

Генетические аспекты индивидуализации терапии бета-адреноблокаторами

Е.О. Счастливец

ФГУ «Поликлиника №1» УД Президента РФ

Индивидуальная чувствительность пациентов к лечению бета-адреноблокаторами может быть обусловлена различиями в строении генов белков, участвующих в их метаболизме, например, различиями в генах бета-адренергических рецепторов. Несмотря на наличие многочисленных полиморфизмов этих генов, принципиально выделение 4 разномименных вариантов кода в генах ADRB1 и ADRB2. В клинических исследованиях, посвященных изучению влияния генетических полиморфизмов на эффективность терапии бета-адреноблокаторами наиболее часто рассматривались варианты кода генов ADRB1 – Ser49Gly (145 AG), Arg389Gly (1165 CG) и варианты ADRB2 – Gln27Glu (79 CG), Gly16Arg (47 GA). В данном обзоре представлены результаты некоторых из этих исследований.

Ключевые слова: фармакогенетика, бета-адренорецептор, бета-адреноблокатор, полиморфизм.

Individual sensitivity of patients to β -adrenoblockator treatment may be determined by difference in gene structure of the proteins which take part in their metabolism. For example, they may have difference in genes of β -adrenergic receptors. Despite of multiple polymorphisms in these genes separation of 4 different variants in the code of ADRB1 and ADRB2 genes is principally important. In clinical trials studying the influence of genetic polymorphisms at the effectiveness of β -adrenoblockator therapy, code variants of genes ADRB1 – Ser49Gly (145 AG), Arg389Gly (1165 CG) and variants ADRB2 – Gln27Glu (79 CG), Gly16Arg (47 GA) were analyzed mostly often. This review presents results of some of these trials.

Key words: pharmacogenetics, β -adreno-receptor, β -adreno-blockator, polymorphism.

Антигипертензивная эффективность бета-адреноблокаторов изучалась во многих рандомизированных клинических исследованиях. В результате получена убедительная доказательная база в отношении положительного влияния бета-адреноблокаторов на прогноз, и бета-адреноблокаторы остаются препаратами первой линии для лечения артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца (ИБС). В то же время, индивидуальная чувствительность к этим препаратам может различаться в широких пределах, а у некоторых больных отмечаются побочные эффекты, чаще всего связанные с блокадой бета2-адренорецепторов, такие как периферическая вазоконстрикция, неблагоприятное влияние на метаболизм глюкозы и липидов, повышение тонуса мускулатуры бронхов. Чувствительность больного к лечению может в существенной степени зависеть от его генетических особенностей.

Целью настоящего обзора является обобщение сведений, касающихся генетических аспектов индивидуальной чувствительности к бета-адреноблокаторам.

Методы определения чувствительности к бета-адреноблокаторам

Для индивидуализации лечения необходимо, прежде всего, выбрать способ контроля действия лекарства. При изучении препаратов, целью назначения которых является влияние на прогноз заболевания, эта задача оказывается особенно сложной. Признаки, которые могут характеризовать действие лекарства и могут ассоциироваться с прогнозом принято называть «суррогатными» конечными точками. Для бета-адреноблокаторов в качестве таковых могут использоваться: снижение/увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) а также появление или регресс нарушений ритма и проводимости, по данным холтеровского монито-

рования электрокардиограммы, изменения уровня артериального давления, по данным суточного мониторинга артериального давления, в том числе, величины систолического артериального давления (САД) или диастолического артериального давления (ДАД) по сравнению с показателями при приеме плацебо в точке условного минимума или максимума действия препарата [2,6], данные, характеризующие внутрисердечную гемодинамику и реакции на острые фармакологические пробы. Существуют и другие методы, представляющие исключительно научный интерес. Это оценка вариабельности сердечного ритма с регистрацией ЭКГ, последующим спектральным анализом и определением состояния вегетативного гомеостаза [3], исследование величины бета-адренорецепции клеточных мембран [7], расчет метаболического коэффициента [1], исследование биоэлектрической активности головного мозга и т. п. Однако в настоящее время данные методы в клинической практике не используются.

Генетические аспекты индивидуальной чувствительности

Различная восприимчивость людей к лечению отмечена давно. Клинические наблюдения показали, что китайцы, например, более чувствительны, чем европейцы, к бета-адреноблокаторам [15], а негры демонстрируют менее выраженный ответ на антигипертензивное действие бета-адреноблокаторов, чем белые [32].

Различия в эффективности лекарств могут быть обусловлены генетическими различиями в белках, участвующих в их метаболизме. По этим характеристикам бета-адреноблокаторы могут существенно различаться (табл 1).

Другой путь формирования индивидуальной чувствительности — генетически обусловленная вариабельность чувствительности бета-адренорецепторов.

Таблица 1

Основные пути метаболизма и элиминации бета-блокаторов

Препарат	Основной путь экскреции	Метаболизм I фазы	Метаболизм II фазы	Наличие активных метаболитов
Ацебутолола гидрохлорид	Почки (40% — в виде метаболитов)		N— ацетилирование	Да
Атенолол	Почки			Нет
Бетаксолол	Печень	CYP2D6; CYP 1A1		Нет
Бисопролол	Почки и печень	CYP 2D6; CYP 3A4		Нет
Карведилол	Печень	CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A5	Глюкуронирование	Да
Эсмолол	Эритроциты		Деэстерификация	Нет
Лабеталол	Печень	CYP 2D6	Глюкуронирование	Нет
Метопролол	Печень	CYP 2D6 CYP 2C19	O-деалкилирование, алифатическое гидроксилирование	Нет
Надолол	Почки (100% в неизмененном виде)			Нет
Небиволол	Печень	CYP 2D6		Нет
Пиндолол	Почки+печень	CYP 2D6	Гидроксилирование, глюкуронирование	Нет
Пропранолол	Печень	CYP 2D6 CYP 2C19	Гидроксилирование	Да
Соталол	Почки			Нет
Тимолол	Почки+Печень	CYP 2D6		Нет

Бета-адренорецепторы — это белковые трансмембранные, состоящие из семи спиралей, рецепторы, которые находятся на клетках всего организма. Существует три подкласса данных рецепторов (Бета1, Бета2, Бета3). Бета1 и Бета2 адренорецепторы активно влияют на физиологию сердечно-сосудистой системы вследствие их обильного расположения в сердце и на гладкой мускулатуре сосудов. Бета3-адренорецепторы найдены в сердце, но их «кардиальная» роль не ясна. Данные рецепторы обширно представлены в жировой ткани. Наряду с огромным числом других рецепторов (сейчас их насчитывают более 1000), бета-адренорецепторы относятся к классу рецепторов, действие которых опосредуется G-белком. При их связывании с агонистом происходит активация G-белка и запускается реакция превращения аденозин-трифосфата в циклический аденозин 3'5'-монофосфат, который в дальнейшем используется в процессе сокращения кардиомиоцитов. Кроме того, с активацией протеина G связано функционирование Ca каналов. Все рецепторы, действие которых опосредуется G-протеином, построены по единому плану. Вторичная структура рецептора: NH2-конец белковой цепочки расположен экстрацеллюлярно, затем располагается семь трансмембранных секторов (в виде своеобразного серпантина), затем часть молекулы, осуществляющая связь с G-белком.

Полиморфизмы гена бета1-адренорецептора (ADRB1)

Лучше всего изучены полиморфные маркеры внутри гена ADRB1. Ген локализован в 10 хромосоме в регионе 10q23—q25. Описано 33 полиморфных маркера этого гена.

Наибольший интерес представляет полиморфный маркер Arg389Gly, располагающийся в домене, связанном с G-протеином. Полиморфные маркеры Ser49Gly и Ala59Ser расположены в лиганд-связывающем домене. При этом полиморфный маркер Ser49Gly находится в неравновесии по сцеплению с маркером Arg389Gly. Другие функционально активные полиморфные маркеры (Arg399Cys, Arg400Leu, His402Arg, Pro418Ala) располагаются в карбоксильном конце и также влияют на процесс активации G-протеина.

Полиморфизмы гена**бета2-адренорецептора (ADRB2)**

Ген ADRB2 локализуется в регионе 5q31—q32 5 хромосомы. Для гена ADRB2 описано 12 замен в кодирующей части. 5 из этих полиморфных маркеров приводят к аминокислотным заменам: Gly16Arg, Gln27Glu, Val134Met, Thr164Ile и Ser220Cys. Все эти маркеры могут быть связаны с функциональными свойствами рецептора. Рассматривается также влияние гаплотипов всех этих

полиморфных маркеров на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний и эффективность терапии.

Полиморфизмы гена бета3-адренорецептора (ADRB3)

Ген ADRB3 локализуется в 8 хромосоме, локус 8p12—p11.2. Изучается, в основном, его полиморфный маркер TRP64ARG. Показана его ассоциация с ожирением и сахарным диабетом. Изучается его роль в развитии артериальной гипертензии, однако его значение для фармакогеномических исследований значительно меньше, чем у полиморфных маркеров генов ADRB1 и ADRB2.

Клинические эффекты и полиморфизмы бета-адреноблокаторов

Ниже в таблице 2 приведены результаты наиболее известных исследований по влиянию различных генотипов на клинические эффекты бета-адреноблокаторов.

Принципиально выделение 4 разноименных вариантов кода в генах бета1-адренергического рецептора (ADRB1) и бета2-адренергического рецептора (ADRB2). Варианты ADRB1 — Ser49Gly (145 AG) и Arg389Gly (1165 CG) оба ассоциируются с измененной активацией рецептора сопряженным белком G, в то время как варианты ADRB2 — Gln27Glu (79 CG) и Gly16Arg (47 GA), в первую очередь связаны с измененным транспортом рецептора и его нисходящей регуляцией.

Первые два исследования, указанные в таблице 2, выполнялись разными авторами на одной когорте пациентов — это были участники исследования BEST (The

Исследования по влиянию различных генотипов на клинические эффекты бета-адреноблокаторов

Авторы	Пациенты	Генотипы	Препараты	Результаты
БУЦИНДОЛОЛ				
Sauer, Lowery и др. 2007 [24]	1040 пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) 3–4 фк по NYHA и мерцательной аритмией (МА)	ADRB1 Arg/Arg 389 P<0,01	Буциндолол	У 5,1% пароксизмы мерцания
			Плацебо	У 11,9% пароксизмы мерцания
		ADRB1 Gly/Gly 389 P=0,77	Буциндолол	У 8,9% пароксизмы мерцания
			Плацебо	У 9,7% пароксизмы мерцания
Sauer, Lowery и др. 2007 [25]	1040 пациентов с ХСН 3–4 фк по NYHA и желудочковой аритмией	ADRB1 Arg/Arg 389 P<0,01	Буциндолол	В 4,3% случаев желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков
			Плацебо	В 14,4% случаев желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков
		ADRB1 Gly/Gly 389 P=0,13	Буциндолол	В 6,6% случаев желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков
			Плацебо	В 10,4% случаев желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков
Liggett SB и др 2006 [29]	Пациенты с ХСН	ADRB1 CC-генотип	515 больных —буциндолол, 525 пациентов-плацебо	38% снижение смертности по сравнению с плацебо
		ADRB1 CG-генотип		Не показали различий в снижении смертности по сравнению с плацебо
		ADRB1 GG-генотип		
МЕТОПРОЛОЛ				
Mahesh Kumar, Koratagere Nagaraju и др [19]	201 мужчина-доброволец из Южной Индии.	ADRB1 Ser49Gly Arg389Gly	Метопролол, 75 мг однократно.	Влияние метопролола на кардиальные параметры при выполнении тредмил теста не зависело от генотипа испытуемого
Terra SG, Pauly DF и др [31]	61 пациент с систолической ХСН.	ADRB1 Gly/Gly 389 Ser/Ser 49	Метопролол от 12,5 мг до 200 мг в сут.	Требовали увеличения сопутствующей терапии
		ADRB1 ARG/ ARG 389 Gly/Gly 49		Не требовали увеличения сопутствующей терапии
Liu J, Liu ZQ и др [16]	16 здоровых мужчин	ADRB1 Gly/Gly 389 ARG/ARG 389	Метопролол	ARG 389 вариант ассоциировался с более выраженным снижением ЧСС (в покое и при нагрузке) и сист АД
Liu J, Liu ZQ и др [17]	223 пациента с эссенциальной АГ	ADRB1 49Ser389 Arg /49Ser389 Arg	25 мг метопролола каждые 12 ч 4 недели	Хороший ответ на терапию метопрололом, снижение САД на 12% и 8,4%, ДАД на 6,5% и 5,7% соответственно.
		ADRB1 49Ser389 Arg /49Gly389Arg		
		ADRB1 49Ser389Gly /49Gly389Arg		Не чувствительны к метопрололу в качестве антигипертензивной терапии
		ADRB1 49Ser389Gly /49Ser389 Gly		
Whitea Hazel L. Maqboola Azhar и др [37]	600 пациентов с ХСН	ADRB1 Arg/ Arg389 Gly/Gly 389 Arg389Gly	Метопролол SR	Gly389 аллель значимо не снижает заболеваемость/ смертность у пациентов, страдающих ХСН
Johnson JA, Zineh I и др. [12]	40 пациентов с АГ от 35 до 65 лет.	ADRB1 49Ser389 Arg /49Ser389 Arg	Метопролол, максимально по 200 мг дважды в день	Снижение АД на 14.7 мм рт ст
		ADRB1 Gly49Arg389 / Ser49Gly389		Снижение АД на 0.5 мм рт ст
КАРВЕДИЛОЛ				
Chen Lu, Meyers Deborah и др [9]	135 пациентов с неишемической кардиомиопатией и ХСН II—III ст.	ADRB1 Arg/ Arg389	Карведилол 50—100 мг ежедневно; 1,5 года	На 18,8% возросла фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ)
		ADRB1 Gly/Gly 389		На 9,4% возросла ФВ ЛЖ
		ADRB1 Arg389Gly		На 6% возросла ФВ ЛЖ

Kaye David M, Smirk Belinda и др. [13]	80 пациентов	ADRB2 Gln/Gln 27 Glu/Gln 27 Glu/Glu 27	Карведилол	У гомозигот по Gln 27 значительно меньше прирост ФВ ЛЖ, нежели у гомозигот по Glu 27 и гетерозигот
M.Metra, S. Nodari и др.[21]	183 пациента с ХСН, в течение 1 года	Gln/Gln 27 Glu/Gln 27 Glu/Glu 27	Карведилол как минимум 34 мг/день	Увеличение ФВ ЛЖ, снижение ЧСС, наиболее значимое у гомозигот Glu 27
Sehnert, Daniels и др [27]	637 пациента с ХСН	ADRB1 ADRB2	Карведилол	Значимо не влияют на выживаемость
Metra M, Covolo L и др [20]	183 пациента с ХСН	ADRB1 Arg389Gly	Карведилол, 1 год	Не показали ответа на терапию карведилолом
		ADRB2 Arg16Gly		
		ADRB2 Glu/Gln 27		Увеличение фракции выброса левого желудочка (ЛЖ).
АТЕНОЛОЛ				
Sofowora GG, Dishy V и др [28]	34 человека	ADRB1 Arg/Arg389	Атенолол	Более выраженное снижение АД (САД на 8,7 мм рт ст)
		ADRB1 Gly/Gly 389		Менее выраженное снижение АД (САД на 0,2 мм рт ст)
Karlsson J, Lind L и др [14]	101 пациент с АГ	ADRB1 Gly/Gly 49 Gly/Ser49 Ser/Ser 49	Атенолол	У носителей Gly 49 в большей степени снижалась ЧСС, нежели у Ser -гомозигот
Iaccarino G, Izzo R и др [10]	970 пациентов с АГ	ADRB2 Gln/Gln 27 Glu/Gln 27 Glu/Glu 27	Атенолол, эналаприл	У Glu 27-пациентов больше уменьшалась гипертрофия ЛЖ, нежели у Gln 27 на фоне эналаприла.
ПРОПРАНОЛОЛ				
Turnes J и др [33]	48 пациентов с циррозом печени	ADRB2 Gly16 – Glu/Gln 27	Пропранолол	Большее снижение ЧСС, сердечного индекса
		ADRB2 Arg16– Gln 27		Меньшее снижение ЧСС, сердечного индекса
БИСОПРОЛОЛ				
Bruck Heike и др [8]	18 мужчин	ADRB1 Arg/Arg389	Бисопролол 10 мг per os, добутамин	Большая активность ренина плазмы, заметно подавляющаяся бисопрололом.
		ADRB1 Gly/Gly 389		Меньшая активность ренина плазмы, влияние бисопролола незначительное
Rau T.; Demming A и др [22]	14 мужчин-добровольцев	ADRB1 Arg/Arg389	Бисопролол 10 мг per os, плацебо	Тахикардия при нагрузке выше
		ADRB1 Gly/Gly 389		Тахикардия при нагрузке ниже
Yu WP, Lou M и др [38]	110 пациентов с ХСН	ADRB1 CC-генотип	Бисопролол, 3 месяца	Значительное увеличение фракции выброса левого желудочка, уменьшение мозгового натрийуретического пептида (BNP).
		ADRB1 CG-генотип		Небольшое увеличение фракции выброса левого желудочка, уменьшение BNP.
		ADRB1 GG-генотип		Нет увеличения фракции выброса левого желудочка, уменьшения BNP.
БЕТАКСОЛОЛ				
Schwartz S.G и др [26]	23 здоровых добровольца	ADRB1 Arg/Arg389	Бетаксолол	Более выражено снижение внутриглазного давления, однако статистически н/д.
		ADRB1 Gly/Gly 389		Менее выраженный эффект на понижение внутриглазного давления.
Затейщиков Д.А и др [4]	81 пациент с эссенциальной АГ	ADRB1 Arg389Gly	Бетаксолол	Достоверных различий по динамике САД, ДАД, ЧСС нет
		CYP2D6 Pro34		Снижается САД, ДАД, ЧСС.

Beta-blocker Evaluation of Survival Trial), общее количество включённых пациентов составляло 2708 человек, наблюдение велось 2 года, 1040 пациентов были гено-

типированы. Буциндолол в качестве постоянной терапии показал значительное снижение сердечно-сосудистой смертности и количества госпитализаций, причём у

ARG/ARG 389 пациентов это положительное влияние было наиболее ярко выражено, в то время как Gly/Gly 389 пациенты слабо реагировали на терапию [36]. Была также предпринята попытка на том же генетическом материале доказать связь полиморфизмов бета1-адренорецепторов и частотой возникновения инфарктов на фоне базисной терапии бучиндололом, однако в ходе исследования было показано, что бучиндолол снижает частоту развития инфарктов вне зависимости от генотипических характеристик пациента [18]. Разработка бучиндолола в своё время была остановлена после клинических исследований на пациентах с сердечной недостаточностью, показавших, что он существенно не влияет на смертность в сравнении с плацебо, однако после субанализа пациентов, генотипированных по ADRB1, стала ясна причина этой «неудачи» препарата — изначально исследование велось без учёта генотипов испытуемых.

Относительно последнего исследования таблицы надо сказать, что изучение генов цитохрома P450 2D6 является привлекательным для исследователей, изучающих влияние бета-адреноблокаторов на организм, потому как все липофильные бета-адреноблокаторы подвергаются биотрансформации путем окисления с участием изофермента цитохрома P450 2D6 (CYP2D6), причем пресистемный метаболизм бета-адреноблокаторов при первом прохождении через печень составляет до 80 %. Липофильно-гидрофильные бета-адреноблокаторы, растворимые как в липидах, так и в воде (биспролол, пиндолол, целипролол) частично подвергаются биотрансформации в печени (40–60 %) под действием CYP2D6, остальная часть выводится почками в неизмененном виде [5].

За последние годы выполнен ряд исследований, посвященных изучению влияния носительства функционально дефектных аллельных вариантов гена CYP2D6 на фармакокинетику бета-адреноблокаторов. Например, работа по фармакогенетике метопролола у китайцев. Известно, что большинство китайцев имеет нуклеотид T188 в гене CYP2D6 (CYP2D6*10), когда как основная часть европейцев имеет нуклеотид C188 (CYP2D6*1). Десяти здоровым добровольцам дали метопролол per os. Несмотря на более высокую концентрацию в плазме пропранолола у лиц CYP2D6*10, чем у лиц CYP2D6*1, клинические эффекты от применения метопролола были примерно одинаковыми [11]. Была проведена работа и по изучению биспролола. Taguchi M и соавт. (2005), показали, что замены в гене CYP2C19 не влияют на фармакокинетику биспролола [30].

Saxena (1994) указывает на то, что 95 % всех «медленных» метаболизаторов по CYP2D6 являются носителями вариантов CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, остальные варианты встречаются гораздо реже [23].

Проводятся исследования для выявления новых генов, влияющих на чувствительность к бета-адреноблокаторам. У девяти человек изучена реакция на физические упражнения до и после однократного приема 25 мг атенолола per os и измерена экспрессия гена и-РНК. Оказалось, что около 50 генов изменяют свою экспрессию более, чем в 1.3 раза, а изменение экспрессии и-РНК девяти из них было статистически достоверно ($P < 0.05$). Многие из этих генов кодируют рибосомальные белки, некоторые — ядерные рибонуклеопротеины и сигнальные белки, которые первично не ассоцииру-

ются с действием бета-адреноблокаторов и чья роль в бета-адренергической передаче сигнала до конца не установлена [34].

Таким образом, несмотря на большое количество накопленных данных, до настоящего времени не существует клинических алгоритмов определения индивидуальной чувствительности к бета-адреноблокаторам, в связи с чем дальнейшие исследования в этой области остаются весьма актуальными.

Литература

1. Батищева Г.А.; Чернов Ю.Н.; Гончарова Н.Ю.; Ушаков И.Б.; Растяпина Е.В.; Тонких Е.В.; Чернов С.Ю. Описание изобретения к патенту Российской Федерации. Опубликовано 10.12.2005
2. Верткин А.Л., Тополянский А.В., Зиц С.В., Талибов О. В. Применение -адреноблокатора биспролола (конкора) в кардиологии. Методические рекомендации. — № 51. — М. — 1999. — 17 с.
3. Голощапов О.А., Кривых С.К., Рудь С.С., Машин А.А., Гонохова Л.Г. // Вестник аритмологии. — № 12. — 1999. — С. 48–50.
4. Затейщиков Д.А., Минушкина Л.О., Затейщикова А.А., Манхаева Б.Б., Савельева Е.Г., Кочкина М.С., Бровкин А.В., Никитин А.Г., Носиков В.В., Сидоренко Б.А. // Кардиология. — № 3. — 2008. — С. 20–26.
5. Кукес В. Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. — М.: Реафарм, 2004. — С. 18–27, 40–47.
6. Сидорова Н.В., Белькин Ю.А. Мониторирование артериального давления. Учебное пособие для врачей. — М. — 2001. — 43 с.
7. Стрюк Р.И., Длусская И.Г. Метод оценки адренореактивности организма по величине бета-адренорецепции клеточных мембран. — Москва. — 2000. — 11 с.
8. Bruck Heike, Leineweber Kirsten, Temme Thomas, Weber Melanie, Heusch Gerd, Philipp Thomas, Brodde Otto-Erich // J Am Coll Cardiol. — 2005. — Vol. 46. — P. 2111–2115.
9. Chen Lu, Meyers Deborah, Javorsky George et al. // Pharmacogenet Genomics. — 2007. — Vol. 17(11). — P. 941–9.
10. Iaccarino Guido, Izzo Raffaele, Trimarco Valentina, Cicolletta Ersilia, Lanni Francesca, Sorriento Daniela et al // Clin Pharmacol Ther. — 2006. — Vol. 80(6). — P. 633–45.
11. Huang CW, Lai ML, Lin MS, Lee HL, Huang JD // J Chin Med Assoc, January 1. — 2003. — Vol. 66(1). — P. 57–62.
12. Johnson J.A., Zineh I., Puckett B.J., McGorray S.P., Yarandi H.N., Pauly D.F. // Clin Pharmacol Ther. — 2003. — Vol. 74. — P. 44–52.
13. Kaye DM, Smirk B, Williams C, Jennings G, Esler M, Holst D. // Pharmacogenetics. — 2003. — Vol. 13. — P. 379–382.
14. Karlsson J., Lind L., Hallberg P., Michalsson K., Kurland L., Kahan T., Malmqvist K., Ohman K.P., Nyström F., Melhus H. // Clin Cardiol. — 2004. — Vol. 27(6). — P. 347–50.
15. Levy Richard A. // Journal Of The National Medical Association. — Vol. 94, №. 10 (suppl), Oct 2002.
16. Liu J., Liu Z.Q., Tan Z.R., Chen X.P., Wang L.S., Zhou G., Zhou H.H. // Clin Pharmacol Ther. — 2003. — Vol. 74(4). — P. 372–9.
17. Liu J., Liu Z.Q., Tan Z.R., Chen X.P., Wang L.S., Zhou G., Zhou H.H. // Clin Pharmacol Ther. — 2006. — Vol. 80(1). — P. 23–32. Epub 2006 Jun 8.

И др. авторы.