

**ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИИ БИСОПРОЛОЛА
С L-ТИРОКСИНОМ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ
И ЭЛЕКТРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА,
СТРУКТУРУ И ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
У БОЛЬНЫХ С ПАРОКСИЗМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ
ПРЕДСЕРДИЙ НА ФОНЕ СОЧЕТАНИЯ ИБС
С ЭУТИРЕОИДНЫМ ЗОБОМ**

Работа посвящена изучению влияния комбинации бисопролола с L-тироксином на гемодинамические и электрофизиологические показатели сердца, состояние щитовидной железы, частоту пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ИБС в сочетании с эутиреоидным зобом. Установлено, что при комбинированном применении бисопролола с L-тироксином происходит усиление антиаритмического эффекта в результате уменьшения размера левого предсердия, улучшения диастолической функции левого желудочка, увеличения эффективного рефрактерного периода левого предсердия. Показано, что отдаленный антиаритмический эффект терапии бисопрололом с L-тироксином в данной группе больных составляет 52,8%.

Введение

Известно, что в 90% случаев причиной хронической фибрилляции предсердий являются заболевания сердца, среди них самые частые – органические пороки сердца (30%) и ишемическая болезнь сердца (20%) [1]. При пароксизмальной форме до 60% больных составляют лица с идиопатической фибрилляцией предсердий [2, 3]. Среди заболеваний, не вызывающих грубых морфологических изменений миокарда предсердий и приводящих к развитию фибрилляции предсердий, большую роль играют структурные и функциональные нарушения щитовидной железы, дисфункция вегетативной нервной системы, в частности ваготония [4, 5].

С проблемой эутиреоидного зоба сталкиваются эндокринологи, хирурги, онкологи, радиологи, терапевты, кардиологи и педиатры [6, 7]. Диагностика и лечение этого заболевания остается в ведении врачей-эндокринологов, однако при сочетании у больного ишемической болезни сердца (ИБС) с эутиреоидным зобом тактику лечения в целом определяют терапевты или кардиологи [8, 9].

Супрессивная терапия эутиреоидного зоба L-тироксином в дозировке 1,5–2 мкг/кг веса создает предрасполагающие условия для развития диастолической дисфункции левого желудочка [10]. Нарушение диастолической функции левого желудочка является одним из факторов, способствующих возникновению фибрилляции предсердий [11, 12].

В последние годы появились работы по применению высокоселективного бета-адреноблокатора бисопролола для лечения ИБС, аритмии сердца, кардиальной дисфункции на фоне заместительной и супрессивной терапии L-тироксином [13]. Полученные результаты показывают, что комплексное

лечение биспрололом и L-тироксина приводит к нормализации сердечного ритма, исчезновению предсердных экстрасистол, а также к нормализации показателей функции и массы миокарда левого желудочка [14, 15].

В то же время, малоизученными остаются вопросы, касающиеся влияния супрессивной терапии эутиреоидного зоба комбинацией биспролола с L-тироксина на гемодинамические и электрофизиологические показатели сердца, частоту пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ИБС. Углубленное изучение этих вопросов помогает решить проблему консервативного лечения эутиреоидного зоба у больных ИБС.

Целью данной работы явилось изучение влияния комбинации биспролола с L-тироксина на структуру и функцию щитовидной железы, гемодинамические и электрофизиологические показатели сердца у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания ИБС с эутиреоидным зобом.

Материал и методы исследования

Обследованы 36 больных (22 женщины и 14 мужчин) с пароксизмами фибрилляции предсердий (ПФП) на фоне сочетания ИБС с эутиреоидным зобом. Возраст больных составил от 42 до 64 лет, в среднем $49,1 \pm 2,2$ года. Частота пароксизмов ФП составила от 12 до 18 раз в год (в среднем $14,8 \pm 3,5$ раз в год), длительность пароксизмов от 20 до 60 мин (в среднем $36,3 \pm 6,4$ мин). Частота сердечных сокращений во время пароксизма составила от 85 до 160 в мин (в среднем 122 ± 18 в мин).

Контрольную группу составили 30 человек (18 женщин и 12 мужчин) аналогичного возраста, не имевшие каких-либо клинических и электрокардиографических признаков нарушения ритма и проводимости сердца или предрасполагающих факторов для их возникновения; без нарушения структуры и функции щитовидной железы.

Всем больным, включенным в исследование, проводилось ультразвуковое исследование щитовидной железы, эхокардиография (ЭхоКГ), определение уровня тиреоидных и тиреотропного гормонов в крови, чреспищеводное электрофизиологическое исследование (ЧПЭФИ) сердца.

Ультразвуковое исследование щитовидной железы проводили с помощью ультразвукового сканера Aloka (Япония), снабженного линейным датчиком 7 МГц. Измерения проводились в продольной и поперечной плоскости для правой и левой доли. Объем щитовидной железы рассчитывался по формуле: $[(шп \times дп \times тп)] + [(шл \times дл \times тл)] \times 0,479 = \text{объем}$, где шп, дп, тп, шл, дл, тл – соответственно ширина, длина и толщина правой и левой долей железы; 0,479 – коэффициент поправки на эллипсоидность. Площадь поверхности тела (ППТ) рассчитывалась по формуле: $ППТ = B^{0,425} \times P^{0,725} \times 71,84 \times 10^{-4}$, где В – вес в кг и Р – рост в см [16].

Определение базального уровня тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4) в сыворотке венозной крови проводилось на анализаторе «Multiscan» («Labsystems», Финляндия) иммуноферментным методом с использованием стандартных тест-систем [16]. Границы нормы для базального уровня ТТГ сыворотки составили 0,4–4,1 мМЕ/л, T_3 – 0,8–2,0 нг/л, T_4 – 56–145 нМ/л [16].

Диагноз эутиреоидного зоба верифицирован клиническими данными, ультразвуковым и гормональным исследованиями щитовидной железы [16].

ЭхоКГ выполнялась всем больным в соответствии со стандартами Американской ассоциации по эхокардиографии на аппарате Sanos – 100CF (Hewlett-Packard, США) при синусовом ритме [17]. Определяли индексы конечного систолического и конечного диастолического объемов (иКСО, иКДО), ударный индекс (УИ), фракцию выброса (ФВ), передне-задний размер левого предсердия (ЛП), толщину задней стенки левого желудочка, толщину межжелудочковой перегородки, индекс массы миокарда левого желудочка. Для оценки диастолической функции левого желудочка рассчитывали следующие показатели трансмитрального кровотока: максимальную скорость раннего диастолического наполнения (Е), максимальную скорость наполнения левого желудочка во время систолы предсердий (А), отношение этих скоростей Е/А [17].

ЧПЭФИ проводили по общепринятому протоколу [18] с помощью стимуляторов ЭКСП – Д и UHS – 20 («Biotronic»; Австрия) в режимах конкурентной, программированной и частой стимуляции. Для регистрации ЭКГ использовали самописец Bioset 600 при скорости движения ленты 50, 100 мм/с и усилении сигнала 1 мВ – 10, 20 мм. Определяли длительность интервалов RR, PQ, QT, ширину комплекса QRS, время восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) и его скорректированное значение (КВВФСУ), точку Венкебаха, эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного соединения (ЭРП_{ав}) и левого предсердия (ЭРП_{лп}).

После полного клинического и инструментального исследования мы переходили ко второму этапу: в течение 12 месяцев проводили супрессивную терапию эутиреоидного зоба L-тироксином в среднесуточной дозировке $46,2 \pm 3,7$ мкг (25–50 мкг) в комбинации с бисопрололом в среднесуточной дозировке $4,2 \pm 1,5$ мг (2,5–5 мг). Начальная доза L-тироксина составила 6,25–12,5 мкг в сутки. Повышение дозы препарата проводили не чаще, чем один раз в две недели на 12,5 мкг/сут. Сравнение объема и структуры щитовидной железы, гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца, частоты ПФП проводили до лечения, а также через 12 месяцев комбинированной терапии L-тироксином с бисопрололом.

Критерием антиаритмической эффективности проводимой терапии считали урежение спонтанных пароксизмов на 70% и более.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с помощью пакета программ Statistica for Windows фирмы Stat – Soft Inc с использованием параметрических и непараметрических критериев.

Результаты

Результаты исследования представлены в таблице 1.

В контрольной группе средний объем щитовидной железы по данным ультразвукового исследования составил у женщин $13,6 \pm 1,3$ мл при колебаниях от 8,2 до 17,2 мл; у мужчин $15,2 \pm 1,8$ мл при колебаниях от 10,8 до 24,2 мл.

Таблица 1

Влияние комбинации бисопролола с L-тироксином на кардиальные и тиреоидные показатели, частоту и длительность пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ИБС в сочетании с эутиреоидным зобом.

Показатели	Контрольная группа (n = 30)	Сочетание ИБС с эутиреоидным зобом (n = 36)		Уровень достоверности, p		
		Исход	Биспролол + L-тироксин			
	1	2	3	1–2	1–3	2–3
ОЩЖЖ (мл)	13,6 ± 1,3	18,8 ± 0,8	13,8 ± 1,1	<0,05	>0,05	<0,05
ОЩЖМ (мл)	15,2 ± 1,8	26,1 ± 2,0	18,3 ± 1,8	<0,001	>0,05	<0,05
К-во узлов с d > 1 см	–	5	3	–	–	–
К-во узлов с d < 1 см	–	37	23	–	–	–
ТТГ, мМЕ/л	1,48 ± 0,18	1,72 ± 0,14	1,32 ± 0,19	>0,05	>0,05	>0,05
T ₃ , нг/л	1,34 ± 0,04	1,48 ± 0,064	1,25 ± 0,042	>0,05	>0,05	<0,05
T ₄ , нМ/л	84,2 ± 1,42	79,1 ± 2,10	88,5 ± 2,9	<0,05	<0,05	<0,01
ЛП (мм)	28,3 ± 0,7	33,4 ± 1,6	29,8 ± 0,8	<0,01	>0,05	<0,05
МЖП (мм)	8,5 ± 1,0	11,2 ± 1,2	9,31 ± 1,1	<0,05	>0,05	<0,05
ЗСЛЖ (мм)	8,2 ± 1,4	11,0 ± 1,3	8,6 ± 1,1	>0,05	>0,05	<0,05
ИММЛЖ (г/м ²)	70,8 ± 12,4	111,6 ± 14,6	74,6 ± 11,8	<0,05	>0,05	<0,05
иКДО (мл/м ²)	60,3 ± 1,6	61,2 ± 2,5	63,8 ± 2,1	>0,05	>0,05	>0,05
иКСО (мл/м ²)	22,7 ± 2,5	27,4 ± 1,6	24,9 ± 3,1	>0,05	>0,05	>0,05
УИ (мл/м ²)	41,5 ± 1,3	41,2 ± 1,8	40,4 ± 2,0	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ (%)	62,4 ± 1,6	59,7 ± 1,4	62,7 ± 1,9	>0,05	>0,05	>0,05
Е (мм/с)	68,2 ± 3,0	62,1 ± 1,6	67,8 ± 1,8	>0,05	>0,05	<0,05
А (мм/с)	64,2 ± 2,2	57,2 ± 1,3	54,1 ± 1,2	<0,01	<0,001	>0,05
Е/А	1,27 ± 0,071	1,08 ± 0,019	1,28 ± 0,025	<0,05	>0,05	<0,001
ВВФСУ (мс)	1206,1 ± 38,5	1118,8 ± 30,1	1358,2 ± 24,6	>0,05	<0,001	<0,001
КВВФСУ (мс)	297,3 ± 20,6	312,4 ± 11,8	352,3 ± 16,4	>0,05	>0,05	>0,05
ЭРП _{АВ} (мс)	336,8 ± 6,2	329,4 ± 6,0	340,1 ± 6,1	>0,05	>0,05	>0,05
t Венкебаха, имп/мин	162,4 ± 3,8	156,8 ± 2,4	153,4 ± 2,1	>0,05	<0,05	>0,05
ЭРП _{ЛП} (мс)	242,6 ± 3,6	231,2 ± 4,6	257,2 ± 2,8	<0,05	<0,01	<0,001
Количество ПФП за год	–	14,8 ± 3,5	9,1 ± 0,5	–	–	<0,01
Длительность ПФП (мин)	–	36,3 ± 6,4	10,9 ± 1,3	–	–	<0,01

Примечание. ОЩЖЖ – объем щитовидной железы у женщин; ОЩЖМ – объем щитовидной железы у мужчин.

У больных основной группы до лечения средний объем щитовидной железы составил у женщин 18,8 ± 0,8 мл при колебаниях от 10,3 до 28,6 мл; у мужчин 26,1 ± 2,0 мл при колебаниях от 12,5 до 35,6 мл. Функциональное состояние щитовидной железы у обследованных больных, по данным клинического и гормонального исследований, соответствовало эутиреозу. Обращает на себя внимание недостоверное (p > 0,05) снижение уровня тироксина на 6,1% и увеличение уровня трийодтиронина на 10,3% у пациентов основной группы, по сравнению с контрольной.

Как видно из таблицы 1, после годовой комбинированной терапии L-тироксина с бисопрололом происходит уменьшение объема щитовидной железы у женщин от $18,8 \pm 1,8$ до $13,8 \pm 1,1$ мл ($p < 0,05$), у мужчин от $26,1 \pm 2,0$ до $18,3 \pm 1,8$ мл ($p < 0,05$). Индекс превышения (ИП) – среднее отклонение объема щитовидной железы от верхней границы нормы (97 перцентили) – уменьшился у женщин от $4,89 \pm 0,61$ до $2,73 \pm 0,52$ мл ($p < 0,05$), у мужчин от $4,24 \pm 0,58$ до $2,51 \pm 0,64$ мл ($p < 0,05$).

На фоне консервативной терапии комбинацией L-тироксина с бисопрололом отмечено уменьшение общего количества узловых образований с 42 до 26. При этом количество узловых образований с диаметром более 1 см уменьшилось до трех, ввиду уменьшения диаметра двух узлов до 6 мм и 8 мм. Количество узловых образований с диаметром менее 1 см уменьшилось с 37 до 23 за счет узлов с диаметром менее 5 мм.

Как видно из полученных данных, на фоне комбинированной терапии L-тироксина с бисопрололом происходит увеличение уровня T_4 на 12% ($p < 0,01$) и уменьшение уровня T_3 на 15,7% ($p < 0,05$). Интересно отметить, что уровень ТТГ в ходе лечения снизился незначительно.

Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость частоты ПФП от объема щитовидной железы ($r = 0,32$, $p < 0,05$) и количества узловых образований ($r = 0,36$, $p < 0,05$).

Комбинированное применение L-тироксина с бисопрололом сопровождалось увеличением отношения Е/А с $1,08 \pm 0,019$ до $1,28 \pm 0,025$ ($p < 0,001$), уменьшением передне-заднего размера ЛП с $33,4 \pm 1,6$ до $29,8 \pm 0,8$ мм ($p < 0,05$), увеличением ЭРП_{ЛП} с $231,2 \pm 4,6$ до $257,2 \pm 2,8$ мс ($p < 0,001$), уменьшением частоты пароксизмов аритмии с $14,8 \pm 3,5$ до $9,1 \pm 0,5$ за год ($p < 0,01$) и уменьшением продолжительности спонтанных ПФП с $36,3 \pm 6,4$ до $10,9 \pm 1,3$ мин ($p < 0,01$).

В ходе лечения комбинацией L-тироксина с бисопрололом ПФП прекратились у 5 (14%) больных, стали возникать реже у 14 (38,8%), повторялись с прежней частотой у 17 (47,2%). Следовательно, профилактический антиаритмический эффект комбинированной терапии составил 52,8%.

Побочные проявления лечения возникли у 2 больных (5,6%) в виде головокружения и слабости. На фоне комбинированной терапии бисопрололом с L-тироксина наступила отчетливая положительная динамика общего состояния больных, уменьшилась тахисистолия во время пароксизма фибрилляции предсердий в среднем на 26,4% ($p < 0,01$), а в отдельных случаях пациенты перестали ощущать аритмию, исчез дискомфорт в области грудной клетки.

Обсуждение

В предыдущих исследованиях [19] было установлено, что у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий при сочетании ИБС с эутиреоидным зобом возникают гемодинамические и электрофизиологические условия для неблагоприятного течения нарушения ритма сердца – увеличение левого предсердия, уменьшение отношения Е/А, укорочение ЭРП_{ЛП}. Как видно из полученных данных, в группе обследованных больных аналогичная тенденция к изменению гемодинамических и электрофизиологических показателей сердца сохраняется. Выявленные изменения, видимо, являются отражением механизмов компенсации, развивающихся в условиях зобной эндемии, когда

для поддержания эутиреоидного состояния происходит усиление конверсии менее активного тироксина в более активный трийодтиронин. Как установлено в ряде исследований [20], относительное повышение уровня трийодтиронина вследствие увеличения диастолической деполяризации синусового узла увеличивает частоту сердечных сокращений; неравномерно укорачивая рефрактерный период предсердных миоцитов, создает условия для re-entry; укорачивая эффективный рефрактерный период атриовентрикулярного узла, приводит к развитию резистентности к сердечным гликозидам; повышая чувствительность миокарда к адренергической стимуляции, усиливает готовность к желудочковым аритмиям.

В последние годы исследователи расходятся во мнениях [6, 15, 21, 22] относительно течения стенокардии, риска развития инфаркта миокарда, возникновения аритмии на фоне лечения гормонами щитовидной железы. Нет четких рекомендаций относительно применения L-тироксина у пожилых лиц, а также у больных ишемической болезнью сердца. Все это указывает на необходимость продолжения исследований в этом направлении. По нашим данным [19], в течение 9 месяцев супрессивной терапии эутиреоидного зоба L-тироксина в суточной дозировке до 50 мг у больных с ПФП на фоне ИБС возникает уменьшение объема щитовидной железы и количества узловых образований, происходит увеличение уровня T_4 и уменьшение уровня T_3 , уменьшение передне-заднего размера ЛП, увеличение отношения Е/А. Под влиянием проводимой терапии прекращение ПФП достигнуто в 9,4% случаев, а их урежение – в 28,1%.

В настоящее время бета-адреноблокаторы являются самыми популярными и эффективными препаратами в кардиологии. В последние годы происходит непрерывная эволюция бета-блокаторов и совершенствование их свойств. Также известно влияние бета-блокаторов на функционирование системы «гипофиз – щитовидная железа». Основным механизмом этого влияния бета-блокаторов является блокирование дейодиназы внешнего кольца (5'-дейодиназы 1-го типа), катализирующего периферическую конверсию T_4 в T_3 , что приводит к уменьшению сыровоточного уровня T_3 и повышению уровня T_4 . Кроме того, бета-блокаторы могут вызвать и селективное повышение уровня T_4 в результате снижения клиренса T_4 . Учитывая кардиальные и тиреоидные эффекты, многие авторы [20, 23–25] считают патогенетически обоснованным комплексное применение бета-блокаторов с L-тироксинами.

Из полученных данных совершенно очевидно, что супрессивная терапия эутиреоидного зоба комбинацией L-тироксина с бисопрололом у больных ИБС с пароксизмами фибрилляции предсердий приводит к уменьшению объема щитовидной железы и количества узловых образований, восстанавливает равновесие гормонов щитовидной железы и сопровождается урежением пароксизмов аритмии.

Видимо, на фоне комбинированной терапии бисопрололом с L-тироксинами происходит взаимное усиление антиаритмического эффекта. Уменьшение объема щитовидной железы и количества узловых образований через восстановление баланса тиреоидных гормонов создает благоприятные гемодинамические и электрофизиологические условия для нивелирования предикторов фибрилляции предсердий, следовательно, для уменьшения частоты и продолжительности пароксизмов ФП.

Таким образом, можно говорить об эффективности комбинации бисопролола с L-тироксинами в лечении больных с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания ИБС с эутиреоидным зобом. Необходимо отметить, что максимальная антиаритмическая эффективность была достигнута с применением малых доз как L-тироксина, так и бисопролола. У комбинации бисопролола с L-тироксинами имеется выраженное положительное влияние как на структурно-функциональное состояние щитовидной железы, так и на гемодинамические и электрофизиологические показатели сердца. Это позволяет рекомендовать данную комбинацию для длительной терапии больных с эутиреоидным зобом на фоне ИБС. Выявленные положительные качества делают эту комбинацию весьма перспективной в плане широкого клинического применения у больных с пароксизмами фибрилляции предсердий на фоне сочетания ИБС с эутиреоидным зобом. Данное исследование также продемонстрировало целесообразность комбинированной терапии нарушений сердечного ритма сочетанием антиаритмических средств с препаратами тиреоидного ряда при наличии соответствующих показаний.

Список литературы

1. Occurrence of arrhythmias in general practice / P. Zwietering, A. Knottnerus, T. Gorgels, P. Rinkens // *Scand. J. Prim. Health Care*. – 1996. – V. 14. – № 4. – P. 244–250.
2. Atrial fibrillation: current knowledge and recommendations management / S. Levy, G. Breithardt, R. Campbell [et al.] // *Eur. Heart J.* – 1998. – V. 19. – P. 1294–1320.
3. Management of Patients With Atrial Fibrillation. A Statement for Healthcare Professionals From the Subcommittee on Electrocardiography and Electrophysiology, American Heart Association / E. N. Prystowsky, D. W. Benson, V. Fuster [et al.] // *Circulation*. – 1996. – V. 93. – P. 1262–1277.
4. Maternal thyroid deficiency during pregnancy and subsequent neuropsychological development of the child / J. E. Haddow, G. E. Palomaki, W. C. Allan [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – V. 341. – P. 549–555.
5. **Sutton, R.** The clinical spectrum of neurocardiogenic syncope / R. Sutton, M. Petersen // *J. Cardiovasc. Electrophysiology*. – 1995. – P. 569–576.
6. **Ladenson, P. W.** Thyrotoxicosis and the heart: something old and something new / P. W. Ladenson // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – V. 77. – P. 332–333.
7. **Woeber, K. A.** Thyrotoxicosis and the heart / K. A. Woeber // *N. Engl. J. Med.* – 1992. – V. 327. – P. 94–98.
8. **Gilligan, D. M.** The management of atrial fibrillation / D. M. Gilligan, K. A. Ellenbogen, A. E. Epstein // *Am. J. Med.* – 1996. – V. 101. – P. 413–421.
9. **Vanderpump, M. P. J.** The epidemiology of thyroid diseases / M. P. J. Vanderpump, W. M. G. Tunbridge // *Werner & Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text* / Ed. L. E. Braverman, R. D. Utiger. – 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. – P. 467–473.
10. **Davis, P. J.** Acute cellular actions of thyroid hormone and myocardial function / P. J. Davis, F. B. Davis // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. – V. 56. – Suppl. 16–23.
11. **Зиц, С. В.** Диагностика и лечение диастолической дисфункции левого желудочка / С. В. Зиц // *Кардиология-99 : труды первого международного научного форума*. – М., 1999. – 333 с.
12. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-Up Study / A. D. Krahn, J. Manfreda, R. B. Tate [et al.] // *Am. J. Med.* – 1995. – V. 98. – P. 476–484.
13. Effects of bisoprolol on heart rate variability in heart failure / F. Pousset, X. Copie, P. Lechat [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1996. – V. 77. – P. 612–617.

14. **Аметов, А. С.** Сердечно-сосудистая система при тиреотоксикозе / А. С. Аметов, М. Ю. Кониева, И. В. Лукьянова // *Consilium medicum*. – 2003. – № 11. – 5 т. – С. 660–663.
15. Impaired cardiac reserve and exercise capacity in patients receiving long-term thyrotropin suppressive therapy with levothyroxine / B. Biondi, S. Fazio, A. Cuocolo [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1996. – V. 81. – P. 4224–4228.
16. **Дедов, И. И.** Болезни щитовидной железы. Болезни эндокринной системы / И. И. Дедов ; под общ. ред. Е. И. Чазова. – М., 2000. – С. 252–264.
17. The committee on M-mode standardization of the American Society of Echocardiography. Recommendations regarding quantification in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements / D. J. Sahn, A. De Maria, J. Kisslo [et al.] // *Circulation*. – 1978. – V. 58. – P. 1072–1082.
18. Чреспищеводная электрокардиография и электрокардиостимуляция / Л. В. Чирейкин, Ю. В. Шубик, М. М. Медведев [и др.]. – СПб., 1999.
19. Влияние субсупрессивной терапии эутиреоидного зоба L-тироксина на гемодинамические и электрофизиологические показатели сердца, частоту пароксизмов фибрилляции предсердий у больных ИБС / Ф. К. Рахматуллин, Ю. Б. Беляева, Л. Е. Рудакова [и др.] // *Известия высших учебных заведений. Поволжский регион*. – 2006. – № 1. – С. 113–120. – (Медицинские науки).
20. Thyroid hormone and hemodynamic regulation of beta-myosin heavy chain promoter in the heart / K. Ojamaa, J. D. Klemperer, S. S. MacGilvray [et al.] // *Endocrinology*. – 1996. – V. 37. – P. 802–808.
21. Cardiac function, physical exercise capacity, and quality of life during long-term thyrotropin-suppressive therapy with levothyroxine: effect of individual dose tailoring / G. Mercuro, M. G. Panzuto, A. Bina [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2000. – V. 85. – P. 159–164.
22. **Klein, I.** Thyroid Hormone and the Cardiovascular System / I. Klein, K. Ojamaa // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344. – P. 501–509.
23. Cardiac effects of long term thyrotropin-suppressive therapy with thyroxine / B. Biondi, S. Fazio, C. Carella [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1993. – Vol. 77. – P. 334–338.
24. Minimal Cardiac Effects in Asymptomatic Athyreotic Patients Chronically Treated with Thyrotropin-Suppressive Doses of L-Thyroxine / L. E. Shapiro, R. Sievert, L. Ong [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 1997. – Vol. 82. – P. 2592–2595.
25. **Moruzzi, P.** Medium-term effectiveness of L-thyroxine treatment in idiopathic dilated cardiomyopathy / P. Moruzzi, E. Doria, P. G. Agostoni // *Am. J. Med.* – 1996. – V. 101. – P. 461–467.