

Т. Б. Моргунова, В. В. Фадеев

ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ ГИПОТИРЕОЗА ПРЕПАРАТАМИ ТИРЕОИДНЫХ ГОРМОНОВ — ОДИН ГОРМОН ИЛИ ДВА?

Кафедра эндокринологии (зав. — акад. РАН И. И. Дедов) ММА им. И. М. Сеченова

1. История заместительной терапии гипотиреоза

По данным разных авторов, распространенность первичного манифестного гипотиреоза в популяции варьирует от 0,2 до 2,0% [1, 6]. В группе женщин старшего возраста, по некоторым данным, она достигает 10% и более, в связи с чем гипотиреоз справедливо считается одним из самых распространенных эндокринных заболеваний. При всех формах манифестного гипотиреоза показана заместительная терапия препаратами тиреоидными гормонами.

До середины XX века лечение гипотиреоза подразумевало назначение пациентам экстрактов щитовидной железы животных, содержащих тироксин (T_4) и трийодтиронин (T_3) [19]. Эти препараты, в которых практически невозможно было точно дозировать содержание тиреоидных гормонов, не могли в достаточной мере обеспечить стойкий эутиреоз, а само их назначение сопровождалось существенными трудностями. Синтетические препараты левотироксина ($L-T_4$) стали применяться с 1958 г., а левотрийодтиронина ($L-T_3$) — с 1956 г.

Исходя из представления о том, что щитовидная железа продуцирует 2 гормона — T_4 и T_3 — длительное время считалось, что для лечения гипотиреоза предпочтительнее использование комбинации $L-T_3$ и $L-T_4$, чем монотерапия одним из этих препаратов [19]. Работами 70-х годов было показано, что большая часть циркулирующего в крови T_3 (около 80%) синтезируется не в самой щитовидной железе, а образуется за счет дейодирования T_4 в периферических тканях [2, 31]. Эти данные позволили рассматривать T_4 в качестве прогормона T_3 , обладающего большим сродством к рецепторам тиреоидных гормонов, чем T_4 [18]. Кроме того, было показано, что препараты $L-T_3$ имеют не вполне благоприятную фармакокинетику: он быстро и практически полностью абсорбируется, плазменный уровень T_3 достигает пика через 2—4 ч, а через 6—8 ч он уже оказывается значительно сниженным; период полужизни $L-T_3$ составляет около 1 сут. Таким образом, после приема $L-T_3$ его уровень на короткий период достигает пикового нефизиологического уровня, после чего быстро метаболизируется [33].

Эти данные привели к формированию господствующей до настоящего времени концепции заместительной терапии гипотиреоза, которая подразумевает монотерапию L-T₄. Тем не менее здесь следует заметить, что в то время было проведено лишь небольшое число исследований, которые сравнивали монотерапию L-T₄ и комбинированную терапию L-T₄ и L-T₃, при этом методологический уровень последних далек от современных требований.

Параллельно фундаментальным работам, которые исследовали метаболизм тиреоидных гормонов, интенсивно развивалась лабораторная диагностика заболеваний щитовидной железы, которая во многом предопределила развитие современных представлений о заместительных дозах препаратов тиреоидных гормонов. Так, при наличии методов определения уровня тиреотропного гормона (ТГГ), которые имели низкую функциональную чувствительность в нижнем диапазоне показателей (не могли отличить сниженный уровень ТГГ от значений, соответствующих нижней границе нормы), в 60-е годы рекомендуемая заместительная доза L-T₄ при гипотиреозе составляла 200—400 мкг/сут, что сопровождалось значительным повышением уровня T₄ в сыворотке [34].

В 70-х годах было проведено 2 исследования, продемонстрировавших эффективность заместительной терапии L-T₄ в гораздо меньших дозах — 100—150 мкг/сут [4, 30]. В одном из них для заместительной терапии гипотиреоза L-T₄ рекомендовалось назначать в средней дозе 127 мкг/сут [4], в другом — 169 мкг/сут [30]. Однако при исследовании доступными в то время методами уровень ТТГ на фоне предложенной терапии оставался неопределяемым.

Ситуация изменилась в 80-х годах с появлением высокочувствительных методов определения уровня ТТГ. Стало очевидным, что дозы L-T₄, приводящие к подавлению ТТГ, но без повышения уровней Т₄ и Т₃ в крови, сопровождались сходными, но менее выраженными изменениями в печени, сердце, почках и костях, как при тиреотоксикозе [7]. Таким образом, к началу 80-х годов были выдвинуты принципы заместительной терапии гипотиреоза, которые широко используются по настоящее время.

1. Щитовидная железа преимущественно синтезирует T_4 , а T_3 образуется из него в периферических тканях, в связи с чем оптимальным вариантом терапии является назначение только T_4 .

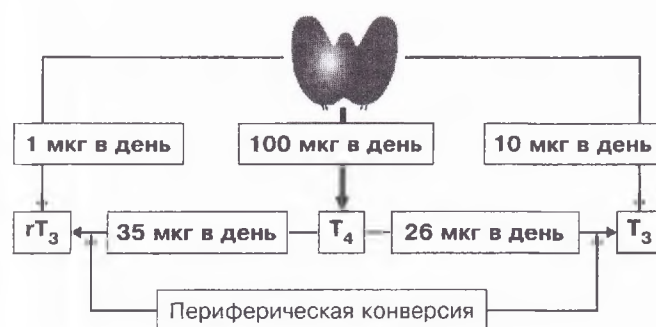
2. Заместительная доза T_4 составляет около 1,6 мкг L- T_4 на 1 кг фактической массы пациента.

3. Уровень ТТГ, определяемый методами с высокой функциональной чувствительностью, является основным показателем, позволяющим оценить адекватность заместительной терапии гипотиреоза.

4. Сниженный и подавленный уровень ТТГ расценивается на фоне лечения как субклинический тиреотоксикоз, который несет риск таких осложнений, как остеопения и миокардиодистрофия, а повышенный уровень ТТГ — как субклинический гипотиреоз, сопровождающийся атерогенными изменениями липидного обмена.

II. Обмен тиреоидных гормонов

У здорового человека продукция T_4 щитовидной железой составляет около 100 мкг/сут (см. рисунок), продукция T_3 — 30 мкг/сут, из них 20% секретируется щитовидной железой и 80% образуется путем дейодирования T_4 на периферии [3, 37]. Существует 2 типа дейодиназ, обеспечивающих конверсию T_4 в T_3 за счет монодейодирования наружного тирозильного кольца T_4 [25]. Дейодиназы типа 1 (D1) содержатся в основном в периферических тканях (печени, почках, щитовидной железе), а дейодиназы типа 2 (D2) — преимущественно в гипоталамусе, центральной нервной системе (ЦНС), а также в костях скелета и миокарде [38]. В норме дейодирование T_4 осуществляется преимущественно в печени и почках с участием D1. Многие ткани организма зависят от уровня T_3 в плазме, но в ЦНС наличие D2 обеспечивает поступление T_3 за счет местного дейодирования из T_4 независимо от уровня T_3 в крови. При гипотиреозе активность D1 подавляется, а D2 — повышается и как следствие в ЦНС больше количество T_4 переходит в T_3 . В щитовидной железе D1 и D2 за счет интратиреоидной конверсии T_4 в T_3 обеспечивают в условиях гипотиреоза поддержание высокого отношения T_3 к T_4 . Известно, что тиреоидные гормоны подавляют активность D2 и повышают D1, поэтому при гипотиреозе основная доля T_3 сыроворотки крови обеспечивается за счет актив-



Продукция гормонов щитовидной железы.

ности D2. Следовательно, при сниженном уровне T_4 в сыворотке крови, в гипофизе большее количество T_4 будет переходить в T_3 , чем в периферических тканях [25]. Таким образом, экзогенный T_4 эффективно снижает уровень ТТГ, во-первых, за счет конверсии в T_3 , во-вторых, он является прогормоном T_3 в тканях гипофиза и ЦНС [38].

Эти предположения были подтверждены в опытах на животных [28]. Крысам вводили T_4 и T_3 , меченные разными изотопами, а затем в препаратах разных тканей оценивали долю ядерных рецепторов T_3 , связанных с T_3 . В гипофизе 78% рецепторов оказались связанными с гормоном, и около половины всего T_3 было образовано путем конверсии из T_4 . В печени и почках в связанном виде находилось только около половины ядерных рецепторов T_3 , и менее чем в 20% из них T_3 был конвертирован из T_4 [28].

III. Оценка адекватности различных вариантов заместительной терапии гипотиреоза

В настоящее время критерием адекватности заместительной терапии гипотиреоза считается нормальный уровень ТТГ, определенный методом с высокой чувствительностью [9, 26]. Наряду с господствующим мнением о том, что уровень ТТГ является надежным маркером адекватности заместительной терапии, были опубликованы работы, исследующие уровень периферических тиреоидных гормонов на фоне различных вариантов заместительной терапии гипотиреоза.

В начале 80-х годов ряд авторов высказывали мнение о том, что подавление уровня ТТГ на фоне терапии L- T_4 обусловлено влиянием T_3 , конвертированного из T_4 в тиротрофах, поэтому уровень ТТГ не может служить достаточным критерием для оценки адекватности терапии первичного гипотиреоза, вместе с ним целесообразно определять уровень T_3 сыворотки. Кроме того, существовало мнение о том, что достижение эутиреоза в периферических тканях возможно только при повышенном уровне T_4 сыворотки, который обеспечит достаточную конверсию в T_3 [17, 20]. Таким образом, критериями достижения эутиреоза служили нормальный уровень T_3 сыворотки и нормальный ответ ТТГ на стимуляцию ТРГ, а определять уровень T_4 сыворотки считалось нецелесообразным.

В ряде проведенных работ было показано, что на фоне монотерапии L- T_4 при нормальных условиях ТТГ и T_3 сыворотки отмечается повышение уровня T_4 [5, 25, 27]. Соответственно нормальные уровни T_4 и ТТГ сыворотки сопровождаются более низкими значениями T_3 , чем у здоровых лиц [39]. Следовательно, отношение T_4 к T_3 значительно выше у больных гипотиреозом на фоне монотерапии L- T_4 , чем у здоровых. По мнению К. Woeber, более высокое отношение T_4 к T_3 обусловлено подавлением остаточной секреции T_3 щитовидной железой и низким уровнем конверсии T_4 в T_3 на периферии на фоне экзогенного L- T_4 . В проведенных ранее исследованиях уже было показано, что заместительная терапия гипотиреоза L- T_4 сопровождается увеличением отношения T_4 к T_3 в крови [20, 24, 30], и этот показатель возрастает с увеличением дозы L- T_4 .

По мнению К. Woeber, более высокий уровень T_4 и более низкий — T_3 на фоне заместительной терапии L- T_4 при сравнении со здоровыми обусловлены тем, что секреция ТТГ регулируется преимущественно T_4 сыворотки. Поэтому на фоне монотерапии L- T_4 при нормальном уровне ТТГ уровень T_3 в крови может быть низким. По данным К. Woeber, из 35 пациентов, получавших заместительную терапию L- T_4 , у 4 уровень T_3 был сниженным, а у 3 — на нижней границе нормы [39]. Также по данным R. Vignevicius и соавт., у пациентов на фоне монотерапии L- T_4 , уровень общего T_3 был близок к нижней границе нормы [3]. Означают ли эти данные, что для терапии гипотиреоза целесообразно использование комбинации L- T_4 и L- T_3 или что гипертироксинемия на фоне монотерапии L- T_4 обеспечивает нормальный уровень T_3 в клетках? По мнению К. Woeber, на этот вопрос можно ответить только методом непосредственного определения уровня T_3 в тканях [39].

Такие исследования проводили на животных. Было показано, что у крыс после тиреоидэктомии монотерапия T_4 не позволяет достичь нормального уровня тиреоидных гормонов в крови и в тканях. Для достижения нормальной концентрации T_3 в тканях требовалось назначение или более высоких доз L- T_4 , что сопровождалось подавлением продукции ТТГ, или комбинации T_4

и T_3 , что позволяло нормализовать уровни T_3 , T_4 и ТТГ в сыворотке, а также T_4 и T_3 в периферических тканях. Если такая закономерность справедлива для человека, то назначение комбинации T_3 и T_4 при гипотиреозе может быть более физиологичным, чем монотерапия T_4 [35].

IV. Клинические исследования

В последние годы наряду с большим числом работ, посвященных проблеме субклинического гипотиреоза, появились первые исследования, которые на современном методологическом уровне поднимают проблему, активно обсуждавшуюся в 70-е годы — каково место препаратов L- T_3 в заместительной терапии гипотиреоза и имеет ли монотерапия L- T_4 преимущества перед комбинированным лечением.

За последние несколько лет в литературе появились публикации, в которых авторы, ссылаясь на собственный клинический опыт лечения больных с гипотиреозом, высказываются в пользу комбинированной терапии L- T_3 и L- T_4 . Например, по данным E. Mazzeferri, некоторые больные, принимая в течение нескольких десятков лет препараты экстрактов щитовидной железы животных (содержащих T_3 и T_4), отмечали ухудшение самочувствия при переходе на монотерапию T_4 [15]. Кроме того, у ряда больных на фоне адекватной заместительной терапии L- T_4 сохраняются неспецифические симптомы (утомляемость, слабость, снижение работоспособности).

Кроме того, по мнению A. Toft и соавт., еще одним свидетельством недостаточной эффективности монотерапии T_4 служит прибавка в массе тела. S. Tigas и A. Toft и соавт. провели исследование, в котором оценивали динамику массы тела у больных, леченных по поводу тиреотоксикоза и рака щитовидной железы. Авторы отметили, что у больных, леченных по поводу тиреотоксикоза и в дальнейшем получавших L- T_4 в качестве заместительной терапии (уровень ТТГ был в пределах нормы), прибавка массы была более выраженной, чем в группе пациентов с эутиреоидным статусом после проведенной терапии (с сохраненной эндогенной секрецией T_4 и T_3). Однако в группе больных, получавших супрессивную терапию T_4 , прибавки массы не было. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что прибавка массы тела на фоне заместительной монотерапии L- T_4 может свидетельствовать о ее неадекватности [32].

Попытки сравнения эффективности двух видов лечения — монотерапии и комбинированной терапии тиреоидными гормонами — предпринимали с 70-х годов. Так, в 1970 г. R. Smith и соавт. опубликовали результаты проведенного двойного слепого перекрестного исследования. В это исследование вошли 99 пациентов с первичным гипотиреозом (развившимся после резекции щитовидной железы или после терапии радиоактивным йодом), ранее получавших заместительную терапию L- T_4 в дозе 200—300 мкг/сут. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы и получали в течение 2 мес L- T_4 (в дозе 200 или 300 мкг) или L- T_3 и L- T_4 (2 или 3 таблетки соответственно; содержание в каждой таблетке L- T_3 — 20 мкг, L- T_4 — 80 мкг). Через 2 мес больным была произведена смена препарата: пациенты 1-й группы получали L- T_3 и L- T_4 , 2-й — L- T_4 . Среди 87 больных, окончивших исследование, 42 (48%) не отдали предпочтение какому-либо из видов терапии, 29 (33%) отдали предпочтение монотерапии L- T_4 и 16 (18%) — комбинации L- T_3 и L- T_4 . На фоне применения комбинации L- T_3 и L- T_4 в течение 2 мес была отмечена более высокая частота побочных эффектов (сердцебиение, нервозность, чувство нехватки воздуха и др.), чем при монотерапии L- T_4 . На основании полученных результатов был сделан вывод о лучшей переносимости монотерапии L- T_4 по сравнению с комбинацией L- T_3 и L- T_4 , а также о том, что L- T_4 эффективен в качестве монотерапии и предпочтительнее из-за более продолжительного периода полувыведения [29]. Однако следует отметить, что в этом исследовании назначали достаточно большие дозы тиреоидных гормонов, в частности T_3 (40—60 мкг/сут), что могло служить причиной высокой частоты побочных эффектов при приеме комбинации L- T_3 и L- T_4 . Кроме того, обращает на себя внимание низкая комплаентность пациентов: по данным авторов, в течение 4 мес точно выполняли рекомендации только 27% пациентов; среди остальных 73% больных 56% принимали меньшее количество препаратов и 17% — большее [29].

В 1980 г. M. Inada и соавт. опубликовали результаты работы по назначению комбинированной терапии пациентам с гипотиреозом. В этой работе небольшой группе больных (10 человек),

получающих L-T₄ в дозе 100 мкг, был добавлен L-T₃ в дозе 50 мкг/сут. Исходно у пациентов уровни T₃ и T₄ сыворотки были в пределах нормы, ТТГ был в пределах нормы у 7 больных, а у 3 больных — повышен. Через 4 нед применения комбинированной терапии у всех пациентов уровень T₄ снизился, но был в пределах нормальных значений, уровень T₃ возрос, а уровень ТТГ оставался в пределах нормы у 7 пациентов, а у больных с исходно повышенным ТТГ через 4 нед терапии показатель нормализовался. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что для заместительной терапии гипотиреоза целесообразнее использование комбинированной терапии L-T₃ и L-T₄, чем монотерапии L-T₄ [11]. Серьезными недостатками этой работы были слишком маленькая группа больных и короткий период наблюдения.

Достаточно скромная работа, посвященная этой проблеме, которая тем не менее произвела значительный резонанс, была выполнена в 1999 г. R. Bunevičius и соавт. [3]. В своем исследовании авторы также сравнивали эффективность монотерапии L-T₄ и комбинированной терапии L-T₃ и L-T₄ у больных с первичным гипотиреозом. В исследовании приняли участие 33 пациента с первичным гипотиреозом, развившимся как исход хронического аутоиммунного тиреоидита (16 больных) или после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы (17 пациентов). Все пациенты до включения в исследования получали заместительную или супрессивную терапию L-T₄. Больные были рандомизированы на 2 группы: пациенты 1-й группы получали в течение 5 нед L-T₄, а далее в течение 5 нед — комбинацию L-T₃ и L-T₄ (при смене вида терапии на комбинированную дозу L-T₄ уменьшали на 50 мкг и добавляли 12,5 мкг L-T₃); пациенты 2-й группы вначале принимали L-T₃ и L-T₄, а впоследствии — L-T₄. Исследование пациентов проводили через каждые 5 нед. Результаты исследования показали, что уровни общего и свободного T₄ были ниже, а уровень общего T₃ — выше при применении комбинации L-T₃ и L-T₄, чем при монотерапии L-T₄, а уровни ТТГ — одинаковыми. Уровни холестерина и триглицеридов у пациентов обеих групп были сходными, а уровень глобулина, связывающего половые гормоны, был достоверно выше на фоне комбинированной терапии. Авторы отмечают, что на фоне комбинированной терапии у пациентов частота пульса в покое была несколько выше, но показатели АД и результаты нейрофизиологических тестов были сходны при обоих видах лечения. Для оценки когнитивных функций и настроения было выполнено 17 тестов или шкал. Из проведенных 17 тестов или шкал в 16 результаты у пациентов обеих групп были в пределах нормы. Однако в 6 из 16 тестов результаты были лучше или пациенты отмечали лучшее настроение на фоне комбинированной терапии L-T₃ и L-T₄, чем при монотерапии L-T₄. Эти результаты были подтверждены данными визуально-аналоговых шкал. Ни в одном из проведенных тестов не отмечено лучших результатов при монотерапии L-T₄ по сравнению с комбинированной терапией L-T₃ и L-T₄. По мнению авторов, эти данные свидетельствуют об улучшении качества жизни многих пациентов. По результатам проведенного исследования авторы сделали следующие выводы: у пациентов с гипотиреозом применение комбинированной терапии L-T₃ и L-T₄ приводит к улучшению психологических и нейрофизиологических показателей, при назначении комбинированной терапии L-T₃ и L-T₄ качество жизни больных лучше, чем при монотерапии L-T₄ [3]. Среди недостатков проведенного R. Bunevičius и соавт. исследования можно выделить, во-первых, непродолжительный период терапии (5 нед), что достаточно лишь для достижения равновесного состояния при смене дозы препарата [35], но недостаточно для достоверной оценки динамики показателей липидного спектра; во-вторых, отсутствие адекватной оценки функционального состояния сердечно-сосудистой системы, что позволило бы выявить возможные изменения сердечного ритма при смене терапии; в-третьих, небольшое количество пациентов [35].

По мнению многих авторов, для окончательного решения вопроса о целесообразности терапии комбинацией L-T₃ и L-T₄ необходимо проведение дальнейших исследований, которые позволили бы точнее определить не только преимущества, но и недостатки комбинированной терапии при сравнении с монотерапией T₄ [15, 34, 35].

V. Применение T₃ в психиатрии

Еще одним аспектом применения тиреоидных гормонов является их эффективность у больных с депрессией. Впервые сведения о взаимосвязи гипотиреоза и депрессии появились более

100 лет назад — в 1888 г. [18]. По современным представлениям, депрессия часто встречается у больных с манифестным гипотиреозом [14, 36]. Примерно у 40% больных с манифестным гипотиреозом (чаще у женщин) отмечаются клинические проявления депрессии [8, 21], нередко сопровождающиеся психомоторной заторможенностью и умеренным снижением когнитивных функций [23]. Кроме того, депрессия может быть первым проявлением субклинического гипотиреоза [23]. По данным R. Howland и соавт., примерно у 50% больных с рефрактерной депрессией был выявлен субклинический гипотиреоз [10]. Тяжелая депрессия при субклиническом гипотиреозе отличается от депрессии в отсутствие гипотиреоза наличием панических атак и плохим ответом на проводимую терапию антидепрессантами [13].

Назначение тиреоидных гормонов повышает эффективность антидепрессантов. Впервые это описали A. Prange и соавт. в 1969 г. [22]. По данным I. Jackson и соавт., терапия трициклическими антидепрессантами неэффективна у 25% больных с униполярной депрессией [12]. Особый интерес вызывает способность небольших доз L-T₃ потенцировать действие трициклических антидепрессантов. Так, по данным C. Nemeroff и соавт., примерно у 25% больных с рефрактерной депрессией добавление L-T₃ к терапии антидепрессантами повышало эффективность лечения [16]. Однако у больных без гипотиреоза (субклинического или манифестного) монотерапия депрессии тиреоидными гормонами вряд ли будет эффективной [23].

Как отмечалось ранее, T₃ является активным тиреоидным гормоном в головном мозге, где содержится большое количество рецепторов к T₃. Контроль конверсии T₄ в T₃ в головном мозге обеспечивает D2. Предполагается, что у больных с униполярной депрессией активность этого фермента снижена [12]. Если это предположение справедливо, то становится понятным, почему L-T₃ более эффективен, чем L-T₄, в лечении нарушений деятельности ЦНС при гипотиреозе. Кроме того, предполагается, что у больных с депрессией, резистентной к терапии, нарушается транспорт T₄ (но не T₃) через гематоэнцефалический барьер. Однако у больных с гипотиреозом для лечения сопутствующей депрессии недостаточно только назначения комбинированной терапии L-T₃ и L-T₄ [3]. С другой стороны, у пациентов без нарушения функции щитовидной железы добавление небольших доз L-T₃ к стандартной терапии антидепрессантами может быть эффективным.

VI. Один гормон или два?

На сегодняшний день возникает совершенно закономерный вопрос: целесообразно ли назначать всем больным с гипотиреозом комбинированную терапию T₄ и T₃? Как следует из представленного обзора литературы, однозначного ответа на этот вопрос пока нет: есть аргументы как за, так и против. Тем не менее на основании представленных данных и клинической практики можно сделать вывод о том, что существует группа пациентов, у которых комбинированная заместительная терапия более оправдана. К сожалению, на сегодняшний день отсутствуют объективные критерии, на основании которых тот или иной вариант терапии можно было бы назначать дифференцированно.

Наряду с этим можно сделать вывод о том, что глубокое изучение поднятого вопроса на современном методологическом уровне является весьма актуальным. При этом нужно обратить внимание на то, что наряду с изучением психологических и нейрофизиологических показателей необходимо оценить и другие параметры, такие как толерантность к физической нагрузке, сократимость миокарда и др. [34].

Определенные сложности как для назначения комбинированной заместительной терапии, так и для изучения этой проблемы обусловлены тем, что в состав многих, если не всех комбинированных препаратов входит достаточно большое количество T₃ по сравнению с долей T₄. В норме продукция T₃ щитовидной железой составляет около 6 мкг/сут; всасываемость препарата L-T₃ практически 100%. Таким образом, в идеале комбинированная заместительная терапия первичного гипотиреоза подразумевает назначение около 10 мкг L-T₃ в сочетании с достаточным количеством L-T₄ (отношение L-T₄ к L-T₃ 10:1) [26, 34].

ЛИТЕРАТУРА

1. Aghini-Lombardi F., Antonangeli L., Martino E. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84, N 2. — P. 561—566.
2. Braverman L. E., Ingbar S. H., Sterling K. // J. Clin. Invest. — 1970. — Vol. 49, N 5. — P. 855—864.

3. Bunevičius R., Kažanavičius G., Žalinkevičius R., Prange A. J. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N 6. — P. 424–429.
4. Evered D., Young E. T., Ormston B. J. et al. // Br. Med. J. — 1973. — Vol. 3, N 5872. — P. 131–134.
5. Fish L. H., Schwartz H. L., Cavanaugh J. et al. // N. Engl. J. Med. — 1987. — Vol. 316. — P. 764.
6. Gordin A., Heinonen O. P., Saarinen P., Lamberg B. A. // Lancet. — 1972. — Vol. 1, N 7750. — P. 551–554.
7. Gow S. M., Caldwell G., Toft A. D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1987. — Vol. 64, N 2. — P. 364–370.
8. Haggerty J. J., Prange A. J. // Ann. Rev. Med. — 1995. — Vol. 46. — P. 37–46.
9. Helfand M., Crapo L. M. // Ann. Intern. Med. — 1990. — Vol. 113, N 6. — P. 450–454.
10. Howland R. H. // J. Clin. Psychiatry. — 1993. — Vol. 54, N 2. — P. 47–54.
11. Inada M., Nishikawa M., Naito K. et al. // Endocrinol. Jpn. — 1980. — Vol. 27, N 3. — P. 291–295.
12. Jackson I. M. // Thyroid. — 1996. — Vol. 6, N 1. — P. 63–67.
13. Joffe R. T., Levitt A. J. // Psychoneuroendocrinology. — 1992. — Vol. 17, N 2–3. — P. 215–221.
14. Lindsay R. S., Toft A. D. // Lancet. — 1997. — Vol. 349, N 9049. — P. 413–417.
15. Mazzaferri E. L. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340, N 6. — P. 430.
16. Nemeroff C. B. // J. Clin. Psychiatry. — 1991. — Vol. 52. — Suppl. — P. 21–27.
17. Oldfield S., Ramsden D. B., Stephens K. E. et al. // Clin. Chim. Acta. — 1985. — Vol. 145, N 3. — P. 307–311.
18. Oppenheimer J. H., Koerner D., Schwartz H. L., Surks M. I. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1973. — Vol. 35. — P. 330–333.
19. Oppenheimer J. H., Braverman L. E., Toft A. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1995. — Vol. 80, N 10. — P. 2873–2876.
20. Pearce C. J., Himsworth R. L. // Br. Med. J. — 1984. — Vol. 288, N 6418. — P. 693–695.
21. Pies R. W. // General Hosp. Psychiatry. — 1997. — Vol. 19, N 5. — P. 344–354.
22. Prange A. J. Jr., Wilson I. C., Rabon A. M. // Am. J. Psychiatry. — 1969. — Vol. 126, N 4. — P. 457–469.
23. Rack S. K., Makela E. H. // Ann. Pharmacother. — 2000. — Vol. 34. — P. 1142–1145.
24. Rendell M. et al. // Clin. Endocrinol. — 1985. — Vol. 22, N 6. — P. 693–700.
25. Ross D. S. // Endocrinol. Metab. Clin. N. Am. — 2001. — Vol. 30, N 2. — P. 245–264.
26. Roti E., Minelli R., Gardini E., Braverman L. E. // Endocr. Rev. — 1993. — Vol. 14, N 4. — P. 401–423.
27. Salmon D., Rendell M., Willims J. et al. // Arch. Intern. Med. — 1982. — Vol. 142, N 3. — P. 571–573.
28. Silva J. E., Dick T. E., Larsen P. R. // Endocrinology. — 1978. — Vol. 103, N 4. — P. 1196–1207.
29. Smith R. N., Taylor S. A., Massey J. C. // Br. Med. J. — 1970. — Vol. 4. — P. 145–148.
30. Stock J. M., Surks M. I., Oppenheimer J. H. // N. Engl. J. Med. — 1974. — Vol. 290. — P. 529–533.
31. Surks M. I., Schadow A. R., Stock J. M., Oppenheimer J. H. // J. Clin. Invest. — 1973. — Vol. 52, N 4. — P. 805–811.
32. Tigas S., Idiculla J., Beckett G., Toft A. // Thyroid. — 2000. — Vol. 10, N 12. — P. 1107–1111.
33. Toft A. D. // N. Engl. J. Med. — 1994. — Vol. 331, N 3. — P. 174–180.
34. Toft A. D. // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 469–470.
35. Walsh J. P., Stuckey B. G. A. // Med. J. Aust. — 2001. — Vol. 174. — P. 141–143.
36. Weetman A. P. // Br. Med. J. — 1997. — Vol. 314. — P. 1175–1178.
37. Weinberg A. D., Brennan M. D., Gorman C. A. et al. // Arch. Intern. Med. — 1983. — Vol. 143, N 5. — P. 893–897.
38. Williams Textbook of Endocrinology. — 9-th Ed. — Philadelphia, 1998.
39. Woerber K. A. // J. Endocrinol. Invest. — 2002. — Vol. 25. — P. 106–109.

Поступила 08.01.03

По поручению Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития Министерства здравоохранения и социального развития РФ издательством "МЕДИЦИНА" выпущен в свет "Государственный реестр лекарственных средств (официальное издание)" в двух томах (далее — "Реестр").

"Реестр" ведется и издается в соответствии с Законом о лекарственных средствах и Приказом Минздрава России № 100 от 06.04.1998 г. и включает полную официальную информацию о зарегистрированных в России лекарственных, медико-профилактических и диагностических средствах, разрешенных к медицинскому применению и промышленному выпуску по состоянию на 1 сентября 2004 года. В первом томе содержатся сведения о торговых и международных непатентованных названиях, лекарственных формах, упаковках, дозировках, фармакологических группах; во втором — типовые клинико-фармакологические статьи.

Информация, содержащаяся в "Реестре", должна служить основой при осуществлении Программы дополнительного лекарственного обеспечения отдельных категорий граждан, формировании различных перечней и списков (перечня жизненно важных лекарственных средств, списков А и В,

списков лекарств безрецептурного отпуска и др.), при сборе заявок от регионов на их поставку, при анализе процессов производства, импорта и потребления, при составлении государственного баланса спроса и предложения на лекарственные средства, стандартом описания лекарственных средств при обмене информацией по контролю качества и сертификации лекарственных средств.

С целью оперативного обеспечения всех заинтересованных организаций и учреждений текущей информацией о лекарственных средствах, прошедших государственную регистрацию и перерегистрацию, издательством в течение 2005 года будут выпущены три Приложения к "Реестру", которые будут являться его неотъемлемой частью. Приложение № 1 будет включать официальную информацию обо всех зарегистрированных и прошедших перерегистрацию в России лекарственных средствах в период с 1 сентября 2004 года по 1 января 2005 года; Приложение № 2 — в период с 1 января 2005 года по 1 апреля 2005 года; Приложение № 3 — в период с 1 апреля 2005 года по 1 июля 2005 года.

Научный центр экспертизы средств
медицинского применения

Заявки на приобретение следует направлять в срок до 1 февраля 2005 года
по почте

адрес: 101990, Москва, Петроверигский переулок, дом 6/8, издательство "Медицина",
(с обязательной пометкой на конверте "РЕЕСТР"),

по факсу
(095) 928-62-94 или

по электронной почте
адрес: grls@mail.ru

Телефоны для справок: (095) 928-86-48; 928-64-55.