

Т.Е. Морозова,*д.м.н., профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***О.А. Цветкова,***д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***А.Ю. Гурова,***к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова***T.E. Morozova,***MD, prof., head of the chair of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the I.M. Sechenov First MSU***O.A. Cvetkova,***MD, prof. of the chair of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the I.M. Sechenov First MSU***A.Yu. Gurova,***PhD, assistant of the chair of clinical pharmacology and pharmacotherapy of the I.M. Sechenov First MSU*

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ЦИТОХРОМА P₄₅₀ CYP 2D6 У ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ, ПРИНИМАЮЩИХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРЫ

A STUDY OF GENETIC POLYMORPHISMS OF CYTOCHROME P₄₅₀ CYP 2D6 IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE COMBINED WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE TAKING A BETA-BLOCKER

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ:

Татьяна Евгеньевна Морозова, заведующая кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии
Адрес: 119992, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6
Телефон: 8 (499) 248–75–44
E-mail: klinfarma@mail.ru
Статья поступила в редакцию: 30.09.2013
Статья принята в печать: 05.11.2013

CONTACT INFORMATION:

Tatyana Evgenievna Morozova, head of the chair of clinical pharmacology and pharmacotherapy
Address: 6 B. Pirogovskaya str., Moscow, 119992
Tel.: 8 (499) 248–75–44
E-mail: klinfarma@mail.ru
The article received: 30.09.2013
The article approved for publication: 05.11.2013

Аннотация. В статье рассматриваются проблемы лекарственной терапии пациентов с ишемической болезнью сердца в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких, принимающих бета-адреноблокаторы.

Annotation. The article deals with the problems of drug therapy of patients with coronary heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease taking beta-blockers.

Ключевые слова. Ишемическая болезнь сердца, хроническая обструктивная болезнь легких, бета-адреноблокаторы, лекарственная терапия.

Keywords. Coronary heart disease, chronic obstructive pulmonary disease, beta-blockers, drug therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Повышение эффективности и безопасности лекарственной терапии — первоочередная задача современного здравоохранения. Однако зачастую это сопряжено с некоторыми трудностями, которые

определяются различными факторами. В частности, наличие коморбидной патологии существенно затрудняет проведение полноценной, адекватной фармакотерапии каждого заболевания. Чрезвычайно большое медико-социальное значение — как в мире, так и в нашей стране — имеют болезни сердеч-

но-сосудистой и дыхательной систем, что определяется высоким уровнем заболеваемости, инвалидности и смертности. Согласно эпидемиологическим исследованиям, сочетание ишемической болезни сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) в структуре заболеваемости старших возрастных групп составляет 60–65%, число больных продолжает расти.

Бета-адреноблокаторы (БАБ) — широко используемый класс лекарственных средств, имеющий большую доказательную базу и относящийся к лекарственным средствам, способным влиять на прогноз у разных категорий больных: и при ИБС, и после острого инфаркта миокарда (ОИМ), при артериальной гипертензии (АГ), при хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Основанием для широкого использования БАБ послужило выявление роли хронической гиперактивации симпатoadреналовой системы в развитии эндотелиальной дисфункции, гипертрофии левого желудочка, злокачественных нарушений сердечного ритма и прогрессировании хронической сердечной недостаточности [1–3].

Благоприятные эффекты БАБ доказаны также и у больных с различными сопутствующими заболеваниями (в частности, при заболеваниях легких). Получены данные, свидетельствующие о том, что БАБ при длительном приеме улучшают выживаемость и снижают риск развития обострений у различных категорий пациентов с ХОБЛ. В ряде исследований на репрезентативных группах больных показано, что применение кардиоселективных БАБ ассоциировано со снижением смертности у пациентов с ХОБЛ, перенесших острый инфаркт миокарда или крупное кардиоваскулярное хирургическое вмешательство [4–6].

Однако наряду с благоприятным влиянием на прогноз, БАБ обладают важным и существенным недостатком — потенциально негативным влиянием на бронхиальную проходимость. Этот эффект детерминирован их воздействием на β_2 -адренорецепторы и, следовательно, чем больше β_1 -селективность, тем меньше побочные реакции. Не назначение БАБ, а также назначение их в низких дозах, является одной из наиболее важных проблем в лечении больных с сочетанной сердечно-легочной патологией [7].

Результаты проведенного нами ранее ретроспективного фармакоэпидемиологического анализа выбора сердечно-сосудистых препаратов у больных с сочетанием АГ и ИБС в условиях поликлиники и в условиях стационара также показали низкий процент использования БАБ. Характерным является недостаточный контроль уровней ЧСС и АД вследствие назначения низких доз БАБ и других пульсурежающих ЛС, что может быть связано с недостаточным уровнем знаний пациента о целевых

значениях ЧСС и АД, низкой приверженностью врача клиническим рекомендациям. При оценке приверженности к лечению БАБ оказалось, что через 2–3 мес. после выписки из стационара на подбранной терапии почти половина больных самостоятельно прекращают прием БАБ. Несмотря на выбор преимущественно кардиоселективных БАБ, у большинства больных либо не достигаются целевые дозы препаратов, либо БАБ отменяются из-за опасения усиления бронхообструкции. Все это требует выбор БАБ с хорошим профилем безопасности и с высокой β_1 -селективностью [8].

В последние годы широко развивается такое направление клинической фармакологии, как фармакогенетика, позволяющая оценивать генетические особенности пациента, которые обуславливают характер «ответа» на тот или иной лекарственный препарат. Большое значение это имеет в случае использования БАБ, в метаболизме которых может иметь значение генетический полиморфизм цитохрома P450 CYP2D6, с которым может быть связано изменение фармакологического ответа на БАБ.

С точки зрения фармакокинетических особенностей, наиболее изученным препаратом из БАБ является метопролол. Для прогнозирования нежелательных лекарственных реакций (НЛР) определяют разные аллельные варианты гена CYP2D6, который кодирует фермент биотрансформации метопролола. Так, носительство «медленных» аллельных вариантов, таких как CYP2D6*3 (rs35742686), CYP2D6*4 (rs3892097), CYP2D6*5 (делеция гена), CYP2D6*6 (rs5030655), CYP2D6*7 (rs5030867), CYP2D6*9 (rs5030656), CYP2D6*10 (rs1065852), CYP2D6*41 (rs28371725), может быть ассоциировано с низкой скоростью биотрансформации метопролола в печени, более высокими его концентрациями в плазме крови, более высоким риском развития НЛР (в первую очередь брадикардии), что продемонстрировано в т. ч. и в российской популяции пациентов. Носительство же «быстрых» аллельных вариантов CYP2D6*2 связано, наоборот, с высокой скоростью биотрансформации метопролола [9].

Частота носительства аллельного варианта CYP2D6*4 — наиболее часто встречающаяся у европеоидов (гомозиготное и гетерозиготное носительство) — в российской популяции составляет до 30%, в других европейских этнических группах — до 10% [10]. Очевидно, что изменения фармакокинетики метопролола у носителей функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 потенциально могут приводить к нежелательным реакциям при применении данного препарата, однако данные разных исследователей противоречивы. Так, данные Wuttke et al. (2002), которые изучили генотип CYP2D6 у 26-ти пациентов с серьезными нежелательными реакциями на метопролол (коллапс, асистолия, выраженная брадикардия, АВ блокады

III-й степени), показали, что 38% из них были гомозиготами по функционально дефектным аллельным вариантам гена CYP2D6. Эта частота была в 5 раз больше по сравнению с пациентами, у которых не наблюдались серьезные нежелательные реакции при применении метопролола [11]. С другой стороны, в исследовании Zineh I. et al. (2004) было показано отсутствие различий в частоте НЛР при применении метопролола и отсутствие корреляций между возникновением нежелательных реакций и фармакокинетическими показателями метопролола у пациентов с различными генотипами CYP2D6 [12].

Таким образом, данные об ассоциации носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 и нежелательных реакций метопролола противоречивы, хотя имеется больше данных за то, что у носителей функционально дефектных аллелей гена CYP2D6 чаще развиваются НЛР при применении метопролола.

В отношении другого БАБ, который также широко используется в клинической практике, небиволола, проводилось гораздо меньше исследований. Было установлено, что полиморфизмы CYP2D6 оказывают влияние на метаболизм небиволола, но не на его антигипертензивную эффективность и переносимость [13, 14].

В связи с этим представляется интересным, имеют ли значение фармакогенетические особенности у больных с сочетанной патологией — ИБС и ХОБЛ в отношении небиволола.

Цель исследования: оценить частоту носительства аллельного варианта цитохрома P450 CYP2D6*4 и провести анализ эффективности и переносимости бета-адреноблокатора небиволола при различных генотипах по полиморфному маркеру G1846A гена CYP2D6 у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ I–IV ст.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В открытое исследование фармакодинамических эффектов БАБ небиволола было включено 58 больных ИБС в сочетании с ХОБЛ, клинико-демографическая характеристика которых представлена в табл. 1.

Методы контроля включали, помимо общеклинического обследования и инструментальных методов обследования (ЭКГ, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, спирометрии и эргоспирометрии), проведение фармакогенетического тестирования с определением полиморфизма гена цитохрома P450 CYP2D6.

Небиволол назначался с 2,5 мг с титрованием дозы до целевой под контролем АД, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру. Регистрацию ЭКГ осуществляли в 12-ти стандартных отведениях в состоянии покоя (Schiller CS-200, Швейцария). Суточное мониторирование ЭКГ по Холтеру про-

Таблица 1.

Клинико-демографическая характеристика больных ИБС в сочетании с ХОБЛ, включенных в исследование фармакодинамических эффектов небиволола (n=58)

Показатель	Значение
Возраст (лет), $M \pm m$	64,09±7,39
Мужчины, n (%)	42 (72,4%)
Женщины, n (%)	16 (27,6%)
ИБС, n (%)	
Стенокардия I ФК	8 (13,8%)
II–III ФК	24 (41,4%)
ПИКС	26 (44,2%)
Стадия ХОБЛ, n (%)	
I	7 (12,1%)
II	20 (34,5%)
III	19 (32,8%)
IV	12 (20,7%)
Сопутствующая АГ, n (%)	49 (84,5%)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	9 (15,5%)

водили в течение полных 24 ч. с использованием двухканального регистратора (Schiller MT-200, Швейцария). Эргоспирометрию и спирометрию проводили на стресс-системе (тредмил) с рабочей станцией и газоанализатором, используя пневмотахометр (Schiller SC-200, Швейцария). Все эти исследования проводили до и через 12 недель после приема небиволола.

Генотипирование выполнялось в Центре клинической фармакологии ФГУБ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития, отделе персонализированной медицины и фармакогенетики.

Статистическая обработка проводилась с помощью Excell 2007, пакета прикладных статистических программ Statistica 6.0 с использованием стандартных алгоритмов вариационной статистики. Для оценки достоверности внутригрупповых различий показателей в динамике использовали критерий Уилкоксона. Для оценки достоверности межгрупповых различий показателей использовали критерий Манна-Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное фармакодинамическое исследование небиволола у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ I–IV-й стадии продемонстрировало антиаритмическую эффективность препарата (достоверное снижение количества НЖЭС и ЖЭС (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ)), антиише-

мическую эффективность (достоверное уменьшение количества эпизодов ишемии (по данным холтеровского мониторирования ЭКГ)), улучшение качества жизни (по шкалам опросника SF-36), безопасность в отношении бронхиальной проходимости и отсутствие снижения толерантности к физической нагрузке даже у пациентов с тяжелой и крайне-тяжелой стадиями ХОБЛ (отсутствие влияния на $ОФВ_1$, VO_{2peak} и другие параметры легочного газообмена) [15].

Хронотропная эффективность небиволола не вызывала сомнений. Подобранные дозы были достаточными для достижения целевой ЧСС и снижали ЧСС в покое на $11,25 \pm 9,97$ уд./мин ($p < 0,01$). В равной степени хорошо небиволол контролировал ЧСС при нагрузке. Максимальная ЧСС в ходе симптом-лимитированных проб на фоне терапии была меньше на $15,58 \pm 9,15$ ($p < 0,01$).

Не отмечено статистически значимого влияния препарата на бронхиальную проходимость: $ОФВ_1$ составил $2,09 \pm 0,98$ до начала лечения и $2,59 \pm 1,14$ в его процессе. Толерантность к физической нагрузке также не ухудшалась, хотя и имела место тенденция к уменьшению пикового потребления кислорода ($VO_2 peak$) — $15,8 \pm 4,28$ и $14,78 \pm 4,88$ ($p > 0,05$), особенно в группе тяжелых больных (ХОБЛ III–IV ст.) — $12,77 \pm 3,81$ и $10,79 \pm 4,92$ ($p > 0,05$). Параметры легочного газообмена, такие как минутная вентиляция, частота дыхания, дыхательный резерв, дыхательные эквиваленты по кислороду и углекислому газу, характеризующие экономичность внешнего дыхания, и коэффициент VE/VCO_{2slope} достоверно не менялись и свидетельствовали о том, что прекращение нагрузки не было обусловлено легочными причинами (табл. 2).

Таблица 2.

Влияние небиволола на параметры легочного газообмена у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ (M+m)

Параметры	Исходно	Через 3 мес.
VE (вентиляция), л/мин.	$44,07 \pm 14,27$	$42,33 \pm 17,31$
RR (частота дыхания), 1/мин.	$29,01 \pm 6,62$	$30,08 \pm 9,38$
BR (дыхательный резерв), %	$32,12 \pm 19,38$	$49,77 \pm 16,06$
EQO ₂	$28,71 \pm 5,92$	$27,36 \pm 4,41$
EQCO ₂	$38,79 \pm 7,88$	$37,55 \pm 6,7$
VE/VCO _{2slope}	$34,91 \pm 8,54$	$36,14 \pm 4,66$

При исследовании генетических полиморфизмов цитохрома P450 CYP 2D6 мы обнаружили, что носительство медленного аллеля встречается в 32,7% случаев, что согласуется с данными о частоте выявления аллельных вариантов в российской популяции [10] (рис. 1).

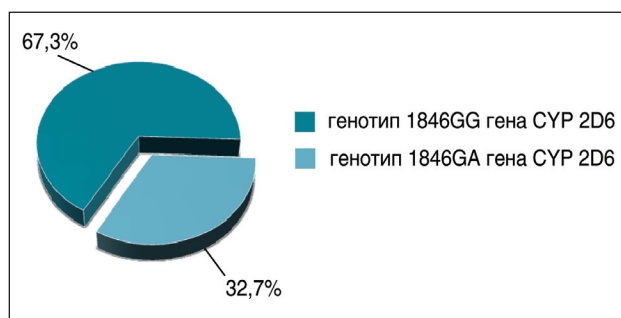


Рис. 1. Частота выявления генотипов 1846GG и 1846GA гена CYP 2D6

Обе группы (генотип 1846GG и 1846GA) были сопоставимы по возрасту и полу (табл. 3). Анализ распределения пациентов по группам носителей медленного аллельного варианта и носителей генотипа 1846GG гена CYP 2D6 показал, что вероятность наличия генотипа 1846GA гена CYP 2D6 у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ не зависит не только от пола, но и от тяжести течения ИБС и ХОБЛ (табл. 3).

Таблица 3.

Общая характеристика пациентов, имеющих сочетание ИБС с ХОБЛ с учетом генотипа (n=58)

Характеристики	Генотип 1846GA CYP 2D6	Генотип 1846GG CYP 2D6	Отличия
Количество больных, n (%)	19 (32,7%)	39 (67,3%)	$\chi^2 = 3,245$ $p = 0,072$
мужчин, n (%)	10 (17,2%)	31 (53,5%)	
женщин, n (%)	9 (15,5%)	8 (13,8%)	
Средний возраст $M \pm m$	$61,33 \pm 7,62$	$58,16 \pm 7,92$	$p^* = 0,134$
ХОБЛ I–II	18 (46,2%)	9 (47,4%)	$\chi^2 = 0,037$ $p = 0,647$
ХОБЛ III–IV	21 (53,8%)	10 (52,6%)	$\chi^2 = 0,037$ $p = 0,647$
ПИКС	19 (48,7%)	7 (36,8%)	$\chi^2 = 0,327$ $p = 0,567$
Стенокардия I–III ФК	18 (46,2%)	14 (73,6%)	$\chi^2 = 2,661$ $p = 0,09$

Примечание: p^* — межгрупповые различия (критерий Манна-Уитни) χ^2 -критерий — Хи-квадрат

Не было выявлено достоверных отличий между двумя группами пациентов в отношении целевых доз небиволола ($p > 0,05$), достижения ЧСС ($p > 0,05$) и частоты возникновения побочных эффектов ($p > 0,05$), что согласуется с результатами

исследования Jean Lefebvre et al. [4], в котором на фоне приема небиволола в дозе 5 мг/сут в течение 12-ти недель было установлено, что полиморфизмы CYP2D6 не оказывают влияние на антигипертензивную эффективность и переносимость (табл. 4).

Таблица 4.

Показатели ЧСС на подобранной дозе небиволола у носителей генотипа 1846GG и 1846GA гена CYP 2D6

Параметры	Генотип 1846GG гена CYP 2D6	Генотип 1846GA гена CYP 2D6
Средние дозы небиволола (мг/сут), $M \pm m$	$4,74 \pm 1,12$	$4,68 \pm 1,01$
Средняя ЧСС (уд/мин), $M \pm m$	$69,16 \pm 4,39$	$68,38 \pm 5,47$

Примечание: р — межгрупповые различия (критерий Манна-Уитни)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нами было показано, что среднетерапевтические дозы небиволола, необходимые для эффективной терапии сердечно-сосудистой патологии, безопасны при ХОБЛ. Они не оказывают влияния на ОФВ1 и не ухудшают функциональных возможностей дыхательной системы при физической нагрузке.

Носительство генотипа 1846GA гена CYP2D6 было выявлено у 32,7% обследованных больных ИБС в сочетании с ХОБЛ, генотипа 1846GG гена CYP2D6 — у 67,3%. Не было выявлено взаимосвязей между наличием генотипа 1846GA гена CYP 2D6 и тяжестью течения ИБС и ХОБЛ. Также носительство генотипа 1846GA гена CYP 2D6 не влияет на целевые дозы небиволола и частоту возникновения побочных эффектов у пациентов ИБС в сочетании с ХОБЛ.

Список литературы

- Гуревич М.А. Современные подходы к применению б-адреноблокаторов // *Экономический вестник фармации*. 2003. 3(61): 63–64.
[Gurevich M.A. Modern approaches to the use of b-blockers // *Ekonomichesky vestnik farmacii*. 2003; 3(61): 63–64.]
- Metra M., Giubbini R., Nodari S. Differential effects of beta-blockers in patients with failure: a prospective, randomized, double-blind comparison of the long-term of metoprolol versus carvedilol // *Circulation*. 2000; 102(5): 546–551.
- Nuttall S.L., Toescu V., Kendall M.J. Beta-blockade after myocardial infarction // *B.M.J.* 2003; 320 (7234): 581–588.
- Chen J., Radford M.J., Wang Y., Marciniak T.A., Krumholz H.M. Effectiveness of beta-blocker therapy after acute myocardial infarction in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 1950–1956.
- Gottlieb S.S., McCarter R.J., Vogel R.A. Effect of beta-blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction // *N. Engl. J. Med.* 1998; 339: 489–497.
- Dransfeld M.T., Rowe S.M., Johnson J.E., Bailey W.C., Gerald L.B. Use of beta blockers and the risk of death in hospitalised patients with acute exacerbations of COPD // *Thorax*. 2008; 63: 301–305.
- Кукес В.Г., Остроумова О.Д., Мамаев В.И. и др. Эффективность и безопасность различных бета-адреноблокаторов у пациентов с изолированной систолической гипертензией и сопутствующими сахарным диабетом и обструктивными болезнями легких // *Тер. архив*. 2003; 75 (8): 43–47.
[Kukes V.G., Ostroumova O.D., Mamaev V.I. et al. Efficacy and safety of different beta-blockers in patients with isolated systolic hypertension and concomitant diabetes and obstructive pulmonary disease // *Ter. arkhiv*. 2003; 75(8): 43–47.]
- Гурова А.Ю., Чаплыгин А.В., Свет А.В., Морозова Т.Е., Цветкова О.А. Особенности рациональной фармакотерапии бета-адреноблокаторами при сочетании ишемической болезни сердца и хронической обструктивной болезни легких // *Лечащий врач*. 2012; 2: 15–19.
[Gurova A.Yu., Chaplygin A.V., Svet A.V., Morozova T.E., Svetkova O.A. Features of rational pharmacotherapy with beta-blockers in combination with coronary heart disease and chronic obstructive pulmonary disease // *Lechaschy vrach*. 2012; 2: 15–19.]
- Сычев Д.А., Игнатьев И.В., Раменская Г.В., Андреев Д.А., Казаков Р.Е., Гасанов Н.А., Исакова Ж.О., Власкина М.В., Богословская С.И., Кукес В.Г. Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров для персонализации фармакотерапии в кардиологии (российский опыт). Сообщение второе: фармакогенетические исследования CYP2D6 // *Клиническая фармакология и терапия*. 2007; 4: 62–66.
[Sychev D.A., Ignatjev I.V., Ramenskaya G.B., Andreev D.A., Kazakov R.E., Gasanov N.A., Isakova Zh.O., Vlaschina M.V., Bogoslovskaya S.I., Kukes V.G. Pharmacogenetic studies of biotransformation system and conveyors for personalization of pharmacotherapy in cardiology (Russian experience). Second message: CYP2D6 pharmacogenetic studies // *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*. 2007; 4: 62–66.]
- Gaikovitch E.A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P.M., Brockmöller J., Frötschl R., Köpke K., Gerloff T., Chernov J.N., Roots I. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2003; 59(4): 303–312.

11. Wuttke H., Rau T., Heide R., Bergmann K., Bohm M., Weil J., Werner D., Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72(4): 429–347.
12. Wuttke H., Rau T., Heide R., Bergmann K., Bohm M., Weil J., Werner D., Eschenhagen T. Increased frequency of cytochrome P450 2D6 poor metabolizers among patients with metoprolol-associated adverse effects // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72(4): 429–347.
13. Lefebvre J., Poirier L., Poirier P., Turgeon J., Lacourciere Y. The influence of CYP2D6 phenotype on the clinical response of nebivolol in patients with essential hypertension // *British journal of clinical pharmacology*. 2007; 63(5): 575–582.
14. Lindamood C., Ortiz S., Shaw A., Rackley R., Gorski J.C. Effects of commonly administered agents and genetics on nebivolol pharmacokinetics: drug-drug interaction studies // *Journal of clinical pharmacology*. 2011. 51(4): 575–585.
15. Гурова А.Ю., Дурнецова О.С., Морозова Т.Е., Цветкова О.А. Возможности бета-адреноблокаторов у больных с сочетанной патологией // *Кардиосоматика*. 2011; 4: 48–53.
[Gurova A.Yu., Durnetsova O.S., Morozova T.E., Cvetkova O.A. Possibility of beta-blockers in patients with comorbidity // *Kardiosomatika*. 2011; 4: 48–53.]