

[https://doi.org/10.30702/ujcvcs/24.32\(03\)/KK048-2837](https://doi.org/10.30702/ujcvcs/24.32(03)/KK048-2837)  
УДК 615.224+575.118+616.12-008.46

**Кулаєць Н. М.**, канд. мед. наук, докторант кафедри внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, <https://orcid.org/0000-0003-1778-8431>

**Кулаєць В. М.**, канд. мед. наук, доцент кафедри терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти, <https://orcid.org/0000-0002-3224-4291>

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна

## Асоціація поліморфізмів генів $\beta_1$ - та $\beta_2$ -адренорецепторів з ефективністю застосування бісопрололу та карведілолу у хворих із серцевою недостатністю ішемічної етіології

### Резюме

**Мета** – встановити асоціації поліморфних варіантів генів  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів ( $\beta$ -АР) із фармакодинамікою бісопрололу та карведілолу у хворих із серцевою недостатністю (СН) ішемічної етіології.

**Матеріали та методи.** Обстежено 201 пацієнта із СН на тлі післяінфарктного кардіосклерозу. До контрольної групи увійшло 43 здорові особи, зіставного віку та статі. Проводили генотипування за 3 поліморфізмами (rs1801253 та rs1801252 гена  $\beta_1$ -АР, rs1042714 гена  $\beta_2$ -АР). Хворі були розподілені у 2 групи: до I включено 104 (51,7 %) пацієнти, які приймали протягом року спостереження бісопролол; у II – 97 (48,3 %) хворих, які отримували карведілол. Статистичний аналіз проводили за допомогою програм Statistica for Windows Release 10.0 та SNPStats.

**Результати.** У хворих із СН мутантна С-алель (поліморфізм rs1801253) гена  $\beta_1$ -АР є більш сприятливою щодо зниження частоти серцевих скорочень  $> 15$  хв<sup>-1</sup> на тлі застосування  $\beta$ -адреноблокаторів протягом року (відношення шансів (ВШ) = 0,42 (0,16–0,98),  $p = 0,041$ ; рецесивна модель спадковості) та (ВШ = 0,62 (0,40–0,97),  $p = 0,038$ ; лог-адитивна модель спадковості). Шанс на позитивну динаміку величини фракції викиду лівого шлуночка зростає у носіїв дикої А-алелі поліморфізму rs1801252 (Ser49Gly) гена  $\beta_1$ -АР (ВШ = 4,86 (2,35–10,08),  $p < 0,0001$ ; кодомінантна модель), (ВШ = 5,18 (2,51–10,68),  $p < 0,0001$ ; домінантна модель), (ВШ = 4,68 (2,26–9,68),  $p < 0,0001$ ; надмірно-домінантна модель) та (ВШ = 5,05 (2,48–10,28),  $p < 0,0001$ ; лог-адитивна модель спадковості). Прогноз щодо збільшення фракції викиду лівого шлуночка зростає за умови лікування карведілолом у гомозиготних за мутантним G/G поліморфізмом rs1042714 (Gln27Glu) гена  $\beta_2$ -АР хворих із СН (ВШ = 6,09 (1,16–31,88),  $p = 0,038$ ; домінантна модель спадковості).

**Висновки.** Хворі із серцевою недостатністю ішемічної етіології, носії мутантної С-алелі поліморфізму rs1801253 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів є гіршими респондерами на застосування  $\beta$ -адреноблокаторів порівняно з пацієнтами із дикою G-алеллю (менший відсоток зі зниженням частоти серцевих скорочень  $> 15$  хв<sup>-1</sup> (6,8 проти 14,5 %, відповідно; ВШ = 0,42 (0,16–0,98),  $p = 0,041$ )). У носіїв дикої А-алелі поліморфізму rs1801252 (Ser49Gly) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів, частота збільшення величини фракції викиду лівого шлуночка  $> 10$  % є вищою порівняно з пацієнтами із мутантною G-алеллю (39,3 проти 11,1 %, відповідно; ВШ = 4,86 (2,35–10,08),  $p < 0,0001$ ) на тлі застосування  $\beta$ -адреноблокаторів. Застосування карведілолу є доцільнішим у гомозиготних носіїв мутантної G-алелі поліморфізму rs1042714 (Gln27Glu) гена  $\beta_2$ -адренорецепторів порівняно з бісопрололом (більша частка пацієнтів зі зростанням фракції викиду лівого шлуночка (17,6 проти 9,1 %, відповідно; ВШ = 6,09 (1,16–31,88),  $p = 0,038$ )). Не виявлено вірогідних асоціацій поліморфізмів rs1801253 та rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів із фармакодинамікою бісопрололу та карведілолу у хворих із серцевою недостатністю ішемічної етіології.

**Ключові слова:** післяінфарктний кардіосклероз, мутація, фібриляція передсердь, частота серцевих скорочень, фракція викиду лівого шлуночка.

**Вступ.**  $\beta$ -Адреноблокатори ( $\beta$ -АБ) входять до стандарту лікування хворих із серцевою недостат-

ністю (СН). Вони призводять до зниження смертності на 35 % [1].

© 2024 The Authors. Published by Professional Edition Eastern Europe. This is an open access article under the CC BY-SA license (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>).

У разі СН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (ФВ ЛШ) концентрації катехоламінів у плазмі підвищуються, тоді як кількість та чутливість

$\beta$ -адренорецепторів ( $\beta$ -АР) у серці знижується [2].  $\beta$ -АБ парадоксальним чином протидіють цим змінам, підвищуючи чутливість  $\beta$ -АР до катехоламінів. При СН зі збереженою ФВ ЛШ концентрації катехоламінів у плазмі не збільшуються; але навіть за відсутності ураження епікардіальних коронарних артерій у цієї категорії хворих зазвичай не спостерігається збільшення величини ФВ ЛШ у відповідь на фізичне навантаження або  $\beta$ -адренергічну стимуляцію, що свідчить про десенситизацію  $\beta$ -АР [2].

Однак не всі  $\beta$ -АБ показали сприятливий ефект при СН [3]. Наразі застосовуються лише карведілол, біспролол, метопрололу-сукцинат та небіволол [2]. Їх ефективність у хворих із СН зі зниженою ФВ ЛШ було доведено у 4 ключових дослідженнях: CIBIS-II, COPERNICUS, MERIT-HF та SENIORS [1]. Найчастіше призначають високоселективний  $\beta$ -АБ біспролол та неселективний ( $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -й  $\alpha$ -) адреноблокатор карведілол [1].

Відзначають виражену варіабельність відповідей на зазначені препарати. Терапія  $\beta$ -АБ вимагає ретельного моніторингу та повільного титрування дози, щоб мінімізувати побічні ефекти [2]. Незважаючи на це, близько 25 % пацієнтів потребують припинення терапії через непереносимість препарату [2]. Крім того, показники захворюваності та смертності у хворих із СН залишаються високими, тому виявлення причин варіабельності відповіді на  $\beta$ -АБ може допомогти оптимізувати терапію. Генетичні відмінності можуть сприяти цьому [3].

Відомо дві несинонімічні заміни у нуклеотидах 145 (A/G), що призводить до кодування амінокислот Ser (основна алель), або Gly у 49 позаклітинній послідовності  $\beta_1$ -АР (поліморфізм rs1801252). Відповідно до dbSNP, частота алелі А у європейській популяції становить 87,0 %, для G-алелі – 13,0 % [4]. При поліморфізмі в нуклеотиді 1165 (G/C) (rs1801253) відбувається кодування або амінокислоти Arg (основна алель), чи Gly в 389 послідовності інтрацелюлярної частини рецептора [4]. Частота алелі G у європейській популяції становить 29,1 %, для C-алелі – 70,9 % [4]. Встановлено, що поліморфізм rs1801253  $\beta_1$ -АР (Arg389) призводить до зменшення чутливості зазначених рецепторів порівняно з Gly389 [5,6].

$\beta_1$ -АР чинять тільки активуючу дію на G-протеїн (Gs). Поряд із цим,  $\beta_2$ -АР також може як активувати (Gs), так і пригнічувати зазначений інтрацелюлярний білок (Gi), зменшуючи продукцію циклічного аденозинмонофосфату [7]. Функціонально значущими поліморфізмами є Gly16Arg, Gln27Glu (rs1042714), Val34Met і Thr164Ile [8]. Gly16Arg та Gln27Glu містяться в екстрацелюлярній частині  $\beta_2$ -АР, у той час як Thr164Ile та Val34Met – на трансмембранному домені. Частота поліморфізмів  $\beta_2$ -АР у популяції сягає: Arg16, Glu27, Ile164 – 39 %, 43 % і менше ніж 5 %, відповідно [8]. Заміна цитозину (C) на гуанін (G) у положенні 79

вищезазначеного гена веде до зміни амінокислоти Gln на глютамінову (Glu) у 27 кодоні (rs1042714). Частота алелі G у європейській популяції становить 42,4 %, для C-алелі – 57,6 % [8]. Поліморфізм rs1042714 змінює чутливість рецептора до понижуючої регуляції.

Подальші дослідження поліморфізмів (rs1801253, rs1801252, rs1042714) генів  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -АР, ймовірно, допоможуть зрозуміти вплив генетичних чинників щодо ефективності  $\beta$ -АБ у хворих із СН.

**Мета** – встановити асоціації поліморфних варіантів генів  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів із фармакодинамікою біспрололу та карведілолу у хворих із серцевою недостатністю ішемічної етіології.

**Матеріали та методи.** Протокол дослідження було затверджено локальним Комітетом із питань етики та деонтології Івано-Франківського національного медичного університету. Методи дослідження проведено з виконанням норм Гельсінської декларації. Хворі включені до дослідження при госпіталізації через декомпенсацію СН.

Обстежено 201 хворого із СН ішемічної етіології європеїдної раси. Вісімдесят вісім пацієнтів (43,8 %) мали СН зі зниженою ФВ ЛШ, 60 (29,9 %) – постійну форму фібриляції передсердь (ФП), 45 (22,4 %) – цукровий діабет 2-го типу (ЦД).

Критерії включення: підписання інформованої згоди; перенесений інфаркт міокарда, щонайменше за 6 міс. до того; СН стадії C, II–IV функціонального класу за NYHA. Критерії виключення: клапанні вади серця із порушенням гемодинаміки; СН неішемічної етіології; гіпо-/гіпертиреоз; запальні захворювання, декомпенсація цукрового діабету, хронічна хвороба нирок IV стадії.

Діагностику та лікування ФП, СН здійснювали згідно з відповідними клінічними протоколами надання медичної допомоги, затвердженими наказом МОЗ України від 03.07.2006 №436, та відповідно до рекомендацій ESC (2021) [1].

Контрольну групу становили 43 здорові особи. Статистичний аналіз не виявив вірогідної різниці за статтю та віком, між контрольною групою та хворими із СН (таблиця 1).

**Таблиця 1**

*Характеристика контрольної групи та хворих із СН (n = 244)*

Параметри	Групи		$\chi^2$ (p)
	контрольна (n = 43)	хворі із СН (n = 201)	
Вік, роки	56 (52,00–65,00)	58 (54,00–67,00)	(0,179)
Стать:			
жінки, n (%)	16 (37,2)	62 (30,8)	0,660
чоловіки, n (%)	27 (62,8)	139 (69,2)	(0,417)

У всіх хворих було визначено поліморфізм генів  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -АР (таблиця 2). Співробітники генетичної лабораторії не мали інформації щодо розподілу пацієнтів за групами. З метою контролю якості визначення поліморфізмів 10 % зразків дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) генотипували повторно.

Зразки крові відбирали у вакуутайнери з КЗ EDTA. Виділення зразків ДНК проводили з використанням набору (Ukrainian Genetic Technologies, Україна). Виділену ДНК зберігали, з урахуванням холододового режиму, не більш ніж 3 міс. Генотипування поліморфізмів зазначених генів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції реального часу. З метою детекції диких та мутованих алелей використовували методику TaqMan® SNP Genotyping Assay та Universal PCR Master Mix (USA). Ампліфікацію проводили за допомогою системи CFX96 Touch (Bio Rad, USA). Була задіяна програма CFX Manager Software (USA).

Вивчені поліморфізми були в рівновазі Харді – Вайнберга, за виключенням Gly389Arg гена  $\beta_1$ -АР (таблиця 3). У зазначеному поліморфізмі було відхилення від рівноваги як загалом, так і у групі хворих із СН за рахунок браку алелі G. У контрольній групі відхилення не спостерігалось.

Однорічна частота повторної госпіталізації з приводу декомпенсації СН становила 31,8 %.

Хворі були розподілені у 2 групи: до I включено 104 (51,7 %) пацієнти, які приймали протягом року спостереження бісопролол; у II – 97 (48,3 %) хворих, які отримували карведілол. Групи хворих були зіставними за статтю та віком, частотою зниження ФВ ЛШ, ФП та ЦД, поєднання ФП та ЦД, повторною госпіталізацією, однорічною смертністю (таблиця 4). Поряд із

Таблиця 2

Характеристика вивчених поліморфізмів

Ген (поліморфізм)	Нуклеотидна (амінокислотна) заміна
$\beta_1$ -АР (rs1801253)	c.1165G > C (Gly389Arg)
$\beta_1$ -АР (rs1801252)	c.145A > G (Ser49Gly)
$\beta_2$ -АР (rs1042714)	c.79C > G (Gln27Glu)

Таблиця 3

Аналіз рівноваги Харді – Вайнберга для вивчених поліморфізмів (p)

Поліморфізм	Групи		Загалом
	контрольна	хворі із СН	
rs1801253 (Gly389Arg) гена $\beta_1$ -АР	0,17	0,013	0,0029
rs1801252 (Ser49Gly) гена $\beta_1$ -АР	0,18	0,75	0,27
rs1042714 (Gln27Glu) гена $\beta_2$ -АР	0,74	0,76	0,58

Таблиця 4

Характеристика груп хворих із СН (n = 201)

Параметри	$\beta$ -Адреноблокатор		$\chi^2$ (p)
	бісопролол (n = 104)	карведілол (n = 97)	
Вік, роки	58 (54,25–68,00)	57 (53,00–66,00)	0,379
Стать:			
жінки, n (%)	31 (29,8)	31 (32,0)	0,109 (0,741)
чоловіки, n (%)	73 (70,2)	66 (68,6)	
ФВ ЛШ $\leq$ 40 %, n (%)	52 (50,0)	36 (37,1)	3,386 (0,076)
ФП, n (%)	12 (11,5)	20 (20,6)	3,091 (0,079)
ЦД, n (%)	24 (23,1)	21 (21,6)	0,059 (0,808)
ФП та ЦД, n (%)	6 (5,8)	4 (4,1)	0,287 (0,592)
Зменшення ЧСС > 15 хв <sup>-1</sup> , n (%)	83 (79,8)	49 (50,5)	19,102 (0,0001)
Збільшення ФВ ЛШ > 10 %, n (%)	33 (31,7)	51 (52,6)	8,966 (0,003)
Повторна госпіталізація, n (%)	31 (29,8)	33 (34,0)	0,410 (0,522)
Смерть, n (%)	6 (5,8)	5 (5,2)	0,037 (0,848)

цим, у групі пацієнтів, які приймали карведілол, відзначали вищу частоту збільшення ФВ ЛШ протягом року спостереження (на 39,6 %, p = 0,003), але менше хворих, у котрих частота серцевих скорочень (ЧСС) знизилася більш ніж на 15 хв<sup>-1</sup> (на 36,7 %, p = 0,0001).

Тип розподілу цифрового масиву виконували із використанням критерію Шапіро – Уїлка. У зв'язку з тим що розподіл даних відрізнявся від нормального, при описанні даних, застосовували медіану (Me) та інтерквартильний діапазон (25–75 %). Для порівняння кількісних показників використовували непараметричний критерій Манна – Уїтні. Різницю розподілу частот між групами оцінювали з використанням критерію  $\chi^2$  Пірсона. Обчислювали відношення шансів (ВШ) та його 95 % довірчий інтервал (ДІ). Для визначення прогностичного рівня зміни ЧСС на тлі лікування  $\beta$ -АБ протягом року, виконували ROC-аналіз. Статистично значущою вірогідність вважали при значенні критерію p < 0,05. Статистичну обробку проводили за допомогою програми Statistica for Windows Release 10.0. Генетико-епідеміологічний аналіз здійснювали за допомогою on-line програми SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>) (Інститут онкології, Каталонія, Іспанія). З урахуванням значного відсотка хворих із постійною формою ФП, під час генетичного аналізу використовували опцію програми коригування розрахунків на наявність додаткового фактору (ФП).

**Результати та їх обговорення.** ROC-аналіз продемонстрував, що у хворих із СН ризик повторної госпіталізації у зв'язку з декомпенсацією протягом року спостереження зростає при величині зменшення ЧСС ( $\Delta$ ЧСС)  $\leq 15$  хв<sup>-1</sup> (чутливість – 80,30 %, специфічність – 68,87 %,  $p < 0,0001$ ) (таблиця 5).

Подібні порогові зміни ЧСС ( $\Delta$ ЧСС) були виявлені й у групах хворих із СН, які приймали бісопролол ( $\leq 15,00$  хв<sup>-1</sup>;  $p < 0,0001$ ) чи карведілол ( $\leq 15,00$  хв<sup>-1</sup>;  $p < 0,0001$ ) (див. таблицю 5). З урахуванням того факту, що медіанні значення площ під кривими (Area

Under the Curve) перебували в межах 0,700–0,800, імовірно, можна було говорити про добру якість моделей.

Проведений аналіз виявив, що у хворих із СН мутантна алель С (поліморфізм rs1801253) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів є менш сприятливою щодо зниження ЧСС  $> 15$  хв<sup>-1</sup> на тлі застосування  $\beta$ -адреноблокаторів протягом року (ВШ = 0,42 (0,16–0,98),  $p = 0,041$ ; рецесивна модель спадковості) (таблиця 6).

Подібна закономірність була підтверджена й у логадитивній моделі спадковості (ВШ = 0,62 (0,40–0,97),

Таблиця 5

Прогностична цінність вираженості зниження ЧСС на тлі терапії  $\beta$ -адреноблокаторами у хворих із серцевою недостатністю

Групи хворих	Точка поділу ( $\Delta$ ЧСС, хв <sup>-1</sup> )	Площа під кривою (95 % ДІ)	SE, %	SP, %	p
Усі пацієнти із синусовим ритмом	$\leq 15,00$	0,751 (0,679–0,814)	80,30	68,87	$< 0,0001$
Із бісопрололом	$\leq 15,00$	0,738 (0,635–0,825)	79,41	71,43	$< 0,0001$
Із карведілолом	$\leq 15,00$	0,765 (0,658–0,851)	81,25	66,00	$< 0,0001$

Примітка. SE – чутливість, SP – специфічність.

Таблиця 6

Асоціації поліморфізмів генів  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів із імовірністю зниження ЧСС на тлі лікування  $\beta$ -адреноблокаторами протягом року у хворих із серцевою недостатністю (із поправкою на фібриляцію передсердь)

Модель спадковості	Генотип	Зниження ЧСС, хв <sup>-1</sup>		ВШ (95 % ДІ)	p	КА	ХВР
		$\leq 15$ , n (%)	$> 15$ , n (%)				
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Поліморфізм rs1801253 (Gly389Arg) гена <math>\beta_1</math>-адренорецепторів</b>							
Кодомінантна	G/G	37 (53,6%)	84 (63,6%)	1,00	0,082	260,7	273,9
	G/C	22 (31,9%)	39 (29,6%)	0,68 (0,34–1,34)			
	C/C	10 (14,5%)	9 (6,8%)	0,36 (0,13–0,97)			
Домінантна	G/G	37 (53,6%)	84 (63,6%)	1,00	0,082	260,1	270,0
	G/C–C/C	32 (46,4%)	48 (36,4%)	0,58 (0,31–1,07)			
Рецесивна	G/G–G/C	59 (85,5%)	123 (93,2%)	1,00	0,041	259,9	269,8
	C/C	10 (14,5%)	9 (6,8%)	0,42 (0,16–0,98)			
Надмірно-домінантна	G/G–C/C	47 (68,1%)	93 (70,5%)	1,00	0,52	262,7	272,6
	G/C	22 (31,9%)	39 (29,6%)	0,81 (0,42–1,55)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,62 (0,40–0,97)	0,038	258,8	268,7
<b>Поліморфізм rs1801252 (Ser49Gly) гена <math>\beta_1</math>-адренорецепторів</b>							
Кодомінантна	G/G	52 (75,4 %)	103 (78 %)	1,00	0,36	263,1	276,3
	A/G	17 (24,6 %)	27 (20,4 %)	0,79 (0,39–1,58)			
	A/A	0 (0 %)	2 (1,5 %)	NA (0,00–NA)			
Домінантна	G/G	52 (75,4 %)	103 (78 %)	1,00	0,63	262,9	272,8
	A/G–A/A	17 (24,6 %)	29 (22 %)	0,84 (0,42–1,68)			
Рецесивна	G/G–A/G	69 (100 %)	130 (98,5 %)	1,00	0,21	261,5	271,4
	A/A	0 (0 %)	2 (1,5 %)	NA (0,00–NA)			

Продовження таблиці 6

Модель спадковості	Генотип	Зниження ЧСС, хв <sup>-1</sup>		ВШ (95 % ДІ)	р	КА	ХВР
		≤ 15, n (%)	> 15, n (%)				
Надмірно-домінантна	G/G-A/A	52 (75,4 %)	105 (79,5 %)	1,00	0,47	262,6	272,5
	A/G	17 (24,6 %)	27 (20,4 %)	0,77 (0,39-1,55)			
Лог-адитивна	-	-	-	0,93 (0,48-1,77)	0,81	263,1	273,0
<b>Поліморфізм rs1042714 (Gln27Glu) гена β<sub>2</sub>-адренорецепторів</b>							
Кодомінантна	C/C	31 (44,9 %)	51 (38,6 %)	1,00	0,55	263,9	277,1
	C/G	28 (40,6 %)	63 (47,7 %)	1,41 (0,75-2,66)			
	G/G	10 (14,5 %)	18 (13,6 %)	1,05 (0,43-2,58)			
Домінантна	C/C	31 (44,9 %)	51 (38,6 %)	1,00	0,37	262,3	272,2
	C/G-G/G	38 (55,1 %)	81 (61,4 %)	1,31 (0,73-2,37)			
Рецесивна	C/C-C/G	59 (85,5 %)	114 (86,4 %)	1,00	0,77	263	272,9
	G/G	10 (14,5 %)	18 (13,6 %)	0,88 (0,38-2,05)			
Надмірно-домінантна	C/C-G/G	41 (59,4 %)	69 (52,3 %)	1,00	0,27	261,9	271,8
	C/G	28 (40,6 %)	63 (47,7 %)	1,39 (0,77-2,53)			
Лог-адитивна	-	-	-	1,12 (0,73-1,71)	0,62	262,9	272,8

Примітка. КА – критерій Акаїке, ХВР – Харді – Вайнберга рівновага, NA – not applicable.

Таблиця 7

Залежність імовірності зниження ЧСС від поліморфізмів генів β<sub>1</sub>- і β<sub>2</sub>-адренорецепторів та типу β-адреноблокатора (n = 201)

<b>Поліморфізм rs1801253 (Gly389Arg) гена β<sub>1</sub>-адренорецепторів</b>						
<b>β-адреноблокатор</b>						
Поліморфізм	бісопролол (n = 104)			карведілол (n = 97)		
	Зниження ЧСС, хв <sup>-1</sup>		ВШ (95 % ДІ)	Зниження ЧСС, хв <sup>-1</sup>		ВШ (95 % ДІ)
	≤ 15, n	> 15, n		≤ 15, n	> 15, n	
1	2	3	4	5	6	7
G/G	12	56	1,00	25	28	0,25 (0,11-0,58)
G/C	4	23	1,13 (0,33-3,93)	18	16	0,18 (0,07-0,45)
C/C	5	4	0,16 (0,04-0,68)	5	5	0,21 (0,05-0,86)
р = 0,15						
<b>Поліморфізм rs1801252 (Ser49Gly) гена β<sub>1</sub>-адренорецепторів</b>						
<b>β-адреноблокатор</b>						
Поліморфізм	бісопролол (n = 104)			карведілол (n = 97)		
	Зниження ЧСС, хв <sup>-1</sup>		ВШ (95 % ДІ)	Зниження ЧСС, хв <sup>-1</sup>		ВШ (95 % ДІ)
	≤ 15, n	> 15, n		≤ 15, n	> 15, n	
G/G	15	68	1,00	37	35	0,21 (0,10-0,44)
G/A	6	14	0,50 (0,16-1,52)	11	13	0,27 (0,10-0,71)
A/A	0	1	-	0	1	-
р = 0,47						
<b>Поліморфізм rs1042714 (Gln27Glu) гена β<sub>1</sub>-адренорецепторів</b>						
<b>β-адреноблокатор</b>						
Поліморфізм	бісопролол (n = 104)			карведілол (n = 97)		
	Зниження ЧСС, хв <sup>-1</sup>		ВШ (95 % ДІ)	Зниження ЧСС, хв <sup>-1</sup>		ВШ (95 % ДІ)
	≤ 15, n	> 15, n		≤ 15, n	> 15, n	
C/C	10	30	1,00	21	21	0,36 (0,14-0,92)
C/G	8	39	1,72 (0,60-4,95)	20	24	0,42 (0,17-1,08)
G/G	3	14	1,56 (0,37-6,59)	7	4	0,19 (0,05-0,80)
р = 0,56						

$p = 0,038$ ). За іншими поліморфізмами вірогідної різниці не встановлено (див. таблицю 6).

Не виявлено вірогідної різниці в асоціаціях поліморфізмів генів, які вивчалися з ефективністю застосування бісопрололу чи карведілолу (таблиця 7).

Проаналізовано асоціації поліморфізмів вищезазначених генів з імовірністю зростання ФВ ЛШ більш ніж на 10 % протягом року лікування  $\beta$ -адреноблокаторами у хворих із СН.

Встановлено, що у носіїв дикої А-алелі поліморфізму rs1801252 (Ser49Gly) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів частота

збільшення величини фракції викиду лівого шлуночка є вищою порівняно з пацієнтами із мутантною G-алеллю. Це було підтверджено у кодомінантній (ВШ = 4,86 (2,35–10,08),  $p < 0,0001$ ), домінантній (ВШ = 5,18 (2,51–10,68),  $p < 0,0001$ ), надмірно-домінантній (ВШ = 4,68 (2,26–9,68),  $p < 0,0001$ ) й у лог-адитивній (ВШ = 5,05 (2,48–10,28),  $p < 0,0001$ ) моделях спадковості (таблиця 8).

Подальший аналіз продемонстрував, що шанс на позитивну динаміку величини ФВ ЛШ зростає за умови лікування карведілолом у гомозиготних за G/G (мутантним) поліморфізмом rs1042714 (Gln27Glu) ге-

Таблиця 8

Асоціації поліморфізмів генів  $\beta_1$ - та  $\beta_2$ -адренорецепторів з імовірністю збільшення ФВ ЛШ на тлі лікування  $\beta$ -адреноблокаторами протягом року у хворих із серцевою недостатністю (із поправкою на наявність ФП)

Модель спадковості	Генотип	Збільшення ФВ ЛШ, %		ВШ (95 % ДІ)	p	КА	ХВР
		≤ 10, n (%)	> 10, n (%)				
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Поліморфізм rs1801253 (Gly389Arg) гена <math>\beta_1</math>-адренорецепторів</b>							
Кодомінантна	G/G	73 (62,4 %)	48 (57,1 %)	1,00	0,14	275,3	285,2
	G/C	37 (31,6 %)	24 (28,6 %)	0,99 (0,53–1,85)			
	C/C	7 (6 %)	12 (14,3 %)	2,61 (0,96–7,09)			
Домінантна	G/G	73 (62,4 %)	48 (57,1 %)	1,00	0,45	276,6	283,2
	C/G–C/C	44 (37,6 %)	36 (42,9 %)	1,24 (0,70–2,20)			
Рецесивна	G/G–G/C	110 (94 %)	72 (85,7 %)	1,00	0,083	273,3	279,9
	C/C	7 (6 %)	12 (14,3 %)	2,62 (0,98–6,97)			
Надмірно-домінантна	G/G–C/C	80 (68,4 %)	60 (71,4 %)	1,00	0,64	277	283,6
	G/C	37 (31,6 %)	24 (28,6 %)	0,86 (0,47–1,60)			
Лог-адитивна	–	–	–	1,36 (0,89–2,07)	0,15	275,2	281,8
<b>Поліморфізм rs1801252 (Ser49Gly) гена <math>\beta_1</math>-адренорецепторів</b>							
Кодомінантна	G/G	104 (88,9 %)	51 (60,7 %)	1,00	< 0,0001	255,8	265,7
	A/G	13 (11,1 %)	31 (36,9 %)	4,86 (2,35–10,08)			
	A/A	0 (0 %)	2 (2,4 %)	NA (0,00–NA)			
Домінантна	G/G	104 (88,9 %)	51 (60,7 %)	1,00	< 0,0001	255,2	261,8
	A/G–A/A	13 (11,1 %)	33 (39,3 %)	5,18 (2,51–10,68)			
Рецесивна	G/G–A/G	117 (100 %)	82 (97,6 %)	1,00	0,061	273,7	280,3
	A/A	0 (0 %)	2 (2,4 %)	NA (0,00–NA)			
Надмірно-домінантна	G/G–A/A	104 (88,9 %)	53 (63,1 %)	1,00	< 0,0001	258,2	264,8
	A/G	13 (11,1 %)	31 (36,9 %)	4,68 (2,26–9,68)			
Лог-адитивна	–	–	–	5,05 (2,48–10,28)	< 0,0001	254,1	260,7
<b>Поліморфізм rs1042714 (Gln27Glu) гена <math>\beta_2</math>-адренорецепторів</b>							
Кодомінантна	C/C	41 (35 %)	41 (48,8 %)	1,00	0,1	274,7	284,6
	C/G	60 (51,3 %)	31 (36,9 %)	0,52 (0,28–0,95)			
	G/G	16 (13,7 %)	12 (14,3 %)	0,75 (0,32–1,78)			
Домінантна	C/C	41 (35 %)	41 (48,8 %)	1,00	0,05	273,4	280
	C/G–G/G	76 (65 %)	43 (51,2 %)	0,57 (0,32–1,00)			
Рецесивна	C/C–C/G	101 (86,3 %)	72 (85,7 %)	1,00	0,9	277,2	283,8
	G/G	16 (13,7 %)	12 (14,3 %)	1,05 (0,47–2,36)			
Надмірно-домінантна	C/C–G/G	57 (48,7 %)	53 (63,1 %)	1,00	0,043	273,1	279,7
	C/G	60 (51,3 %)	31 (36,9 %)	0,56 (0,31–0,99)			
Лог-адитивна	–	–	–	0,76 (0,50–1,14)	0,18	275,4	282,0

на  $\beta_2$ -адренорецепторів хворих із СН (ВШ = 6,09 (1,16–31,88),  $p = 0,038$ ) (таблиця 9).

За іншими поліморфізмами не виявлено асоціацій з імовірністю зростання ФВ ЛШ та ефективністю бісопрололу чи карведілолу.

Причинами відхилення від рівноваги Харді – Вайнберга для поліморфізму rs1801253 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів у групі хворих із СН, ймовірно, була невелика її чисельність і міграція населення у регіоні та й в країні загалом [9].

Незважаючи на те що застосування  $\beta$ -адреноблокаторів у хворих із СН триває понад 20 років, до сьогодні залишається дискусійним питання стосовно того, що є важливішим: цільова доза препарату, чи значення ЧСС? У наявних рекомендаціях пропонують титрування  $\beta$ -адреноблокаторів до цільової дози [1]. Однак, як свідчать результати багатьох досліджень, чіткий контроль ЧСС є важливішим, ніж доза  $\beta$ -адреноблокаторів. Безпосередні докази взаємозв'язку між клінічними ефектами та ЧСС були отримані в дослідженні CIBIS-II [10]. Інше

дослідження підтвердило, що ЧСС є важливішою, ніж доза  $\beta$ -адреноблокаторів для прогнозування поліпшення результату [11].

У нашому дослідженні, ROC-аналіз продемонстрував, що ризик повторної госпіталізації хворих із СН протягом року спостереження є меншою при зниженні ЧСС > 15 хв<sup>-1</sup>. Водночас прогностична величина зміни ЧСС була однаковою, як у групі хворих лікування з бісопрололом, так із карведілолом.

Є припущення, що причина того, що зниження ЧСС може бути важливішим порівняно з дозою  $\beta$ -адреноблокаторів, ймовірно, пов'язане з фармакогенетичною гетерогенністю препаратів цього класу [12].

Проведений нами аналіз продемонстрував, що у хворих із СН, алель С (Arg) поліморфізму rs1801253 (Gly389Arg) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів асоціюється зі зменшенням імовірності зниження ЧСС більш ніж на 15 хв<sup>-1</sup> на тлі застосування  $\beta$ -адреноблокаторів протягом року.

**Таблиця 9**

*Залежність імовірності підвищення фракції викиду лівого шлуночка від поліморфізмів генів  $\beta_1$ - і  $\beta_2$ -адренорецепторів та типу  $\beta$ -адреноблокатора ( $n = 201$ )*

Поліморфізм rs1801253 (Gly389Arg) гена $\beta_1$ -адренорецепторів						
Поліморфізм	$\beta$ -адреноблокатор					
	бісопролол ( $n = 104$ )			карведілол ( $n = 97$ )		
	Збільшення ФВ ЛШ		ВШ (95 % ДІ)	Збільшення ФВ ЛШ		ВШ (95 % ДІ)
	$\leq 10, n$	$> 10, n$		$\leq 10, n$	$> 10, n$	
1	2	3	4	5	6	7
G/G	47	21	1,00	26	27	2,32 (1,10–4,89)
G/C	20	7	0,78 (0,29–2,14)	17	17	2,24 (0,96–5,22)
C/C	4	5	2,80 (0,68–11,48)	3	7	5,22 (1,23–22,20)
$p = 0,92$						
Поліморфізм rs1801252 (Ser49Gly) гена $\beta_1$ -адренорецепторів						
Поліморфізм	$\beta$ -адреноблокатор					
	бісопролол ( $n = 104$ )			карведілол ( $n = 97$ )		
	Збільшення ФВ ЛШ		ВШ (95 % ДІ)	Збільшення ФВ ЛШ		ВШ (95 % ДІ)
	$\leq 10, n$	$> 10, n$		$\leq 10, n$	$> 10, n$	
G/G	66	17	1,00	38	34	3,47 (1,71–7,04)
G/A	5	15	11,65 (3,71–36,56)	8	16	7,76 (2,85–21,15)
A/A	0	1	–	0	1	–
$p = 0,092$						
Поліморфізм rs1042714 (Gln27Glu) гена $\beta_2$ -адренорецепторів						
Поліморфізм	$\beta$ -адреноблокатор					
	бісопролол ( $n = 104$ )			карведілол ( $n = 97$ )		
	Збільшення ФВ ЛШ		ВШ (95 % ДІ)	Збільшення ФВ ЛШ		ВШ (95 % ДІ)
	$\leq 10, n$	$> 10, n$		$\leq 10, n$	$> 10, n$	
C/C	23	17	1,00	18	24	1,80 (0,75–4,33)
C/G	34	13	0,52 (0,21–1,27)	26	18	0,94 (0,39–2,23)
G/G	14	3	0,29 (0,07–1,17)	2	9	6,09 (1,16–31,88)
$p = 0,038$						

Серед поліморфізмів гена  $\beta_1$ -адренорецепторів найповніше досліджено саме rs1801253 поліморфізм [13]. У дослідженні *in vitro* зазначеного поліморфізму  $\beta_1$ -адренорецепторів, алель Arg389 продемонстрував посилене сполучення із G-протеїном, на відмінну від Gly389, завдяки чому рецептори є активнішими [14]. Водночас поліморфізм Gly389 знижує чутливість рецепторів таким чином, що вони нібито є частково заблокованими [15]. Дані дослідження HF-ACTION свідчать про те, що пацієнтам із серцевою недостатністю із генотипом Arg389Arg потрібна більша доза  $\beta$ -адреноблокаторів, щоб досягти реакції на лікування, порівнюючи з такою для хворих з поліморфізмом Gly389 [16].

В іншому невеликому клінічному дослідженні, за участю 528 хворих із СН (421 пацієнт мав синусовий ритм, 107 – фібриляцію передсердь), було виявлено, що гомозиготні за Arg389 хворі з фібриляцією передсердь мали набагато меншу реакцію на карведілол, ніж носії принаймні одного алеля Gly389 (середня різниця у ЧСС становила 12 уд./хв,  $p < 0,00001$ ) [17]. Карведілол у добовій дозі 25 мг не знижував ЧСС у гомозигот Arg389Arg взагалі. Подібних закономірностей не було виявлено авторами для ефективності біспрололу [17].

Ми не виявили вірогідних відмінностей в асоціації зазначеного поліморфізму із динамікою ЧСС залежно від препарату (біспролол чи карведілол), незважаючи на те що розрахунки проводилися з поправкою на наявність пацієнтів із фібриляцією передсердь.

Іншим частим поліморфізмом гена  $\beta_1$ -адренорецепторів (rs1801253) – є заміна амінокислоти Ser (алель A) на Gly (алель G) (поліморфізм Ser49Gly) [18].

У нашому дослідженні було встановлено, що імовірність збільшення ФВ ЛШ протягом року лікування  $\beta$ -адреноблокатором (незалежно від його виду – біспролол чи карведілол) зростає у носіїв алелі A (Ser) поліморфізм rs1801252 (Ser49Gly) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів.

Дослідження *in vitro* продемонстрували, що за умови гомозиготного (AA) (Ser) генотипу, функціональна активність аденілатциклази є нижчою, порівняно з носіями алелі G (Gly) [18]. Інші дослідники не виявили відмінностей за базальною активністю аденілатциклази, але підтвердили високу чутливість до тривалого впливу агоністів. Зазначається, що висока чутливість до тривалої стимуляції катехоламінами проявляється у зменшенні кількості  $\beta$ -адренорецепторів [18]. Інше клінічне дослідження продемонструвало, що носійство зазначеної алелі у хворих із СН є сильним та незалежним предиктором відновлення ФВ ЛШ на тлі лікування  $\beta$ -адреноблокаторами (ВШ = 8,2 (2,1–32,9),  $p = 0,003$ ) [19].

Аналіз даних нашого дослідження продемонстрував, що ймовірність збільшення величини ФВ ЛШ протягом року зростає за умови лікування карведілолом

у гомозиготних за G/G (Glu) поліморфізмом rs1042714 (Gln27Glu) гена  $\beta_2$ -адренорецепторів хворих із серцевою недостатністю.

Bruck et al. у дослідженні із застосуванням  $\beta_2$ -агоністів *in vivo* продемонстрували, що у суб'єктів, які були гомозиготними за Glu27 алеллю, десенситизація відбувалася повільніше, на відміну від тих, які були гомозиготними за Arg16 + Gln27 [20]. Ці результати загалом узгоджуються з іншим дослідженням, де варіант  $\beta_2$ Glu27 пов'язують зі стійкістю до десенситизації [21].

#### Висновки

1. Хворі із серцевою недостатністю ішемічної етіології, носії мутантної С-алелі поліморфізму rs1801253 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів, є гіршими респондерами на застосування  $\beta$ -адреноблокаторів порівняно з пацієнтами із дикою G-алеллю (менший відсоток зі зниженням ЧСС  $> 15$  хв<sup>-1</sup> (6,8 проти 14,5 %, відповідно; ВШ = 0,42 (0,16–0,98),  $p = 0,041$ ).
2. У носіїв дикої А-алелі поліморфізму rs1801252 (Ser49Gly) гена  $\beta_1$ -адренорецепторів частота збільшення величини фракції викиду лівого шлуночка  $> 10$  % є вищою порівняно з пацієнтами із мутантною G-алеллю (39,3 проти 11,1 %, відповідно; ВШ = 4,86 (2,35–10,08),  $p < 0,0001$ ) на тлі застосування  $\beta$ -адреноблокаторів.
3. Застосування карведілолу є доцільнішим у гомозиготних носіїв мутантної G-алелі поліморфізму rs1042714 (Gln27Glu) гена  $\beta_2$ -адренорецепторів порівняно з біспрололом (більша частка пацієнтів із зростанням фракції викиду лівого шлуночка (17,6 проти 9,1 %, відповідно; ВШ = 6,09 (1,16–31,88),  $p = 0,038$ ).
4. Не виявлено вірогідних асоціацій поліморфізмів rs1801253 та rs1801252 гена  $\beta_1$ -адренорецепторів із фармакодинамікою біспрололу та карведілолу у хворих із серцевою недостатністю ішемічної етіології.

**Перспективи подальших досліджень.** Це дослідження обмежене невеликою кількістю хворих та малим періодом спостереження, це зменшує силу статистичних даних. Результати подальших досліджень, дозволять більш точно стратифікувати групи пацієнтів, які є респондерами на той чи інший препарат, з урахуванням їх фармакогенетичного профілю.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості під час підготовки цієї статті.

#### Список використаних джерел

##### References

1. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al.; ESC Scientific Document



- Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599-3726. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab368>
2. Paolillo S, Dell'Aversana S, Esposito I, Poccia A, Perrone Filardi P. The use of  $\beta$ -blockers in patients with heart failure and comorbidities: Doubts, certainties and unsolved issues. *Eur J Intern Med*. 2021;88:9-14. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.03.035>
  3. Luzum JA, Campos-Staffico AM, Li J, She R, Gui H, Peterson EL, et al. Genome-Wide Association Study of Beta-Blocker Survival Benefit in Black and White Patients with Heart Failure with Reduced Ejection Fraction. *Genes (Basel)*. 2023;14(11):2019. <https://doi.org/10.3390/genes14112019>
  4. dbSNP Short Genetic Variations: 1801252 frequency. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801252#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1801252#frequency_tab) [cited September 21, 2022].
  5. Matuskova L, Czipelova B, Turianikova Z, Svec D, Kolkova Z, Lasabova Z, et al. Beta-Adrenergic Receptors Gene Polymorphisms are Associated With Cardiac Contractility and Blood Pressure Variability. *Physiol Res*. 2021;70(S3):S327-S337. <https://doi.org/10.33549/physiolres.934837>
  6. Levin MG, Tsao NL, Singhal P, Liu C, Vy HMT, Paranjpe I, et al. Genome-wide association and multi-trait analyses characterize the common genetic architecture of heart failure. *Nat Commun*. 2022;13(1):6914. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-34216-6>
  7. Metaxa S, Missouriis C, Mavrogianni D, Miliou A, Oikonomou E, Toli E, et al. Polymorphism Gln27Glu of  $\beta$ 2 Adrenergic Receptors in Patients with Ischaemic Cardiomyopathy. *Curr Vasc Pharmacol*. 2018;16(6):618-623. <https://doi.org/10.2174/1570161115666170919180959>
  8. dbSNP Short Genetic Variations: rs1042714 frequency. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042714#frequency\\_tab](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/rs1042714#frequency_tab) [cited September 21, 2022].
  9. Graffelman J, Weir BS. The transitivity of the Hardy-Weinberg law. *Forensic Sci Int Genet*. 2022;58:102680. <https://doi.org/10.1016/j.fsigen.2022.102680>
  10. Wikstrand J, Wedel H, Castagno D, McMurray JJ. The large-scale placebo-controlled beta-blocker studies in systolic heart failure revisited: results from CIBIS-II, COPERNICUS and SENIORS-SHF compared with stratified subsets from MERIT-HF. *J Intern Med*. 2014;275(2):134-143. <https://doi.org/10.1111/joim.12141>
  11. Bristow MR, Mann DL. Cardiac Adrenergic Activation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: A Role for  $\beta$ -Blockade? *JACC Basic Transl Sci*. 2022;7(2):128-130. <https://doi.org/10.1016/j.jacbts.2022.01.003>
  12. Greene SJ, Vaduganathan M, Wilcox JE, Harinstein ME, Maggioni AP, Subacius H, et al.; EVEREST Trial Investigators. The prognostic significance of heart rate in patients hospitalized for heart failure with reduced ejection fraction in sinus rhythm: insights from the EVEREST (Efficacy of Vasopressin Antagonism in Heart Failure: Outcome Study With Tolvaptan) trial. *JACC Heart Fail*. 2013;1(6):488-496. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2013.08.005>
  13. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy. *Nat Rev Cardiol*. 2021;18(9):649-665. <https://doi.org/10.1038/s41569-021-00549-w>
  14. Paldino A, Dal Ferro M, Stolfo D, Gandin I, Medo K, Graw S, et al. Prognostic Prediction of Genotype vs Phenotype in Genetic Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(21):1981-1994. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.804>
  15. Lee HY, Chung WJ, Jeon HK, Seo HS, Choi DJ, Jeon ES, et al. Impact of the  $\beta$ -1 adrenergic receptor polymorphism on tolerability and efficacy of bisoprolol therapy in Korean heart failure patients: association between  $\beta$  adrenergic receptor polymorphism and bisoprolol therapy in heart failure (ABBA) study. *Korean J Intern Med*. 2016;31(2):277-287. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.043>
  16. Fiuzat M, Neely ML, Starr AZ, Kraus WE, Felker GM, Donahue M, 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):258-266. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfs175>
  17. Rau T, Dungen HD, Edelmann F, Waagstein F, Lainščak M, Dimković S, et al. Impact of the  $\beta$ 1-Adrenoceptor Arg389Gly Polymorphism on Heart-Rate Responses to Bisoprolol and Carvedilol in Heart-Failure Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(1):21-28. <https://doi.org/10.1038/clpt.2012.18>
  18. Albuquerque FN, Brandão AA, Silva DA, Rocha RM, Bittencourt MI, Sales ALF, et al. Ser49Gly Beta1-Adrenergic Receptor Genetic Polymorphism as a Death Predictor in Brazilian Patients with Heart Failure. *Arq Bras Cardiol*. 2020;114(4):616-624. <https://doi.org/10.36660/abc.20190187>
  19. Luzum JA, English JD, Ahmad US, Sun JW, Canan BD, Sadee W, et al. Association of Genetic Polymorphisms in the Beta-1 Adrenergic Receptor with Recovery of Left Ventricular Ejection Fraction in Patients with Heart Failure. *J Cardiovasc Transl Res*. 2019;12(4):280-289. <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09866-5>
  20. Bruck H, Leineweber K, Park J, Weber M, Heusch G, Philipp T, et al. Human beta2-adrenergic receptor gene haplotypes and venodilation in vivo. *Clin Pharmacol Ther*. 2005;78(3):232-238. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.06.002>
  21. Castaño-Amores C, Antúnez-Rodríguez A, Pozo-Agundo A, García-Rodríguez S, Martínez-González LJ, Dávila-Fajardo CL. Genetic polymorphisms in ADRB1, ADRB2 and CYP2D6 genes and response to beta-blockers in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pharmacother*. 2023;169:115869. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2023.115869>

## Association of $\beta_1$ - and $\beta_2$ -Adrenergic Receptor Gene Polymorphisms with the Effectiveness of Bisoprolol and Carvedilol in Patients with Heart Failure of Ischemic Etiology

Nadiia M. Kulaiets, Vira M. Kulaiets

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

### Abstract

**The aim.** To study the relationship between  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -adrenergic receptor ( $\beta$ -AR) gene polymorphisms and the effectiveness of bisoprolol and carvedilol in patients with heart failure (HF) and coronary heart disease.

**Materials and methods.** We examined 201 patients with HF on the background of post-infarction atherosclerosis. Control group included 43 healthy individuals of comparable age and sex. Genotyping was carried out for 3 polymorphisms (rs1801253 and rs1801252 of the  $\beta_1$ -AR gene; rs1042714 of the  $\beta_2$ -AR gene). The patients were divided into 2 groups: the first group included 104 (51.7%) patients who took bisoprolol during the year of observation; 97 (48.3%) patients of the second group were treated with carvedilol. Statistical analysis was performed using Statistica 10.0 and SNPStats programs.

**Results.** In patients with HF, the mutant C-allele (rs1801253 polymorphism) of the  $\beta_1$ -AR gene was associated with a decrease in the probability of heart rate reduction  $>15 \text{ min}^{-1}$  against the background of the use of  $\beta$ -blocker during the year (odds ratio [OR] = 0.42 [0.16-0.98],  $p = 0.041$ , recessive inheritance model; OR = 0.62 [0.40-0.97],  $p = 0.038$ ; log-additive inheritance model). The probability of positive dynamics of the left ventricular ejection fraction (LVEF) increased in carriers of the wild A-allele of the rs1801252 (Ser49Gly) polymorphism of the  $\beta_1$ -AR gene (OR = 4.86 [2.35-10.08],  $p < 0.0001$ , codominant model; OR = 5.18 [2.51-10.68],  $p < 0.0001$ , dominant model; OR = 4.68 [2.26-9.68],  $p < 0.0001$ , over-dominant model; OR = 5.05 [2.48-10.28],  $p < 0.0001$ , log-additive inheritance model). The probability of an increase in LVEF within a year increased with treatment with carvedilol in homozygous mutant G/G rs1042714 polymorphism (Gln27Glu) of the  $\beta_2$ -AR gene in patients with HF (OR = 6.09 [1.16-31.88],  $p = 0.038$ , dominant inheritance model).

**Conclusions.** Patients with HF of ischemic etiology, carriers of the mutant C-allele of rs1801253 polymorphism of the  $\beta_1$ -adrenoceptor gene, are worse responders to the use of  $\beta$ -blockers compared to patients with the wild G-allele (a lower proportion of patients with a decrease in heart rate  $>15 \text{ min}^{-1}$ : 6.8% vs. 14.5%, respectively; OR = 0.42 [0.16-0.98],  $p = 0.041$ ). The frequency of an increase in the value of the LVEF  $>10\%$  was higher compared to patients with the mutant G-allele (39.3% vs. 11.1%, respectively; OR = 4.86 [2.35-10.08],  $p < 0.0001$ ) against the background of application of  $\beta$ -blockers. The use of carvedilol was more appropriate in homozygous carriers of the mutant G-allele of the rs1042714 polymorphism (Gln27Glu) of the  $\beta_2$ -AR gene compared to bisoprolol (a greater proportion of patients with an increase in the LVEF: 17.6% vs. 9.1%, respectively; OR = 6.09 [1.16-31.88],  $p = 0.038$ ). No probable associations of rs1801253 and rs1801252 polymorphisms of the  $\beta_1$ -AR gene with the pharmacodynamics of bisoprolol and carvedilol in patients with HF of ischemic etiology were found.

**Keywords:** *postinfarction atherosclerosis, mutation, atrial fibrillation, heart rate, left ventricular ejection fraction.*

Стаття надійшла в редакцію / Received: 04.08.2024

Після доопрацювання / Revised: 23.08.2024

Прийнято до друку / Accepted: 14.09.2024