

## Оценка эффективности ивабрадина в предоперационной подготовке больных манифестным тиреотоксикозом

Л.В. Шпак, Ю.А. Волкова\*

ГОУ ВПО Тверская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России. Тверь, Россия

## Effectiveness of pre-surgery ivabradine treatment in patients with manifested thyrotoxicosis

L.V. Shpak, Yu.A. Volkova\*

Tver State Medical Academy. Tver, Russia

**Цель.** Изучить эффективность ивабрадина для уменьшения тахикардии в комплексе предоперационной терапии у больных манифестным тиреотоксикозом (ТТ), имеющих ограничения в применении  $\beta$ -адреноблокаторов ( $\beta$ -АБ).

**Материал и методы.** Обследованы 60 больных (мужчин — 23, женщин — 37; средний возраст  $30,1 \pm 2,9$  лет) манифестным ТТ, которым в связи с ограничениями по применению  $\beta$ -АБ, при получении информированного согласия впервые в медицинской практике был назначен ивабрадин в дозе 5-7,5 мг/сут. в течение 7-14 сут. с последующим поддерживающим курсом в дозе 5 мг/сут. до момента завершения предоперационной подготовки (в среднем 3-4 нед.). Оценивались: параметры артериального давления (АД), механической функции сердца, проходимости прекапиллярного русла, вариабельность сердечного ритма с определением математических, временных и частотных параметров методом кардиоинтервалографии.

**Результаты.** Впервые установлено, что при назначении ивабрадина больным манифестным ТТ в составе комплексной предоперационной терапии снижался автоматизм синусового узла (СУ), улучшалась сократительная функция миокарда и резистивные свойства периферических сосудов с установлением эукинетического сдвига, что наиболее четко выражалось снижением объемной скорости сердечного выброса, избыточной мощности сокращения левого желудочка, скорости пульсовой волны и увеличением общего периферического сосудистого сопротивления при мало изменяющихся параметрах АД. Изменились показатели вегетативной регуляции в виде многократного увеличения частотных колебаний сердечного ритма, общей вариабельности и быстрых изменений сердечного ритма при снижении индекса симпато-парасимпатического взаимодействия, что свидетельствует о содружественном ослаблении симпатикотонии в ответ на уменьшение автоматизма СУ.

**Заключение.** Избирательное подавление ивабрадином активности ионных  $I_f$ -токов, улучшает сердечную деятельность, облигатно сочетается с уменьшением величины симпатических параметров. Целесообразно использовать ивабрадин в предоперационном периоде при манифестном ТТ для адекватной замены  $\beta$ -АБ.

**Ключевые слова:** ивабрадин, тиреотоксикоз, предоперационная подготовка, гемодинамика, кардиоинтервалография.

**Aim.** To assess the effectiveness of ivabradine in tachycardia reduction, as a part of the complex pre-surgery treatment of the patients with manifested thyrotoxicosis (TT) and limited indications for  $\beta$ -adrenoblockers (BAB).

**Material and methods.** In total, the study included 60 patients (23 men, 37 women; mean age  $30,1 \pm 2,9$  years) with manifested TT and limited indications for BAB. After signing the informed consent, all patients were administered ivabradine in the dose of 5-7,5 mg/d for 7-14 days, followed by 5 mg/d for the rest of the pre-surgery period (on average, for 3-4 weeks). In all participants, the following parameters were assessed: blood pressure (BP), mechanic cardiac function, pre-capillary patency, heart rate variability and its mathematical, time, and frequency parameters (cardiointervalography method).

**Results.** To our knowledge, it was demonstrated for the first time that in patients with manifested thyrotoxicosis, ivabradine therapy decreased sinus node (SN) automatism, improved myocardial contractility and peripheral vascular resistance, and resulted in eukinetic hemodynamic shift. The latter manifested in reduced cardiac ejection

©Коллектив авторов, 2011  
e-mail: volk-julia@yandex.ru  
Тел.: (4822) 32-25-60, 55-96-42; 77-54-92

[Шпак Л.В. — заведующая кафедрой внутренних болезней с курсами кардиологии, эндокринологии, гериатрии, физиотерапии и курортологии факультета последиplomного образования, Волкова Ю.А. (\*контактное лицо) — ассистент кафедры].

volume, left ventricular contractility power, and pulse rate velocity, combined with increased total peripheral vascular resistance and unchanged BP. The change in autonomous heart regulation manifested in substantially increased heart rate frequency oscillations, total heart rate variability, and fast changes in heart rate, as well as in reduced sympatho-parasympathetic index values, which points to the decrease in sympathetic activity due to reduced SN automatism.

**Conclusion.** Due to selective inhibition of  $I_f$  channels, ivabradine improves cardiac function and also decreases sympathetic activity. In patients with manifested TT, ivabradine could be used as an adequate alternative for BAV in the pre-surgery period.

**Key words:** Ivabradine, thyrotoxicosis, pre-surgery treatment, hemodynamics, cardiointervalography.

Согласно данным литературы [1,2] у всех больных тиреотоксикозом (ТТ) тахикардия, частота сердечных сокращений (ЧСС)  $> 90$  уд/мин, является доминирующим компонентом формирования тиреогенной кардиомиопатии (ТКМП), сочетаясь с такими процессами, как гликолитический эффект тиреоидных гормонов и снижение уровня насыщения кислородом кардиомиоцитов (КМЦ), в конечном итоге приводя к ухудшению сократительной функции миокарда, появлению аритмий и колебаний артериального давления (АД) [3]. Известно, что по общепринятым рекомендациям проведения предоперационной подготовки больных ТТ важным является назначение урежающих ЧСС препаратов, к числу подобных до недавнего времени относились, прежде всего, бета-адреноблокаторы ( $\beta$ -АБ) [4,5]. Однако, наряду с угнетением влияния на сердце симпатической иннервации, положительным антиангинальным, антигипертензивным и антиаритмическим эффектом,  $\beta$ -АБ оказывают негативное влияние на метаболизм — повышают липидемию и нарушают толерантность к углеводам; на сердце — замедляют атриовентрикулярную (АВ) проводимость, снижают сократимость миокарда, респираторные структуры — увеличение тонуса гладкой мускулатуры бронхов, а также провоцируют гипотонию и усиливают эректильную дисфункцию [6,7]. Поэтому в качестве альтернативы  $\beta$ -АБ был впервые в медицинской практике использован новый оригинальный препарат — ивабрадин (Кораксан®, Лаборатории Сервье, Франция) [8]. Ивабрадин не изменяет внутрисердечную проводимость, сократительную функцию, процессы реполяризации желудочков. Основное показание для назначения ивабрадина — необходимость снижения ЧСС при стенокардии для уменьшения потребности миокарда в кислороде при одновременном отсутствии ишемических и кардиоплегических эффектов [9]. Примеры использования приведенных механизмов данного препарата для купирования синусовой тахикардии у больных ТТ в доступной литературе отсутствуют. Поэтому в случаях противопоказания или при наличии ограничений применения  $\beta$ -АБ было решено использовать ивабрадин для предоперационной подготовки.

Цель исследования — изучить эффективность применения препарата ивабрадина для уменьшения тахикардии в составе предоперационной подготовки у больных ТТ, имеющих ограничения для  $\beta$ -АБ.

## Материал и методы

На базе эндокринологического отделения ГУЗ ОКБ г. Твери обследованы 60 больных (мужчин — 23, женщин — 37; средний возраст  $30,1 \pm 2,9$  лет) манифестным ТТ на фоне смешанного ( $n=39$ ) и диффузного токсического зоба ( $n=21$ ).

Критерии включения в исследование: отсутствие приема больными тиреостатиков  $> 1$  мес. до госпитализации; размер щитовидной железы II степени (ст.); непереносимость  $\beta$ -АБ; наличие в анамнезе хронического обструктивного заболевания легких (ХОБЛ); нормальный уровень АД. Критерии исключения: отказ больных от дополнительных функциональных исследований; фибрилляция предсердий (ФП); аденома и рак щитовидной железы; коронарная болезнь и пороки сердца.

Длительность предоперационной подготовки определялась особенностями течения ТТ и временем достижения эутиреоидного состояния, которое в среднем у всех больных составляло 3-4 нед. Тиреостатическая терапия (мерказолил, тирозол) назначалась соответственно общепринятым рекомендациям и отменялась к моменту проведения операции. Ивабрадин вместо  $\beta$ -АБ в условиях информированного согласия пациента назначали в средней суточной дозе  $12,3 \pm 2,5$  мг в течение 7-14 ( $10,5 \pm 1,2$ ) сут. с последующим поддерживающим курсом в дозе 5 мг/сут. до момента завершения предоперационной подготовки.

С момента госпитализации больных в стационар и до клинических признаков готовности к операции оценивались гормональный фон, кардио-гемодинамика и вариабельность сердечного ритма (ВСР). Оценку тиреоидного статуса проводили на основе иммуноферментного исследования тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) — в норме  $0,2-3,2$  мМе/л и свободного тироксина (Т4св) в норме  $10-27$  пмоль/л в сыворотке крови. Влияние препарата ивабрадина на состояние миокардиально-гемодинамического гомеостаза анализировалось с помощью отечественного комплекса аппаратно-программного неинвазивного для исследования центральной гемодинамики (КАП ЦГ ООО "Глобус") на основе объемной компрессионной осциллометрии.

Определяли: показатели АД — систолическое АД (САД, мм рт.ст.), диастолическое (ДАД, мм рт.ст.), боковое (БАД, мм рт.ст.), среднее (АД ср., мм рт.ст.), пульсовое (ПАД, мм рт.ст.), ударное (АДуд., мм рт.ст.); сердечная деятельность — минутный объем крови (МОК) или сердечный выброс (СВ, л/мин), сердечный индекс (СИ, л/мин  $\cdot$  м<sup>2</sup>), ударный объем (УО, мл), ударный индекс (УИ, мл/м<sup>2</sup>), объемная скорость сердечного выброса (ОСВ, мл/с), мощность сокращения левого желудочка (МСЛЖ, Вт), расход энергии на передвижение 1 л. крови (РЭ, Вт  $\cdot$  с/л); сосудистые показатели: линейная скорость кровотока (ЛСК, см/с), скорость пульсовой волны (СПВ, см/с), податливость сосудистой

Динамика параметров кровообращения при ТТ по данным ОКОЦГ до и после лечения ивабрадином (M±m)

Показатель	Здоровые [14]	Период исследования	
		до лечения n=60	после лечения n=60
1	2	3	4
АД:			
САД, мм рт.ст.	113,6±1,6	114,9±1,4	102,2±0,84**
p<			0,001
ДАД, — // —	69,6±1,4	66,8±0,9	67,6±1,05
p<			
БАД, — // —	87,1±1,5	89,2±2,8	85,6±1,2
p<			
АД ср, — // —	80,8±1,7	79,5±1,7	76,0±1,4
p<			
ПАД, — // —	44,0±1,9	49,1±2,3	42,6±1,6 **
p<			0,05
Скорость ПАД, мм рт.ст./с	388,6±17,8	400,4±20,1	355,8±16,5
p<			
АД уд, мм рт.ст.	35,3±2,2	40,7±2,4	34,8±1,3 **
p<			0,05
Сердечная деятельность:			
ЧСС в 1 мин	76,3±1,5	97,3±3,1 *	77,6±0,81**
p<		0,001	0,001
МО, л/мин	5,4±0,1	5,5±0,2	5,1±0,1
СИ, л/мин • м <sup>2</sup>	3,3±0,09	3,6±0,12 *	3,0±0,04**
p<		0,001	0,001
УО, мл	71,0±1,8	74,7±1,2	68,7±0,81**
p<			0,001
УИ, мл/ м <sup>2</sup>	44,4±1,4	50,7±1,8 *	42,7±0,58**
p<		0,01	0,001
1	2	3	4
ОСВ, мл/с	223,8±5,6	237,5±7,9	198,2±4,5**
p<			0,001
МСЛЖ, Вт	2,4±0,08	2,9±0,11 *	2,0±0,03**
p<		0,001	0,001
РЭ на 1 л СВ, Вт • с/л	10,7±0,2	11,9±0,2 *	9,6±0,07**
p<		0,001	0,001
Сосудистые параметры:			
ЛСК, см/с	37,1±0,7	40,8±0,9 *	35,2±0,7**
p<		0,001	0,001
СПВ, — // —	900,3±24,7	910,8±10,2	755,8±8,4**
p<			0,001
ПСС, мл/мм рт.ст.	1,87±0,04	1,53±0,01	2,04±0,02**
p<			0,001
ОПСС, дин • см <sup>-5</sup> • с	1180,2±23,2	1075,4±18,7 *	1324,3±22,0**
p<		0,001	0,001
УПС, усл.ед.	24,5±0,6	25,8±0,7	28,0±0,8**
p<			0,05

Примечание: достоверность различий (p<0,05-0,001) указана до (\*) и после (\*\*) лечения.

стенки (ПСС, мл/мм рт.ст.), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС, дин • см<sup>-5</sup> • с), удельное периферическое сосудистое сопротивление УПСС (усл.ед.). Для изучения вегетативной регуляции в течение 5 мин. регистрировали электрокардиограммы (ЭКГ) на аппаратно-программном комплексе “Кредо” (ДНК и К°, Тверь) с математическим, временным и частотным анализом кардиоинтервалограммы [10, 11]. Оценивались следующие показатели: математические [12] — мода (M<sub>o</sub>), амплитуда моды (AM<sub>o</sub>, %), вариационный размах (ВР, с), индекс напряжения регуляторных систем (ИН, усл.ед.), индекс вегетативного равновесия (ИВР, усл.ед.), вегетативный показатель ритма (ВПР,

усл.ед.), показатель активности регуляторных процессов (ПАРП, усл.ед.); временные параметры [13] — стандартное отклонение усредненных интервалов (SDNN, мс), квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN-интервалами (RMSSD, мс), пропорцию интервалов между смежными NN, превосходящими 50 мс к общему количеству NN-интервалов (pNN50, %), треугольный индекс (HRVtr); показатели частотного анализа [14] — общая мощность спектра (TF), мощность очень низкочастотной (VLF, мс<sup>2</sup>), низкочастотной (LF, мс<sup>2</sup>) и высокочастотной (HF, мс<sup>2</sup>) составляющих части спектра, а также соотношение последних (LF/HF).

Таблица 2

Динамика показателей ВСР при ТТ до и после лечения ивабрадином ( $M \pm m$ )

Показатели КИГ	Период исследования	
	до лечения n=60	после лечения n=60
1	2	3
Математические: Мо, с	0,5±0,01	0,7±0,02 * 0,001
p < АМо, % p < ВР, с	63,6±1,7	52,3±1,5 *
p < ИН, ед.	0,15±0,01	0,001 0,18±0,02 * 0,001
p <	332,6±33,7	252,7±25,2 * 0,05
ПАПР p < ВПР, ед.	88,0±13,8	73,0±16,3
p < ИВР, ед.	9,0±0,4	6,8±0,3 * 0,001
p <	239,1±0,1	130,6±8,7 *
Временные: SDNN, мс	20,6±1,7	34,8±2,0 * 0,001
p <	16,3±1,2	31,7±2,0 * 0,001
RMSSD, мс	0,3±0,02	4,3±0,28 *
p < pNN50, % p <		0,001
1	2	3
HRVtr	3,5±0,1	7,5±0,4 *
p <		
Частотные: TF, мс <sup>2</sup>	766,7±39,2	520,7±29,4 *
p < VLF, мс <sup>2</sup>	406,1±21,1	0,001 258,1±16,3 * 0,001
p < LF, мс <sup>2</sup>	248,4±19,8	150,2±12,1 * 0,001
p < HF, мс <sup>2</sup>	92,5±10,1	107,3±13,2 *
p < LF/HF	2,7±0,7	0,001 1,4±0,3 *
p <		0,001

Примечание: достоверность различий (p&lt;0,05-0,001) указана после (\*) лечения.

Математическая обработка результатов проводилась с помощью компьютерного пакета программ "Microsoft Excel — 7.0" и SPSS.VER.12.0. Критическое значение уровня значимости "p" при проверке статистических гипотез принималось равным 0,05.

## Результаты и обсуждение

У всех больных тиреотоксикозом на момент госпитализации содержание в крови ТТГ было низким ( $0,1 \pm 0,04$  мМе/л), а Т4св — высоким ( $51,9 \pm 1,9$  пмоль/л). Что касается состояния кардио-гемодинамики, то до приема ивабрадина (таблица 1) у больных манифестным ТТ, по сравнению с данными у здоровых лиц [14], на фоне тахикардии и нормального уровня САД отмечалась тенденция к повышению АДуд и нарастанию напряженности внутренней стенки артерии (БАД) при отсутствии увеличения периферического сопротивления сосудов кровотоку (снижение ДАД). Происходило некоторое нарастание ПАД в связи с усилением катехоламиновых эффектов на миокард, индуцированных действием избытка тиреоидных гормонов [15,16], что комплексно приводило к состоянию гиперфункции миокарда с повышением кинетических параметров кровообращения СИ, УО, УИ, и силы сердечных сокращений: ОСВ, МСЛЖ и РЭ, при мало изменяющемся МОК. Описанная сердечная гиперфункция при манифестном ТТ обуславливала избыточную проходимость прекапиллярного русла (появлялась тенденция к повышению ЛСК и СПВ при снижении ПСС и ОПСС), что могло быть следствием пассивного

растяжения эластических сосудов давлением изнутри массы циркулирующей крови во время систолы.

После лечения ивабрадином (таблица 1) изменение параметров кардио-гемодинамики, по сравнению с исходными данными, характеризовалось урежением ЧСС на 20,2 % (p<0,001) и улучшением показателей АД. При мало изменяющихся ДАД, БАД и АДср заметно (p<0,001) снижались САД (на 10,3 %) и скорость ПАД (на 11,1 %), отражая рефлекторное ослабление диастолической нагрузки сердца вследствие уменьшения ЧСС, что наиболее четко (p<0,05) отражалось уменьшением уровня ПАД (на 13,2 %) и АДуд (на 14,5 %). Этому соответствовало существенное снижение (p<0,001) всех кинетических параметров, особенно СИ (на 16,6 %), УИ (на 15,7 %), свидетельствовавшее о повышении эффективности и экономичности работы сердца: снижение ОСВ на 16,5 %, МСЛЖ на 31,0 % и РЭ на 19,3 % (p<0,001) за счет увеличения хронотропного резерва.

Подобная положительная динамика при лечении ивабрадином в составе комплексной терапии произошла на фоне улучшения показателей сосудистого тонуса. Уменьшение ЧСС и, как следствие, ОСВ, сопровождалось достоверным замедлением ЛСК на 13,7 % и СПВ на 17,0 % в сочетании с рефлекторным увеличением ОПСС — на 23,1 %, УПС — на 8,5 %, отражая общий сдвиг кровообращения с гипер- на эукинетический вариант.

Таким образом, оценка различных звеньев системы кровообращения в условиях их единовременной взаимосвязи свидетельствует о том, что важным признаком на ранней стадии развития ТКМП является

сочетание миокардиальных: усиление сократимости — увеличение ОСВ, МСЛЖ и РЭ, и сосудистых: увеличение ЛСК, СПВ при уменьшении ПСС, ОПСС и УПС, факторов с установлением гиперкинетического варианта гемодинамики, который при назначении ивабрадина изменяется на эукинетический. Последнее, прежде всего, связано со снижением автоматизма СУ, улучшением энергетических процессов и сократительной функции миокарда, что наиболее четко выражается снижением ОСВ на 16,5 %, МСЛЖ на 31,0 %, СПВ на 17,0% и увеличением ОПСС на 23,1%. Следовательно, применение ивабрадина у больных манифестным ТТ улучшает хронотропный резерв миокарда, что указывает на возможность его применения для предоперационной подготовки в случаях ограничений к назначению β-АБ этой категории больных. Особое значение в обеспечении этого процесса приобретает изучение триггерных механизмов в сопоставлении с описанными выше (таблица 1) комплексными показателями центральной гемодинамики.

При манифестном ТТ до назначения ивабрадина отмечалось снижение ВР, SDNN, RMSSD, pNN50 %, HRVtr, TF, HF увеличение AM<sub>0</sub>, ИН, LF/HF > 1,0, что указывало на установление акцентированного симпатического синергизма. При этом, несмотря на наличие тахикардии и оптимального уровня АД, сравнительное снижение VLF указывало на сохраняющуюся гипоталамическую интеграцию метаболических процессов (таблица 2).

После лечения ивабрадином параллельно урежению ЧСС происходило ослабление интенсивности

симпатического сдвига — уменьшение AM<sub>0</sub>, ИН, ИВР, ВПР, TF, VLF, LF и LF/HF при незначительном увеличении SDNN, RMSSD, pNN50 %, HRVtr (p<0,001), в результате ингибирования ионных I<sub>T</sub>-токов СУ. При этом наиболее чувствительными вегетативными показателями снижения автоматизма СУ под влиянием ивабрадина оказались RMSSD и HRVtr — увеличение в 2 раза, на 49,3 % и 53,3 %, соответственно; pNN50 % — увеличение в 14,3 раза или на 93,0 % и LF/HF — снижение в 2 раза или на 48,1 %, отразив смену гипер- на более адаптивный эукинетический вариант кровообращения.

Следовательно, избирательное подавление ивабрадином активности ионных I<sub>T</sub>-токов улучшает сердечную деятельность, облигатно сочетаясь с ослаблением симпатического доминирования. Поэтому ивабрадин может использоваться в предоперационном периоде при манифестном ТТ в качестве адекватной замены β-АБ.

## Заключение

Таким образом, оценка соотношения миокардиально-гемодинамических и вегетативных изменений при манифестном ТТ отражает симпатическую обусловленность гиперфункции миокарда при формировании вторичной КМП. В этих условиях отражением положительного эффекта ивабрадина является увеличение хронотропного резерва миокарда, ослабление симпатических влияний на СУ, а также избыточной МСЛЖ при снижении РЭ, что улучшает предоперационную подготовку, не вызывая кардиоплегические эффекты, свойственные β-АБ.

## Литература

1. Аметов А.С., Кониева М.Ю., Лукьянова И.В. Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе. *Cons Med* 2003; 5: 11: 22-9.
2. Kahaly GJ, Dietlein M. Cost estimation of thyroid disorders in Germany. *Thyroid* 2002; 12: 909-14.
3. Ojamaa K, Kenessey A, Klein I. Thyroid hormone regulation of phospholamban phosphorylation in the rat heart. *Endocrinology* 2000; 141: 2139-44.
4. Мазурина Н.В. Диффузный токсический зоб. Практическая эндокринология. Под ред. Г.С. Мельниченко. М.: Практическая медицина 2009; 137-40.
5. Александрова Г.Ф. Синдром тиреотоксикоза. Болезни органов эндокринной системы. Под ред. И.И. Дедова. М.: Медицина 2000; 269-77.
6. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: Медпрактика 1996; 468 с.
7. Лекарственные препараты в России. Справочник. М.: АстраФармСервис 2003; 1367 с.
8. Шпак Л.В., Волкова Ю.А., Старцев А.Л., Старцева Н.А. Способ предоперационной подготовки больных тиреотоксикозом. Заявка на выдачу патента РФ на изобретение № 20101266737 (038081) от 01.07. 2010.
9. Маколкин В.И., Петрий В.В., Андержанова А.А., Дранко О.Н. Опыт применения (ивабрадина) Кораксана в клинической практике. *Кардиология* 2008; 6: 24-7.
10. Баевский Р.М., Иванов Г.Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. М: Медицина 2000.
11. Михайлов В.М. Вариабельность сердечного ритма: опыт практического применения. Иваново: Нейрософт 2000.
12. Вариабельность сердечного ритма. Стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования. Рабочая группа Европейского кардиологического общества и Северо-Американского общества стимуляции и электрофизиологии (American Heart Association Inc.: European Society of Cardiology). *Вестн аритмол* 1999; 11: 53-8.
13. Майоров О.Ю. Многомерный подход к оценке паттерна математико-статистических показателей вариабельности сердечного ритма. По материалам Международного симпозиума "Компьютерная электрокардиография на рубеже столетий". М., 27-30 апреля, 1999 г. *Вестн. аритмол* 1999; 11: 119-20.
14. Шпак Л.В., Галошина Е.С. Возможности компьютерной осциллометрии гемодинамики при обследовании здоровых лиц. Теория и практика региональной медицины. Тверь: Фактор 2008; 124-7.
15. Славина Л.С. Поражение сердца и сосудов при заболеваниях желез внутренней секреции. *Болезни сердца и сосудов*. Под. ред. Е.И. Чазова. М 1992; 3: 245-90.
16. Петунина Н.А. К вопросу о состоянии сердечно-сосудистой системы при нарушении функции щитовидной железы. *Фарматека* 2007; 3: 51-5.

Поступила 10/11-2010