch Intern Med* 1990; 150:2010-2013.
- Wartofsky L. Levothyroxine therapy for hypothyroidism: should we abandon conservative dosage titration? *Arch Intern Med* 2005; 165:1683-1684.
- Spencer CA, Takeuchi M, Kazarosyan M. Current status and performance goals for serum thyrotropin (TSH) assays. *Clin Chem* 1996; 42:140-145.
- Hollowell JG, Jr., Garbe PL, Miller DT. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child [letter; comment]. *N Engl J Med* 1999; 341:2016-2017.
- Hollowell JG, Staehling NW, Hannon WH et al. Iodine nutrition in the United States. Trends and public health implications: iodine excretion data from National Health and Nutrition Examination Surveys I and III (1971-1974 and 1988-1994). *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:3401-3408.
- Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:489-499.
- Sawin C, Castelli WP, Hershman JM et al. The aging thyroid. Thyroid deficiency in the Framingham Study. *Arch Intern Med* 1985; 145:1386-1388.
- Gharib H, Papini E. Thyroid nodules: clinical importance, assessment, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:707-735, vi.
- Davies L, Welch HG. Increasing incidence of thyroid cancer in the United States, 1973-2002. *JAMA* 2006; 295:2164-2167.
- Hays MT. Absorption of oral thyroxine in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1968; 28:749-756.
- Hays MT. Localization of human thyroxine absorption. *Thyroid* 1991; 1:241-248.
- Hays MT, Nielsen KR. Human thyroxine absorption: age effects and methodological analyses. *Thyroid* 1994; 4:55-64.
- Read DG, Hays MT, Hershman JM. Absorption of oral thyroxine in hypothyroid and normal man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970; 30:798-799.
- Oddie TH, Fisher DA, Epperson D. Effect of exogenous thyroxine on thyroid accumulation and secretion in euthyroid subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1965; 25:1196-1206.
- Surks MI, Schadlow AR, Stock JM, Oppenheimer JH. Determination of iodothyronine absorption and conversion of L-thyroxine (T4) to L-triiodothyronine (T3) using turnover rate techniques. *J Clin Invest* 1973; 52:805-811.
- Hennessey JV, Evalul JE, Tseng YC, et al. L-thyroxine dosage: a reevaluation of therapy with contemporary preparations. *Ann Intern Med* 1986; 105:11-15.
- Santini F, Pinchera A, Marsili A et al. Lean body mass is a major determinant of levothyroxine dosage in the treatment of thyroid diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:124-127.
- Jonklaas J, Sarlis NJ, Litofsky D et al. Outcomes of patients with differentiated thyroid carcinoma following initial therapy. *Thyroid* 2006; 16:1229-1242.
- Centanni M, Santaguida M, Gargano L. Malabsorption of T4: New insights on oral levothyroxine treatment. *Hot Thyroidology* 2007; June No.2 (www.hotthyroidology.com).
- Harmon SM, Seifert CF. Levothyroxinecholestyramine interaction reemphasized. *Ann Intern Med* 1991; 115:658-659.
- Rosenberg R. Malabsorption of thyroid hormone with cholestyramine administration. *Conn Med* 1994; 58:109.
- Northcutt RC, Stiel JN, Hollifield JW, Stant EG, Jr. The influence of cholestyramine on thyroxine absorption. *JAMA* 1969; 208:1857-1861.

23. Solomon BL et al. Adjunctive cholestyramine therapy for thyrotoxicosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38:39-43.
24. Singh N, Singh PN, Hershman JM. Effect of calcium carbonate on the absorption of levothyroxine. *JAMA* 2000; 283:2822-2825.
25. Neafsey PJ. Levothyroxine and calcium interaction: timing is everything. *Home Healthc Nurse* 2004; 22:338-339.
26. Campbell NR, Hasinoff BB, Stalts H et al. Ferrous sulfate reduces thyroxine efficacy in patients with hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1992; 117:1010-1013.
27. John-Kalarickal J, Pearlman G, Carlson HE. New medications which decrease levothyroxine absorption. *Thyroid* 2007; 17:763-765.
28. Bell DS, Ovalle F. Use of soy protein supplement and resultant need for increased dose of levothyroxine. *Endocr Pract* 2001; 7:193-194.
29. Liel Y, Sperber AD, Shany S. Nonspecific intestinal adsorption of levothyroxine by aluminum hydroxide. *Am J Med* 1994; 97:363-365.
30. Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid* 2008; 18:293-301.
31. Licht S, Antunez P. Difficulties in the absorption of levothyroxine: improvement using vitamin C. *Thyroid* 2008; 18(suppl.1):S-79 (Abstract 208).
32. Centanni M, Gargano L, Canettieri G et al. Thyroxine in goiter, *Helicobacter pylori* infection, and chronic gastritis. *N Engl J Med* 2006; 354:1787-1795.
33. Tonutti E, Visentini D, Bizzaro N et al. The role of antitissue transglutaminase assay for the diagnosis and monitoring of coeliac disease: a French-Italian multicentre study. *J Clin Pathol* 2003; 56:389-393.
34. Lagerqvist C, Ivarsson A, Juto P et al. Screening for adult coeliac disease - which serological marker(s) to use? *J Intern Med* 2001; 250:241-248.
35. Mainardi E, Montanelli A, Dotti M et al. Thyroid-related autoantibodies and celiac disease: a role for a glutenfree diet? *J Clin Gastroenterol* 2002; 35:245-248.
36. Eisenberg M, Distefano JJ. TSH-based protocol, tablet instability, and absorption effects on L-T4 bioequivalence. *Thyroid* 2009; 19:103-110.
37. Eisenberg M, Samuels M, DiStefano JJ. L-T4 bioequivalence and hormone replacement studies via feedback control simulations. *Thyroid* 2006; 16:1279-1292.
38. Blakesley V, Awni W, Locke C et al. Are bioequivalence studies of levothyroxine sodium formulations in euthyroid volunteers reliable? *Thyroid* 2004; 14:191-200.
39. Burman K, Hennessey J, McDermott M et al. The FDA revises requirements for levothyroxine products. *Thyroid* 2008; 18:487-490.
40. Garber JR, Hennessey JV. Generic levothyroxine: What is all the fuss about? *Endocr Pract* 2005; 11:205-207.
41. Hennessey JV. Levothyroxine dosage and the limitations of current bioequivalence standards. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2:474-475.
42. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH et al. Subclinical thyroid disease: scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA* 2004; 291:228-238.
43. Sawin CT, Geller A, Wolf PA et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. *N Engl J Med* 1994; 331:1249-1252.
44. Atzmon G, Barzilai N, Hollowell JG et al. Extreme longevity is associated with increased serum thyrotropin. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1251-1254.
45. Gussekloo J, van Exel E, de Craen AJ et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. *JAMA* 2004; 292:2591-2599.

Предыдущие номера журнала *Thyroid International*, переведенные на русский язык:

- N 4 – 2009** Йододефицитные заболевания: скрытая пандемия (Ферейдан Азизи)
- N 3 – 2009** Материалы 79-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 2 – 2009** Эпидемиология нарушений функции щитовидной железы: гипо- и гипертиреоз (Марк Вандерпамп)
- N 1 – 2009** Материалы 33-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 4 – 2008** Аутоиммунная патология щитовидной железы и бесплодие у женщин (Крис Поп, Даниэль Глино, Бриджит Велкеньер)
- N 3 – 2008** Новый референсный интервал для ТТГ? (Георг Брабант)
- N 2 – 2008** Материалы 78-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2008** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 4 – 2007** Близнецовые исследования в изучении заболеваний щитовидной железы (Пиа Сков Хансен, Томас Хайберг Брикс, Ласло Хегедюс)
- N 3 – 2007** Клинические аспекты заболеваний щитовидной железы у лиц пожилого возраста (В.В. Фадеев)
- N 2 – 2007** Материалы 31-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2007** История ТироМобила (Деланж Ф., Истман С., Хосталек У., Бутц З., Смит П.)
- N 3 – 2006** Тиреоидная пероксидаза – фермент и антиген (Барбара Чарнока)
- N 2 – 2006** Генетика доброкачественных и злокачественных опухолей щитовидной железы (Дагмар Фюрер)
- N 1 – 2006** Материалы 13-го Международного тиреоидологического конгресса
- N 4 – 2005** Современные концепции диагностики и лечения эндокринной офтальмопатии (Герасимос Крассас, Вильмар Вирсинга)
- N 3 – 2005** Клинические проявления мутаций рецептора ТТГ: патология рецептора ТТГ (Дэвид Калебино, Лука Перзани, Паоло Бэк-Пэкос)
- N 2 – 2005** Транзиторная гипотироксинемия и развитие головного мозга у недоношенных новорожденных (Роберт Хьюм, Фиона Уильямс, Тео Виссер)
- N 1 – 2005** Сопутствующая аутоиммунная патология при заболеваниях щитовидной железы (Энтони Уитман)
- N 5 – 2004** Послеродовый тиреоидит (Кувера Е. Премавардана, Джон Лазарус)
- N 4 – 2004** Материалы 29-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 3 – 2004** Аутоиммунный тиреоидит и беременность (Алекс Ф. Мулер и Ари Бергхаут)
- N 2 – 2004** Материалы 75-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 1 – 2004** Щитовидная железа и липиды: современные представления (Леонидас Дунтас)
- N 5 – 2003** Использование рекомбинантного человеческого ТТГ при заболеваниях щитовидной железы (Сара Толаней и Пол Ладенсон)
- N 4 – 2003** Современные принципы оценки уровня тиреоглобулина при наблюдении пациентов с высокодифференцированным раком щитовидной железы (Кэррол Энн Спенсер)
- N 3 – 2003** Исследование антител к щитовидной железе в клинической практике (Альдо Пинкера, Михель Мариньо, Эмилио Фиорэ)
- N 2 – 2003** Этиология, диагностика и лечение болезни Грейвса (Энтони Уитман)
- N 1 – 2003** Материалы 74-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6 – 2002** Материалы 28-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации
- N 5 – 2002** Йодный дефицит в Европе – состояние проблемы на 2002 год (Франсуа Деланж)
- N 4 – 2002** Исследование щитовидной железы в ядерной медицине (Дик Квеккебум, Эрик Креннинг)
- N 3 – 2002** Врожденный гипотиреоз (Дельберт Фишер)
- N 2 – 2002** Тонкоигольная аспирационная биопсия щитовидной железы (Антонино Бельфиоре)
- N 1 – 2002** Материалы 73-го ежегодного съезда Американской Тиреоидологической Ассоциации
- N 6 – 2001** Материалы 27-го ежегодного съезда Европейской Тиреоидологической Ассоциации в Варшаве
- N 5 – 2001** Субклинический тиреотоксикоз (Э. Пирс, Л. Бравеман)
- N 4 – 2001** Терапия препаратами тиреоидных гормонов. Как и когда? (А.Д. Тофт)
- N 3 – 2001** Резистентность к тиреоидным гормонам (О. Баккер, В.М. Версинга)
- N 1/2–2001** Материалы 12-го Международного тиреоидологического конгресса 22–27 октября, Киото (Япония)
- N 5 – 2000** Чрескожные инъекции этанола в лечении заболеваний щитовидной железы (Энио Мартино, Фаусто Богацци, Альдо Пинкера)
- N 4 – 2000** Наследственные формы рака щитовидной железы (Мартин Шлумбергер)
- N 3 – 2000** Многоузловой зоб (Петер Лаурберг)
- N 2 – 2000** Влияние лекарственных препаратов на функцию щитовидной железы (Джан Р. Стокигт)

Полнотекстовые варианты предыдущих выпусков *"Thyroid International"* на английском языке Вы можете найти в интернете: <http://www.thyrolink.com>

Полный текст русских переводов *"Thyroid International"*, а также другую информацию по тиреоидологии Вы можете найти в интернете на сервере ТИРОНЕТ: www.thyronet.ru

ЭУТИРОКС®

левотироксин

Просто дозировать, легко компенсировать



Гибкий подбор дозировки – залог успеха терапии

25 мкг • 50 мкг • 75 мкг • 100 мкг • 125 мкг • 150 мкг



ЭУТИРОКС®

- Точность подбора дозы
- Индивидуальный подход к лечению
- Высокая биодоступность
- Отличная переносимость
- Удобство для врача и пациентов

NYCOMED

ООО «Никомед
Дистрибушн Сентэ»:
119048, Москва,
ул. Усачева, 33, стр. 4,
тел.: (495) 933 5511,
факс: (495) 502 1625,
www.thyronet.ru,
www.nycomed.ru.