

Генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов и влияние на клиническую эффективность бета-адреноблокаторов

Ларина В.Н.¹, Леонова М.В.²

¹ Межрегиональная общественная организация «Ассоциация клинических фармакологов», Волгоград, Россия

² Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия

Бета-адреноблокаторы (БАБ) представляют собой ценный класс кардиоваскулярных препаратов и широко применяются в лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности (ХСН), аритмий сердца, значимо улучшая прогноз пациентов. Вместе с тем клиническая эффективность БАБ во многом зависит от генетического полиморфизма бета₁-адренорецепторов (*ADRB1*). Целью обзора явился систематический анализ научных данных фармакогенетических исследований о роли полиморфизма бета₁-адренорецепторов в клинической эффективности БАБ при лечении АГ, ХСН, фибрилляции предсердий. Используются результаты клинических исследований и мета-анализов. Наибольшее значение имеет генетический полиморфизм *ADRB1* по двум локусам – Arg389Gly и Ser49Gly; встречаемость вариантных и менее функционально активных аллелей Gly389 и Gly49 у европейцев достигает 27% и 15% соответственно. У носителей вариантных аллелей Gly389 и Gly49 наблюдался сниженный гипотензивный эффект применения БАБ, а в исследованиях отдаленной эффективности носительство вариантных аллелей сопровождалось повышением частоты и риска неблагоприятных исходов АГ. Носительство дикого генотипа Arg389Arg определено как предиктор хорошего ответа на БАБ при АГ. В фармакогенетических исследованиях получено подтверждение сниженного эффекта влияния БАБ на ремоделирование миокарда у пациентов с ХСН с носительством вариантного аллеля Gly389. По данным двух мета-анализов клинических исследований с применением БАБ у пациентов с ХСН частота увеличения фракции выброса левого желудочка была статистически значимо выше у носителей дикого генотипа Arg389Arg (отношение рисков 1,83, $p=0,001$). Напротив, при фибрилляции предсердий контроль частоты ритма на фоне приема БАБ достигался лучше в присутствии вариантного аллеля Gly389 с «потерей функции». Значение полиморфного аллеля Gly49 в эффективности БАБ оказалось менее очевидным и противоречивым. Тем не менее, в исследованиях более выраженный клинический эффект БАБ наблюдался у носителей дикого генотипа Ser49Ser, а также у носителей гаплотипа Ser49Ser/Arg389Arg. Таким образом, генетический полиморфизм *ADRB1* может быть еще одним важным предиктором эффективности БАБ в клинической практике, что необходимо учитывать при лечении сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: генетический полиморфизм, бета₁-адренорецепторы, бета-адреноблокаторы, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, фибрилляция предсердий.

Для цитирования: Ларина В.Н., Леонова М.В. Генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов и влияние на клиническую эффективность бета-адреноблокаторов. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2021;17(5):752-760. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-13.

Genetic Polymorphism of beta₁-adrenergic Receptors and the Effect on the Clinical Efficacy of beta-adrenoblockers

Larina V.N.¹, Leonova M.V.²

¹ Interregional Public Organization «Association of Clinical Pharmacologists», Volgograd, Russia

² Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Beta-adrenergic blockers are a valuable class of cardiovascular drugs and are widely used in the treatment of arterial hypertension (AH), coronary heart disease, chronic heart failure (CHF), cardiac arrhythmias, significantly improving the prognosis of patients. However, the clinical efficacy of beta-blockers is largely dependent on the genetic polymorphism of beta₁-adrenergic receptors (*ADRB1*). The aim of the review was a systematic analysis of scientific data from pharmacogenetic studies on the role of beta₁-adrenergic receptor polymorphism in the clinical efficacy of beta-blockers in the treatment of hypertension, chronic heart failure, and atrial fibrillation. The results of clinical trials and meta-analyses were used. Of greatest importance is the genetic polymorphism of beta₁-adrenergic receptors of two loci – Arg389Gly and Ser49Gly; the frequency of occurrence of variant and less functionally active alleles Gly389 and Gly49 in Europeans reaches 27% and 15%. The variant Gly389 allele has reduced functional activity and carriers have a weak response to the use of beta-blockers. In carriers of variant alleles Gly389 and Gly49 a reduced hypotensive effect on the use of beta-blockers was observed, and in studies of long-term efficacy, carriage of variant alleles was accompanied by an increase in the frequency and risk of unfavorable outcomes of hypertension. In pharmacogenetic studies, a reduced effect of the effect on myocardial remodeling in patients with CHF for beta-blockers in carriers of the variant Gly389 allele were confirmed. According to two meta-analyses of trials on use of beta-blockers in patients with CHF, the frequency of increased left ventricle ejection fraction was significantly higher in carriers of the wild Arg389Arg gene type (risk ratio=1.83, $p=0,001$). In contrast, in atrial fibrillation, the frequency of rhythm control with beta-blockers was achieved better in the presence of the variant allele Gly389 with “loss of function”. Another polymorphic Gly49 allele plays a role in desensitization and down-regulation of beta₁-receptor activity, although clinically this effect has been less obvious and contradictory. However, in studies, a more pronounced clinical effect of beta-blockers was observed in carriers of the wild genotype Ser49Ser, as well as in carriers of the haplotype Ser49Ser/Arg389Arg. Thus, genetic polymorphism *ADRB1* may be another important predictor of the effectiveness of beta-blockers in clinical practice, which must be taken into account in the treatment of cardiovascular diseases.

Key words: genetic polymorphism, beta₁-adrenergic receptors, beta-blockers, arterial hypertension, heart failure, atrial fibrillation.

For citation: Larina V.N., Leonova M.V. Genetic Polymorphism of beta₁-adrenergic Receptors and the Effect on the Clinical Efficacy of beta-adrenoblockers. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2021;17(5):752-760. DOI:10.20996/1819-6446-2021-10-13.

Received/Поступила: 01.04.2020

Accepted/Принята в печать: 06.10.2020

* Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку):

larinav@mail.ru

Введение

Бета-адреноблокаторы (БАБ) представляют собой ценный класс кардиоваскулярных препаратов. На протяжении многих десятков лет они широко применяются в лечении артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН), аритмий сердца, и значимо улучшают прогноз пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [1].

Бета₁-адренорецептор, экспрессируемый на кардиомиоцитах, действует как рецептор для катехоламинов. Локализованные в других органах и системах бета₁-адренорецепторы участвуют в реализации многих других функций организма и, прежде всего, сердечно-сосудистой системы, являясь главной фармакологической мишенью для действия БАБ. Вместе с тем, фармакологический ответ на применение БАБ характеризуется высокой межиндивидуальной вариабельностью среди больных, что может быть причиной снижения их клинической эффективности.

В последние два десятилетия большой научный интерес вызывают фармакогенетические исследования с позиции оценки влияния генетического полиморфизма различных мишеней лекарственных препаратов на их эффективность, что особенно значимо для назначения лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Фармакогенетика БАБ является одной из наиболее важных областей ввиду их роли в регуляции сердечно-сосудистой системы, а фармакогенетические исследования бета-адренорецепторов создают основу для развития персонализированного подхода в терапии БАБ при АГ и ХСН [2].

Генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов

Известны два наиболее частых полиморфизма гена бета₁-адренорецепторов (ADRB1) – Arg389Gly и Ser49Gly. Полиморфизм локуса 1165G>C сопровождается заменой аргинина (Arg) (аллель С) на глутамин (Gly) (аллель G) в аминокислоте 389, полиморфизм локуса 145A>G сопровождается заменой серина (Ser) на Gly в аминокислоте 49 [3]. Локус Arg389Gly локализован на карбокситерминальном участке пептидной цепи с внутриклеточной поверхности мембраны клетки. При носительстве вариантного аллеля Gly389 наблюдается снижение активности влияния аденилатциклазы бета₁-адренорецептора на действие агониста по сравнению с диким вариантом Arg389Arg в 3-4 раза, и, соответственно, возможен менее выраженный эффект на применение БАБ [4]. В дополнение локус Arg389Gly является детерминантой не только гемодинамических эффектов, но и активности ренина плазмы: при носительстве Gly389 наблюдается менее выраженная активность [5].

В противоположность функциональной роли вариантного гена Gly389 в локусе Arg389Gly локус Ser49Gly локализован на аминотерминальном участке с наружной стороны мембраны клеток. Носительство вариантного аллеля Gly49 (аллель G) имеет почти в 5 раз более высокую активность β₁-адренорецептора при стимуляции агониста в сравнении с Ser49 (аллель A), но и более выраженную десенситизацию (down-регуляцию) бета₁-адренорецепторов при длительной активации агонистом [6].

Таким образом, полиморфизм бета₁-адренорецепторов может быть предиктором клинической эффективности, увеличивая число пациентов, ответивших на терапию (респондеров) БАБ.

Распространенность Gly389 у европейцев составляет около 27% и до 47% у афроамериканцев; частота Gly49 в популяции не имеет расовой зависимости и составляет около 15% (табл. 1) [3].

Генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов и эффективность бета-адреноблокаторов при АГ

Известно, что существует широкая вариабельность гипотензивного эффекта (от 30% до 60%) в применении БАБ для лечения АГ в клинической практике. Помимо активности ренина плазмы, влияющей на межиндивидуальную вариабельность эффекта, имеют значение этнические факторы: отмечено, что среди африканцев гипотензивная эффективность БАБ существенно меньшая, чем среди европейской популяции. Таким образом, гипотензивная эффективность БАБ может быть обусловлена генетическим полиморфизмом бета₁-адренорецепторов.

В клинических исследованиях (КИ) последних 20 лет проводилось изучение роли генетического полиморфизма бета₁-адренорецепторов в гипотензивном эффекте различных БАБ, в частности, различающихся степенью селективности к адренорецепторам (табл. 2).

Одно из первых исследований по изучению роли полиморфизма Arg389Gly в гипотензивном эффекте

Table 1. Prevalence of beta₁-adrenergic receptor polymorphism in different ethnic populations

Таблица 1. Распространенность полиморфизма бета₁-адренорецепторов в разных этнических популяциях

Популяция	Вариантные аллели	
	Gly389	Gly49
Европейцы, %	24-34	12-16
Афроамериканцы, %	39-46	23-28
Испанцы, %	31-33	20-21
Азиаты, %	20-30	14

Table 2. Results of pharmacogenetic studies of beta₁-adrenergic receptors to assess the hypotensive effect of beta-blockers
Таблица 2. Результаты фармакогенетических исследований бета₁-адренорецепторов по оценке гипотензивного эффекта бета-адреноблокаторов

Характеристика КИ	n	Препарат, длительность приема	Исходы	Влияние полиморфизмов
Ретроспективное (пациенты с АГ) [7]	92	Атенолол, бисопролол, 4 нед	ΔСАД, ΔДАД	Arg389=Gly389
Проспективное (здоровые лица) [8]	34	Атенолол 1 доза	ΔСАД, ΔсрАД, ΔЧСС	Arg389>Gly389*
Проспективное (здоровые лица) [9]	16	Метопролол, 1 день	ΔСАД, ΔДАД, ΔЧСС	Arg389>Gly389*
Проспективное (пациенты с АГ) [10]	40	Метопролол, 4 нед	ΔДАД, ΔСАД, респондеры	Arg389>Gly389* Ser49>Gly49*
Проспективное (пациенты с АГ) [11]	61	Метопролол, 4 нед	ΔДАД, ΔСАД, ΔсрАД	Arg389>Gly389* Ser49>Gly49*
Проспективное (здоровые лица) [12]	110	Карведилол, 1 доза	ΔСАД, ΔДАД, ΔЧСС	Arg389=Gly389 Gly49>Ser49*
Проспективное (пациенты с АГ) [13]	87	Карведилол, 10 дней	ΔДАД, ΔСАД	Arg389>Gly389* Gly49>Ser49
Проспективное (пациенты с АГ) [14]	233	Бисопролол, 4 нед	ΔДАД, ΔСАД	Arg389<Gly389* Ser49>Gly49*

*наличие статистической значимой разницы между группами
КИ – клиническое исследование, ΔСАД – изменение систолического артериального давления, ΔДАД – изменение диастолического артериального давления, ΔЧСС – изменение частоты сердечных сокращений

бета₁-селективных препаратов атенолола и бисопролола было проведено у 147 нелеченных пациентов с АГ европейской популяции [7]. Несмотря на данные *in vitro* по значительной разнице в реактивности бета₁-адренорецепторов между аллелями Arg389 и Gly389, различий в гипотензивном эффекте между носителями разных генотипов среди пациентов с АГ выявлено не было, что авторы связывали с недостаточной мощностью исследования. Различия в степени снижения АД зависели только от активности ренина плазмы, хотя эта активность также имеет генетическую опосредованность [7].

В другом исследовании изучали гемодинамические реакции после приема 25 мг атенолола у 21 здоровых пациентов, гомозиготных по Arg389, и у 13 здоровых пациентов, гомозиготных по Gly389 гена бета₁-адренорецепторов [8]. Результаты показали, что атенолол вызывал значительно большее снижение систолического и среднего АД в покое у носителей Arg389Arg, чем у носителей Gly389Gly. Однако влияние на частоту сердечных сокращений (ЧСС) и систолическое артериальное давление (САД) во время физической нагрузки на фоне атенолола не различалось между двумя группами генотипов [8].

В исследовании у 16 здоровых пациентов китайской популяции с АГ изучали влияние полиморфизма Arg389Gly на действие метопролола на уровень АД и ЧСС в покое и при нагрузке [9]. Метопролол применяли в дозах 75, 150, 225 мг/сут. Влияние метопролола на ЧСС и уровень САД отмечалось в покое и при нагрузке, и было дозозависимым; более значимый эффект от-

мечался у гомозиготных носителей Arg389Arg в сравнении с носителями Gly389Gly. При этом плазменные концентрации метопролола через 3 ч после приема препарата статистически значимо не различались у носителей Arg389Arg и Gly389Gly, что может свидетельствовать о генетически обусловленных изменениях фармакодинамики метопролола [9].

В ряде исследований изучали роль полиморфизмов обоих локусов (гаплотипов) Arg389Gly и Ser49Gly гена бета₁-адренорецепторов в гипотензивной эффективности БАБ.

В работе J.A. Johnson и соавт. у 40 пациентов с АГ изучали влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly на степень снижения АД по данным суточного мониторинга АД (СМАД) после применения метопролола в дозах от 50 мг с титрованием до 200 мг в течение 4 нед [10]. На фоне лечения метопрололом показано в 2 раза большее снижение среднесуточного диастолического АД (ДАД) (12% против 5,1%, $p=0,012$) и в 3 раза большее снижение среднедневного ДАД (13,3% против 4,5%, $p=0,0018$) у гомозиготных носителей Arg389Arg, чем у носителей Gly389Gly – абсолютная разница составила 6,5 мм рт.ст. и 8,6 мм рт.ст. соответственно. Аналогичная тенденция отмечена и по степени снижения среднедневного САД у гомозиготных носителей Arg389Arg. В результате респондеров к терапии метопрололом среди носителей Arg389 было 89% и 11% – среди носителей Gly389 ($p<0,01$); среди пациентов, не ответивших на терапию (non-респондеров) было статистически значимо больше афроамериканцев. Анализ гипотензивного эффекта

по полиморфизму Ser49Gly показал более высокую степень снижения АД по параметрам СМАД у гомозиготных носителей Ser49 по сравнению с носителями Gly49, с тенденцией к значимости для 24-часового и дневного снижения ДАД ($p=0,08$). Оценка выраженности гипотензивного эффекта для гаплотипов выявила, что у носителей вариантного аллеля Gly в обоих локусах (Gly49Arg389/Ser49Gly389) не было ответа на метопролол, в то время как у гомозиготных носителей по аллелю дикого типа в обоих локусах (Ser49Arg389/Ser49Arg389) наблюдалось выраженное снижение ДАД на 14,7 мм рт.ст. Важно отметить, что в данном исследовании проводили определение плазменной концентрации метопролола, и не было обнаружено никаких различий в площади под кривой концентрация-время для S-метопролола между носителями Arg389Arg и Gly389, что позволяет предположить, что выявленные изменения в гипотензивном эффекте не связаны с различиями в фармакокинетике, а обусловлены именно различиями в фармакодинамике [10].

Еще в одном КИ также проводили оценку влияния двух полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly на гипотензивный эффект метопролола у 61 пациента с АГ [11]. Метопролол применяли в дозе 50 мг/сут в течение 4 нед. Результаты показали значимое влияние полиморфизма локуса Arg389Gly на выраженность гипотензивного эффекта метопролола. Так, у гомозиготных носителей Arg389Arg был более выраженное гипотензивное влияние на САД (10,4% против 1,1%, $p<0,001$), на ДАД (6,1% против 0,9%, $p<0,001$) и среднее АД (8,1% и 1%; $p<0,001$) в сравнении с носителями Gly389Gly. Полиморфизм другого локуса Ser49Gly показал меньший вклад в гипотензивный эффект метопролола: у носителей вариантного аллеля Gly49 показано меньшее влияние на САД, чем у носителей дикого Ser49Ser (5,3% и 8,4% соответственно; $p=0,047$); влияние на уровень ДАД и среднее АД также было менее выражено, но различия не получили статистической значимости. При этом был отмечен эффект влияния гаплотипов: наибольшее снижение САД, ДАД и среднего АД наблюдалось у гомозиготных и гетерозиготных носителями диких аллелей 49Ser389Arg/49Ser389Arg и 49Ser389Arg/49Gly389Arg, тогда как у носителей вариантного аллеля Gly в обоих локусах достоверного эффекта не было [11].

В двух фармакогенетических исследованиях изучали роль полиморфизма бета₁-адренорецепторов в гипотензивном эффекте карведилола. В первом исследовании у 110 здоровых пациентов оценивали эффект приема 25 мг карведилола в покое и при нагрузке [12]. Статистически значимое снижение АД отмечалось у пациентов с разными генотипами Ser49Gly ($p=0,01$): со средним снижением на 14,1, 10,8 и 8,1 мм рт.ст.

у носителей генотипов Gly49Gly, Ser49Gly и Ser49Ser соответственно. Влияния полиморфизма другого локуса Arg389Gly на гипотензивный эффект карведилола не было. В другом исследовании у 87 пациентов китайской популяции с АГ изучали влияние полиморфизмов Arg389Gly и Ser49Gly на уровень АД после приема 10 мг карведилола в течение 10 дней [13]. Было выявлено более выраженное снижение ДАД у гомозиготных носителей дикого генотипа Arg389Arg по сравнению с носителями Gly389Gly (10,61 против 2,62 мм рт.ст., $p=0,013$). Кроме того, носители гаплотипов Gly49Arg389/Ser49Arg389 отличались в 5,7 раз по степени снижения ДАД в сравнении с гомозиготными носителями Ser49Gly389 (16,11 против 2,83 мм рт.ст., $p=0,0055$), что также подтверждает роль полиморфизма Gly49 в ответе на БАБ.

В рамках рандомизированного двойного слепого КИ GENRES (GENetics of drug RESponsiveness in essential hypertension) изучалась роль полиморфизма обоих локусов Ser49Gly и Arg389Gly бета₁-адренорецепторов в гипотензивном эффекте бисопролола у 233 пациентов с АГ [14]. Бисопролол применялся в дозе 5 мг в течение 4 нед, оценивали офисное АД и данные СМАД. Результаты исследования показали, что полиморфизм локуса Ser49Gly оказывает влияние на выраженность снижения АД: у носителей гомозиготы дикого типа Ser49Ser отмечена лучшая динамика АД при приеме бисопролола, чем у носителей гетерозиготы Ser49Gly, с разницей САД и ДАД 1,6 и 1,4 мм рт.ст. ($p=0,04$ и $p=0,06$, соответственно). Однако результаты по оценке роли полиморфизма другого локуса были неожиданные: лучшее снижение САД и ДАД получено у носителей вариантного генотипа Gly389Gly в сравнении с носителями дикого генотипа Arg389Arg ($p=0,02$ и $p=0,01$), что входит в противоречие с предшествующими клиническими данными.

В одном исследовании было проведено изучение роли фармакогенетики ADRB1 в отдаленной эффективности лечения АГ, в частности в рамках субисследования INVEST-GENES ($n=5895$) (15). Была выявлена значимая негативная роль гаплотипа Ser49-Arg389 в повышении риска смертности пациентов с осложненной АГ (отношение рисков [ОР]=3,66, $p=0,001$), однако этот риск имел отношение к группе пациентов, получавших верапамил SR (ОР=8,58, $p=0,003$), но не к группе, получавшей атенолол (ОР=2,31, $p=0,11$), что показало протективный эффект бета₁-адреноблокатора. Этот результат объясняется тем, что гаплотип Ser49-Arg389 показывает большую чувствительность бета₁-адренорецепторов к активации катехоламинами, что проявляется более высокой ответной реакцией на блокаду бета-адренорецепторов и согласуется с данными по более выраженному гипотензивному эффекту [10].

Magvanjav O. и соавт. изучалась роль генетического полиморфизма ADRB1 по обоим локусам (Ser49Gly и Arg389Gly) в отдаленной эффективности БАБ в сердечно-сосудистых исходах у пациентов с осложненной АГ и инсультом в анамнезе в рамках исследования SPS3 (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes) [16]. В субисследовании SPS3-GENES у 96 пациентов были проведены генетические тесты. Изучали основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события (инсульт, инфаркт миокарда и общая смертность) с/без стратификации при лечении бета-адреноблокаторами. Оценивалась гипотеза, что менее функционально активные аллели 49Gly и 389Gly способствуют повышению риска неблагоприятных исходов АГ и снижают эффективность бета-адреноблокаторов. Было выявлено, что у носителей аллеля Gly49 частота развития неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов была вдвое выше, чем у носителей генотипа Ser49Ser (10,5% против 5,4%, $p=0,004$). Носители аллеля Gly49 по сравнению с пациентами, его не имеющие, имели значимые ассоциации с развитием неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов (ОР 1,62; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,00-2,68) и ишемическим инсультом (ОР 1,81; 95% ДИ 1,01-3,23). Фармакогенетический анализ эффективности бета-адреноблокаторов у носителей аллеля Gly49 показал большую частоту исходов по сравнению с не получавшими БАБ и не носителями аллеля (15,7% против 5,8%; $p=0,0004$) и по сравнению с носителями генотипа Ser49Ser (15,7% против 7,6%; $p=0,018$). По влиянию на риск развития инсульта генетический полиморфизм локуса Ser49Gly показал особую значимость: так, носители аллеля Gly49, принимавшие БАБ, имели статистически значимо повышенный риск инсульта в сравнении с не получавшими эти препараты и не носителями аллеля (ОР=2,92, $p=0,01$). Кроме того, у носителей аллеля Gly49, принимавших БАБ, оказался более высокий средний уровень САД по сравнению с носителями Gly49, получавшими другие антигипертензивные препараты (132,4 против 128,4 мм рт.ст.; $p=0,023$). Эти данные предполагают, что связь между аллелем Gly49 и неблагоприятным риском сердечно-сосудистых исходов АГ может быть усилена лечением БАБ. Не было обнаружено ассоциаций эффективности БАБ с полиморфизмом Arg389Gly [16].

Таким образом, получены данные о роли полиморфизма бета₁-адренорецепторов в гипотензивной эффективности БАБ. Наибольшую значимость имеет полиморфизм локуса Arg389Gly, показавшего более выраженный гипотензивный эффект БАБ у носителей дикого варианта генотипа Arg389Arg. Генотип Arg389Arg определен как предиктор хорошего ответа на БАБ, данные о связи между полиморфизмом Arg389Gly и реакцией АД на БАБ помогают объяснить

механизм различий в гипотензивном эффекте между европейцами и афроамериканцами. По сравнению с афроамериканцами европейцы имеют более высокую частоту генотипа Arg389Arg (53% против 34% у афроамериканцев) в гене бета₁-адренорецепторов. Следовательно, разница в частоте генотипа между двумя расами может играть роль в возникновении различий в ответах на терапию БАБ. Роль другого локуса Ser49Gly в гене бета₁-адренорецепторов более противоречива, хотя показана большая частота и риск развития неблагоприятных исходов АГ у носителей вариантного аллеля Gly49, а в исследованиях гаплотипов удается проследить более выраженный гипотензивный эффект при наличии дикого аллеля Ser49.

Полиморфизм бета₁-рецепторов и эффективность бета-адреноблокаторов при ХСН

Доказана эффективность БАБ в лечении пациентов с ХСН в улучшении выживаемости, что достигается воздействием на активацию симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензиновой систем. Тем не менее, прогноз пациентов с сердечной недостаточностью значимо варьирует, что свидетельствует о межиндивидуальной вариабельности ответа на фармакотерапию БАБ среди пациентов. Кроме того, имеются убедительные доказательства того, что дозы БАБ часто не титрованы до целевых, частично из-за опасений декомпенсации ХСН во время титрования. Результаты фармакогенетических исследований по поиску ассоциаций между полиморфизмом бета₁-адренорецепторов и эффективностью применения БАБ у пациентов с ХСН суммированы в табл. 3.

Первое сообщение о роли полиморфизма бета₁-адренорецепторов по локусу Ser49Gly в выживаемости пациентов с ХСН на фоне терапии бета-адреноблокаторами было показано в рамках эпидемиологического исследования в Швеции [17]. 184 пациентам с ХСН было проведено фармакогенетическое тестирование. Среди 92 пациентов, получавших бета-адреноблокаторы, частота исходов (смертность, госпитализации в связи с ХСН) у носителей дикого генотипа Ser49Ser была статистически значимо больше в сравнении с носителями вариантного генотипа Ser49Gly – 62% против 39% соответственно ($p=0,005$). Пациенты без мутации (носители дикого генотипа Ser49Ser) имели значительно более низкую выживаемость по сравнению с пациентами с генотипом Ser49Gly (ОР 2,34; 95% ДИ 1,30-4,20, $p=0,003$); при многофакторном анализе ОР 2,03 (95% ДИ 0,99-4,16; $p=0,05$) [17].

Роль полиморфизма по локусу Ser49Gly в выживаемости пациентов с ХСН на фоне терапии бета-адреноблокаторами была подтверждена еще в одном исследовании у 375 пациентов с ХСН с дилатационной

Table 3. Results of pharmacogenetic studies of beta₁-adrenergic receptors to assess the effectiveness of beta-blockers in chronic heart failure

Таблица 3. Результаты фармакогенетических исследований бета₁-адренорецепторов по оценке эффективности бета-адреноблокаторов при ХСН

Характеристика КИ	n	Препарат, длительность приема	Основной оцениваемый параметр в КИ	Влияние полиморфизмов
Проспективное (пациенты с ХСН) [24]	54	Метопролол CR/XL, 5 мес	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Ретроспективное (пациенты с ХСН) [26]	224	Карведилол, 6 мес	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Проспективное (пациенты с ХСН) [27]	135	Карведилол, 1 год	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Проспективное (пациенты с ХСН) [28]	135	Карведилол, 1,5 года	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Проспективное (пациенты с ХСН) [29]	183	Карведилол, 1 год	ФВ ЛЖ	Arg389>Gly389*
Ретроспективное (пациенты с ХСН) [30]	199	Бисопролол, карведилол, 3 мес	ФВ ЛЖ	Arg389=Gly389 Ser49=Gly49
Проспективное (пациенты с ХСН) [17]	184	Разные, 5 лет	Выживаемость	Ser49<Gly49**
Проспективное (пациенты с ХСН) [18]	375	Разные, 5 лет	Смертность	Ser49>Gly49* Arg389=Gly389
Проспективное РКИ BEST [20]	1040	Буциндолол, 2 года	Выживаемость	Arg389>Gly389*
Проспективное РКИ HF-ACTION [21]	957	Разные, 2,5 года	Смертность	Arg389>Gly389*

*наличие статистической значимой разницы между группами
РКИ – рандомизированное клиническое исследование, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка

кардиомиопатией [18]. Так, для лечения средняя дозировка БАБ (метопролола, бисопролола, карведилола) у носителей вариантного генотипа Ser49Gly была статистически значимо меньше (меньше 50% целевой дозы), чем у носителей дикого генотипа Ser49Ser ($p=0,065$), а 5-летняя смертность статистически значимо меньше у носителей вариантного аллеля 49Gly ($OR=0,31$, $p=0,014$). Ассоциация полиморфизма по локусу Arg389Gly со смертностью пациентов с ХСН на фоне терапии БАБ была менее очевидной, и риск 5-летней смертности был повышен у носителей Gly389Arg ($OR=1,79$, $p=0,08$) [18].

При изучении взаимосвязи между полиморфизмом по локусу Arg389Gly бета₁-адренорецепторов и главными исходами (смерть и госпитализация) в крупном рандомизированном КИ MERIT-HF (Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure, $n=3991$) не было обнаружено статистически значимой связи [19], однако этот анализ имел существенные недостатки, поскольку он объединил группы лечения (метопролола сукцинат CR/XR) и плацебо в одну группу и проверил связь между результатами и генотипом.

Уточнение связи между полиморфизмом по локусу Gly389Arg и отдаленным эффектом БАБ в исходах ХСН было проведено ретроспективно по результатам двух крупных исследований BEST (β -Blocker Evaluation of Survival Trial) и HF-ACTION (Heart Failure: A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training), в которых были когорты пациентов, прошедших фармакогенетическое тестирование. В фармакогенетиче-

ском субисследовании BEST ($n=1040$) применение буциндолола у носителей Arg389 имело статистически значимое снижение смертности на 38% ($OR\ 0,62$, $p=0,03$) и снижение комбинированного исхода (смерть/госпитализация в связи с ХСН) на 34% ($OR\ 0,66$, $p=0,004$) в сравнении с группой плацебо, тогда как у носителей Gly389 значимого улучшения выживаемости пациентов с ХСН не было отмечено ($OR=0,90$, $p=0,57$) [20]. В фармакогенетическом субисследовании HF-ACTION ($n=957$), наоборот, частота общей смертности у носителей гомозиготного генотипа Arg389Arg на фоне применения низких доз БАБ значительно выше в сравнении с носителями вариантного аллеля Gly389 ($OR=2,03$, $p=0,015$); для повышения частоты благоприятного исхода у носителей Arg389Arg требовалось применение высоких доз БАБ [21]. Позднее, учитывая единую методологию этих исследований, был проведен ретроспективный анализ дозозависимого влияния БАБ на выживаемость пациентов с ХСН в зависимости от полиморфизма гена адренергических рецепторов [22]. Выделяли низкую дозу или высокую дозу БАБ в соответствии с суточной дозой, стандартизированной в эквиваленте карведилолу. В когорте BEST было показано, что только применение высокой дозы БАБ буциндолола у гомозиготных носителей генотипа Arg389Arg приводило к значимому снижению риска общей смертности ($OR=0,40$, $p=0,0002$) и сердечно-сосудистой смертности/госпитализации в связи с декомпенсацией ХСН ($OR=0,49$, $p<0,001$), тогда как у носителей аллеля Gly389 даже при использовании высокой дозы БАБ не улучшалась выживаемость. Таким

образом, генотип ADRB1 предсказал терапевтический эффект только при использовании высоких доз бундолола – снижение риска общей смертности у носителей генотипа Arg389Arg на 46% против носителей аллеля Gly389 (OR=0,54, p=0,018), тогда как в низкой дозе лечения риск смертности не зависел от генотипа (OR=1,06). В когорте HF-ACTION при высокой дозе БАБ по сравнению с низкой дозой у носителей генотипа Arg389Arg также отмечалось значительное снижение риска общей смертности (OR=0,45, p=0,005) и сердечно-сосудистой смертности/госпитализации по поводу ХСН (OR=0,63, p=0,018), что не наблюдалось у пациентов-носителей Gly389 (OR=1,05 и OR=1,08 соответственно). Однако в отличие от результатов BEST дифференцированный по генотипу риск смертности для высокой дозы БАБ не показал благоприятного фармакогенетического эффекта для генотипа Arg389Arg по сравнению с носителями аллеля Gly389 (OR=0,84) [22]. Результаты данного анализа в целом подтверждают современные рекомендации по лечению ХСН о том, что БАБ следует использовать в целевых (более высоких) дозах, особенно у носителей генотипа Arg389Arg.

Изучалась также возможная роль применения БАБ в заболеваемости у пациентов с ХСН. В Китае было проведено когортное исследование, включавшее 1794 пациентов с ХСН (фракция выброса левого желудочка [ФВ ЛЖ] < 50%) или без него, которым было проведено секвенирование с определением полиморфизма гена ADRB1 [23]. Среди 260 пациентов с ХСН 66,5% не получали лечения БАБ, 20,4% получали метопролол, 10% – бисопролол, 3,1% – карведилол. Оказалось, что у пациентов с вариантным генотипом Gly389Gly не снижался риск развития ХСН после терапии БАБ (OR=0,48; p=0,415), тогда как у носителей других генотипов заболеваемость статистически значимо снижалась на фоне терапии БАБ – у носителей Arg389Arg (OR=0,13) и у носителей Arg389Gly (OR=0,15).

Суррогатным маркером выживаемости пациентов с ХСН является ФВ ЛЖ. Фармакотерапия с применением БАБ позволяет достигать значимого увеличения ФВ. Роль полиморфизма бета₁-адренорецепторов в ремоделировании миокарда ЛЖ на фоне БАБ широко изучалась в фармакогенетических исследованиях.

В исследовании у 61 пациента с ХСН изучали влияние полиморфизма бета₁-адренорецепторов на динамику ФВ ЛЖ на фоне лечения метопрололом CR/XL [24]. Было выявлено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ с 23 до 29% (p=0,008) у носителей гомозиготного генотипа Arg389Arg, тогда как значимого изменения ФВ ЛЖ у носителей вариантного аллеля Gly389 не было. У носителей Gly49 отмечено значимое увеличение конечного диастолического объема ЛЖ в сравнении отсутствием динамики у носителей Ser49. При этом толерантность к БАБ была выше среди но-

сителей гомозигот Arg389Arg, тогда как пациентам с вариантным аллелем Gly389 ввиду худшей толерантности чаще требовалась коррекция фармакотерапии (диуретиками) по сравнению с гомозиготами Arg389Arg (48% против 14% соответственно; p=0,006). Наоборот, среди носителей Gly49 толерантность к БАБ была выше, тогда как пациентам с гомозиготным генотипом Ser49Ser значительно чаще требовалась коррекция фармакотерапии по сравнению с носителями Gly49 (41% против 11% соответственно; p=0,03) [25].

В ряде фармакогенетических исследований изучали влияние полиморфизма по локусу Arg389Gly гена бета₁-адренорецепторов на динамику ФВ ЛЖ на фоне лечения карведилолом.

В исследовании было включено 224 пациента с ХСН с исходными показателями ФВ ЛЖ у носителей Arg389 и Gly389 25-26% [26]. Прирост ФВ ЛЖ у носителей гомозиготы Arg389Arg составил 8,7%, тогда как у носителей гомозиготы Gly389Gly прироста этого показателя не было (+0,9%).

В исследовании P. Molenaar и соавт. было включено 135 пациентов с ХСН с исходными значениями ФВ ЛЖ 22-24% для разных генотипов [27], у которых в течение 1 года применялся карведилол. Наибольшая динамика ФВ отмечена для носителей гомозиготы Arg389Arg и наименьшая – для вариантной гомозиготы Gly389Gly (40,8% и 30,3% соответственно; p=0,002).

В исследовании L. Chen и соавт. у 135 пациентов с ХСН на фоне применения карведилола в дозах 50-100 мг в течение 1,5 года выявлено более выраженное увеличение ФВ ЛЖ у носителей дикого аллеля Arg389: на 18% при генотипе Arg389Arg, на 9,4% при генотипе Arg389Gly и только на 6% при генотипе Gly389Gly (p<0,001) [28].

В исследовании у 183 пациентов европейской популяции с ХСН с ФВ ЛЖ < 35% впервые была назначена терапия карведилолом в средней поддерживающей дозе 36 мг/сут; лечение продолжалось в течении 12 мес; оценивалось влияние на ремоделирование ЛЖ в зависимости от полиморфизма по локусу Arg389Gly [29]. Статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ через 12 мес отмечалось у носителей дикого генотипа Arg389Arg по сравнению с вариантным генотипом Gly389Gly (7,8% против 4,1% соответственно; p=0,08) и сопровождалось значимым уменьшением конечного систолического объема ЛЖ (p=0,002). Также у носителей дикого генотипа Arg389Arg по сравнению с вариантным генотипом Gly389Gly статистически значимо чаще наблюдалось клиническое повышение функционального класса ХСН по классификации New York Heart Association (p<0,001).

В небольшом исследовании у 199 пациентов с ХСН, из которых 130 получали бисопролол (средняя доза 8,7±2,5 мг/сут) и 69 – карведилол (средняя

доза 55±27 мг/сут), проводилось фармакогенетическое тестирование по обоим локусам гена бета₁-адренорецепторов, и ассоциации между полиморфизмом и влиянием БАБ на ФВ ЛЖ выявлено не было [30].

В мета-анализе, включавшем 8 КИ с применением БАБ у 1602 пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ ≤45%, проводилась оценка ассоциации сократимости и ремоделирования миокарда с полиморфизмом гена бета₁-адренорецепторов [31]. Несмотря на отсутствие полиморфного влияния на уровень снижения ЧСС у пациентов с ХСН, было выявлено статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ и других параметров ремоделирования ЛЖ. Так, частота увеличения ФВ ЛЖ на фоне терапии БАБ была статистически значимо выше у гомозиготных носителей дикого генотипа Arg389Arg (OR=1,83, p=0,001). Также отмечалось статистически значимое уменьшение конечного систолического и диастолического объемов ЛЖ у гомозиготных носителей Arg389Arg в сравнении с носителями вариантного аллеля Gly389 (на -0,20 и -0,16, p=0,01) [31]. В другом мета-анализе 3 КИ также было выявлено преимущество в повышении ФВ ЛЖ на 5% у гомозиготных носителей Arg389Arg в сравнении с носителями вариантного аллеля Gly389 [32]. Не получено убедительных данных по роли полиморфизма гена бета₁-адренорецепторов по локусу Ser49Gly гена в динамике ФВ ЛЖ при лечении БАБ [32].

Генетический полиморфизм β₁-адренорецепторов и эффективность β-адреноблокаторов при фибрилляции предсердий

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной аритмией в клинической практике, а БАБ считаются препаратами первого ряда для контроля желудочкового ритма у пациентов с ФП. Вместе с тем влияние полиморфизма бета₁-адренорецепторов может быть причиной недостаточной эффективности БАБ.

Первое фармакогенетическое исследование в рамках регистра 543 пациентов с ФП (средний возраст 61,8 лет) выполнено для изучения роли полиморфизма в контроле сердечного ритма на фоне терапии БАБ [33]. Пациентов считали ответившими на терапию, если достигалась средняя ЧСС в покое ≤80 уд/мин; максимальная ЧСС во время 6-минутной ходьбы ≤110 уд/мин или средняя ЧСС в течение 24-часового холтеровского мониторирования ≤100 уд/мин. В соответствии с критериями только 295 пациентов (54,3%) достигли эффективности. Было выявлено, что носители вариантного аллеля Gly389 более часто благоприятно отвечали контролем ритма на терапию БАБ в сравнении с гомозиготным диким генотипом Arg389Arg (60% против 51%, p=0,04), и ОР составил 1,42 (p<0,05). Кроме того, среди ответивших на терапию носители

вариантного аллеля Gly389 нуждались в самых низких дозах БАБ для контроля ритма: 68 мг против 92 мг атиенолола, 20 мг против 44 мг карведилола, 72 мг против 80 мг метопролола (p=0,01 для всех сравнений). Полиморфизм по локусу Ser49Gly не показал статистически значимой связи с контролем ритма.

Таким образом, получены первые данные о том, что полиморфизм бета₁-адренорецепторов может быть предиктором эффективности БАБ в контроле ритма. Это находит объяснение в полученных данных о сниженной активности рецептора в присутствии вариантного аллеля Gly389 с «потерей функции», что при адренергической стимуляции вызывает снижение уровня аденилциклазы и, следовательно, ослабляет активацию бета-адренорецепторов. Эффект генотипа Arg389Gly может заключаться в замедлении проводимости и увеличении рефрактерности в атриовентрикулярном узле, что тем самым уменьшает желудочковую частоту при ФП.

Заключение

Накоплены данные по изучению ассоциации между генетическим полиморфизмом бета₁-адренорецепторов и клинической эффективностью широко применяющихся БАБ. По двум хорошо известным полиморфным локусам Arg389Gly и Ser49Gly гена бета₁-адренорецепторов наиболее очевидная связь установлена с вариантным аллелем Gly389, который характеризуется как аллель со сниженной функциональной активностью, и носители имеют слабый ответ на применение БАБ. В фармакогенетических исследованиях с участием пациентов с АГ были подтверждены снижение гипотензивного эффекта БАБ и риск развития неблагоприятных исходов у носителей вариантного аллеля Gly389. У пациентов с ХСН носители вариантного аллеля Gly389 также имели сниженный эффект влияния БАБ на ремоделирование миокарда и ФВ ЛЖ. Лишь при ФП наличие вариантного аллеля Gly389 способствовало достижению лучшего контроля ритма на фоне терапии БАБ.

Большая распространенность вариантного аллеля Gly389 в европейской популяции может означать, что у каждого четвертого пациента с АГ и ХСН возможно развитие недостаточной клинической эффективности БАБ, что оказывает неблагоприятное влияние на прогноз.

Значение другого полиморфного аллеля Gly49 в активности бета₁-адренорецепторов связано с десенситизацией рецепторов и сокращению числа функционально активных рецепторов (down-регуляцией), хотя клинически этот эффект оказался менее очевидным и противоречивым. Тем не менее, в исследованиях более выраженный клинический эффект БАБ наблюдался у носителей дикого генотипа Ser49Ser, а также у

носителей гаплотипа Ser49Ser/Arg389Arg. Вероятно, в этом направлении необходимы дальнейшие исследования.

Таким образом, генетический полиморфизм бета₁-адренорецепторов может быть еще одним важным предиктором эффективности БАБ в клинической практике, что необходимо учитывать при лечении сердечно-сосудистых заболеваний. В случае с АГ применение БАБ на фоне полиморфных генотипов может быть заменено другим классом антигипертензивных препаратов, но для фармакотерапии ХСН БАБ относятся к основным препаратам, способствующим снижению заболеваемости и смертности, и альтернативы им нет.

References / Литература

- Hollenberg NK. The role of beta-blockers as a cornerstone of cardiovascular therapy. *Am J Hypertens.* 2005;18(12 Pt 2):1655-1685. DOI:10.1016/j.amjhyper.2005.09.010.
- Nonen S, Azuma J, Fujio Y. Pharmacogenomics of adrenergic receptors; from hypertension to heart failure. *Open Hypertens J.* 2010;3:14-20. DOI:10.2174/1876526201003010014.
- Moore JD, Mason DA, Green SA, et al. Racial differences in the frequencies of cardiac beta₁-adrenergic receptor polymorphisms: analysis of c145A>G and c1165G>C. *Hum Mut* 1999;14(3):271. DOI:10.1002/(SICI)1098-1004(1999)14:3<271::AID-HUMU14>3.0.CO;2-Q.
- Mason DA, Moore JD, Green SA, Liggett SB. A gain-of-function polymorphism in a G-protein coupling domain of the human beta₁-adrenergic receptor. *J Biol Chem.* 1999;274(18):12670-4. DOI:10.1074/jbc.274.18.12670.
- Bruck H, Leineweber K, Temme T, et al. The Arg389Gly beta₁-adrenoceptor polymorphism and catecholamine effects on plasma-renin activity. *JACC.* 2005;46(11):2111-5. DOI:10.1016/j.jacc.2005.08.041.
- Levin MC, Marullo S, Muntaner O, et al. The myocardium-protective Gly-49 variant of the beta₁-adrenergic receptor exhibits constitutive activity and increased desensitization and down-regulation. *J Biol Chem.* 2002;277(34):30429-35. DOI:10.1074/jbc.M200681200.
- O'Shaughnessy KM, Fu B, Dickerson C, et al. The gain-of-function G389R variant of the beta₁-adrenoceptor does not influence blood pressure or heart rate response to beta-blockade in hypertensive subjects. *Clin Sci (Lond).* 2000;99(3):233-8. DOI:10.1042/cs0990233.
- Sofowora GG, Dishy V, Muszkat M, et al. A common beta₁-adrenergic receptor polymorphism (Arg389Gly) affects blood pressure response to beta-blockade. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73(4):366-71. DOI:10.1016/s0009-9236(02)17734-4.
- Liu J, Liu ZQ, Tan ZR, et al. Gly389Arg polymorphism of beta₁-adrenergic receptor is associated with the cardiovascular response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(4):372-9. DOI:10.1067/S0009-9236(03)00224-8.
- Johnson JA, Zineh I, Puckett BJ, et al. Beta₁-adrenergic receptor polymorphisms and antihypertensive response to metoprolol. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;74(1):44-52. DOI:10.1016/S0009-9236(03)00068-7.
- Liu J, Liu ZQ, Yu BN, et al. Beta₁-adrenergic receptor polymorphisms influence the response to metoprolol monotherapy in patients with essential hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2006;80(1):23-32. DOI:10.1016/j.cpt.2006.03.004.
- Sehrt D, Meineke I, Tzvetkov M, et al. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics. *Pharmacogenomics.* 2011;12(6):783-95. DOI:10.2217/pgs.11.20.
- Si D, Wang J, Xu Y, et al. Association of common polymorphisms in beta₁-adrenergic receptor with antihypertensive response to carvedilol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2014;64(4):306-9. DOI:10.1097/FJC.000000000000119.
- Suonsyrjä T, Donner K, Hannila-Handelberg T, et al. Common genetic variation of beta₁- and beta₂-adrenergic receptor and response to four classes of antihypertensive treatment. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(5):342-5. DOI:10.1097/FPC.0b013e328338e1b8.
- Pacanowski MA, Gong Y, Cooper-DeHoff RM, et al., on behalf of For the INVEST Investigators. beta₁-adrenergic receptor gene polymorphisms and beta-blocker treatment outcomes in hypertension. *Clin Pharmacol Ther.* 2008;84(6):715-21. DOI:10.1038/cpt.2008.139.
- Magvanjav O, McDonough CW, Gong Y, et al., NINDS SIGN (Stroke Genetics Network). Pharmacogenetic associations of beta₁-adrenergic receptor polymorphisms with cardiovascular outcomes in the SP53 Trial (Secondary Prevention of Small Subcortical Strokes). *Stroke.* 2017;48(5):1337-43. DOI:10.1161/STROKEAHA.116.015936.
- Borjesson M, Magnusson Y, Hjalmarson A, Andersson B. A novel polymorphism in the gene coding for the beta₁-adrenergic receptor associated with survival in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2000;21(22):1853-8. DOI:10.1053/ehj.1999.
- Magnusson Y, Levin MC, Eggertsen R, et al. Ser49Gly of beta₁-adrenergic receptor is associated with effective beta-blocker dose in dilated cardiomyopathy. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(3):221-31. DOI:10.1016/j.cpt.2005.06.004.
- White HL, de Boer RA, Maqbool A, et al. An evaluation of the beta₁-adrenergic receptor Arg389Gly polymorphism in individuals with heart failure: a MERIT-HF sub-study. *Eur J Heart Fail.* 2003;5(4):463-8. DOI:10.1016/s1388-9842(03)00044-8.
- Liggett SB, Mialeto-Perez J, Thaneem-Chen S, et al. A polymorphism within a conserved beta₁-adrenergic receptor motif alters cardiac function and beta-blocker response in human heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103(30):11288-93. DOI:10.1073/pnas.0509937103.
- Fiuzat M, Neely ML, Starr AZ, et al. Association between adrenergic receptor genotypes and beta-blocker dose in heart failure patients: analysis from the HF-ACTION DNA substudy. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(3):258-66. DOI:10.1093/eurjhf/hfs175.
- Parikh KS, Fiuzat M, Davis G, et al. Dose-Response of Beta-Blockers in Adrenergic Receptor Polymorphism Genotypes. *Circ Genom Precis Med.* 2018;11(8):e002210. DOI:10.1161/CIRCGEN.117.002210.
- Kang S, Hong X, Ruan CW, et al. Effects of GRK5 and ADRB1 polymorphisms influence on systolic heart failure. *J Transl Med.* 2015;13:44. DOI:10.1186/s12967-015-0402-7.
- Terra SG, Hamilton KK, Pauly DF, et al. Beta₁-adrenergic receptor polymorphisms and left ventricular remodeling changes in response to beta-blocker therapy. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(4):227-34. DOI:10.1097/01213011-200504000-00006.
- Terra SG, Pauly DF, Lee CR, et al. Beta-adrenergic receptor polymorphisms and responses during titration of metoprolol controlled release/extended release in heart failure. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;77(3):127-37. DOI:10.1016/j.cpt.2004.10.006.
- Mialeto PJ, Rathz DA, Petrashevskaya NN, et al. beta₁-adrenergic receptor polymorphisms confer differential function and predisposition to heart failure. *Nat Med.* 2003;9(10):1300-5. DOI:10.1038/nm930.
- Molenaar P, Chen L, Semmler AB, et al. Human heart beta-adrenoceptors: beta₁-adrenoceptor diversification through 'affinity states' and polymorphism. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34(10):1020-8. DOI:10.1111/j.1440-1681.2007.04730.x.
- Chen L, Meyers D, Javorsky G, et al. Arg389Gly-beta₁-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. *Pharmacogenet Genomics.* 2007;17(11):941-9. DOI:10.1097/FPC.0b013e3282ef7354.
- Metra M, Covolo L, Pezzali N, et al. Role of beta-adrenergic receptor gene polymorphisms in the long-term effects of beta-blockade with carvedilol in patients with chronic heart failure. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2010;24(1):9-60. DOI:10.1007/s10557-010-6220-5.
- de Groote P, Helbecque N, Lamblin N, et al. Association between beta₁ and beta₂ adrenergic receptor gene polymorphisms and the response to beta-blockade in patients with stable congestive heart failure. *Pharmacogenet Genomics.* 2005;15(3):137-42. DOI:10.1097/01213011-200503000-00001.
- Liu WN, Fu KL, Gao HY, et al. beta₁ adrenergic receptor polymorphisms and heart failure: a meta-analysis on susceptibility, response to beta-blocker therapy and prognosis. *PLoS One.* 2012;7(7):e37659. DOI:10.1371/journal.pone.0037659.
- Muthumala A, Drenos F, Elliott PM, Humphries SE. Role of beta adrenergic receptor polymorphisms in heart failure: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail.* 2008;10(1):3-13. DOI:10.1016/j.ejheart.2007.11.008.
- Parvez B, Chopra N, Rowan S, et al. A common beta₁-adrenergic receptor polymorphism predicts favorable response to rate-control therapy in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(1):49-56. DOI:10.1016/j.jacc.2011.08.061.

About the Authors / Сведения об авторах:

Ларина Вера Николаевна [Vera N. Larina]

ORCID 0000-0001-7825-5597

Леонова Марина Васильевна [Marina V. Leonova]

ORCID 0000-0001-8228-1114