

Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина

*Р. Е. Казаков, О. А. Чеча, И. А. Мазеркина, О. В. Муслимова, Е. Ю. Демченкова, Т. В. Александрова,
В. А. Евтеев, С. А. Белков, А. Б. Прокофьев

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научный центр экспертизы средств медицинского применения»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Петровский б-р, д. 8., стр. 2, Москва, 127051, Российская Федерация

Резюме. Статины являются эффективными гиполипидемическими лекарственными средствами для профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при высоком уровне холестерина в крови. Эффективность и безопасность применения препаратов этой группы связывают в том числе с генетическими факторами. **Цель работы:** анализ влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность применения аторвастатина пациентами, находившимися на стационарном лечении. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование медицинских карт стационарного больного 76 пациентов, которым был назначен аторвастатин в связи с подтвержденной гиперлипидемией. Для всех пациентов имелись результаты генотипирования по однонуклеотидным полиморфизмам, предположительно влияющим на фармакокинетику и фармакодинамику статинов. **Результаты.** Анализ данных научной литературы позволил предположить, что на фармакологический ответ и безопасность применения статинов могут оказывать влияние полиморфизмы генов *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2C9* и *CYP2C19*. В проведенном исследовании высокая эффективность применения аторвастатина была отмечена у пациентов — носителей аллелей *3435C* гена *ABCB1* и *CYP2C19*2* гена *CYP2C19*. Выявлена тенденция к увеличению уровней липопротеидов низкой плотности и общего холестерина у пациентов — носителей генотипов гена *ABCB1* в следующей последовательности: *3435CC* → *3435CT* → *3435TT*. Единственной нежелательной реакцией при приеме аторвастатина у пациентов в изучаемой выборке было повышение активности печеночных трансаминаз, при этом связь с исследуемыми полиморфизмами генов не прослеживалась. **Выводы.** Исследование влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность применения статинов будет продолжено для получения статистически доказанного подтверждения наблюдающихся тенденций на значительно большей выборке пациентов.

Ключевые слова: фармакогенетика; генотипирование; генетические биомаркеры; статины; аторвастатин; однонуклеотидные полиморфизмы; Р-гликопротеин; транспортеры органических анионов; *SLCO1B1*; *ABCB1*; *CYP2C9*; *CYP2C19*

Для цитирования: Казаков РЕ, Чеча ОА, Мазеркина ИА, Муслимова ОВ, Демченкова ЕЮ, Александрова ТВ, Евтеев ВА, Белков СА, Прокофьев АБ. Фармакогенетические подходы к повышению эффективности и безопасности применения статинов на примере аторвастатина. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2020;8(1):43-51. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51>

***Контактное лицо:** Казаков Руслан Евгеньевич; rustic100@rambler.ru

Pharmacogenetic Approaches to Enhancing Efficacy and Safety of Statins as Illustrated by the Example of Atorvastatin

*R. Ye. Kazakov, O. A. Checha, I. A. Mazerkina, O. V. Muslimova, E. Yu. Demchenkova, T. V. Alexandrova,
V. A. Evteev, S. A. Belkov, A. B. Prokofiev

Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products,
8/2 Petrovsky Blvd, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract. Statins are efficacious lipid-lowering drugs used for prevention of cardiovascular complications in patients with high blood cholesterol. The efficacy and safety of this group of drugs is largely determined by genetic factors. **The aim** of the study was to analyse the effect of gene polymorphisms on the efficacy and safety of atorvastatin in patients undergoing hospital treatment. **Materials and methods.** The authors carried out a retrospective study of the medical records of 76 hospital patients who were prescribed atorvastatin for confirmed hyperlipidemia. All the patient records contained the results of genotyping of single nucleotide polymorphisms that presumably affect the pharmacokinetics and pharmacodynamics of statins. **Results.** The analysis of literature data suggested that the pharmacological response and safety of statins could be affected by polymorphisms of the following genes: *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2C9*, and *CYP2C19*. The study showed that atorvastatin had high efficacy in the carriers of the *3435C* allele of the *ABCB1* gene and in the carriers of the *CYP2C19*2* allele of the *CYP2C19* gene. The patients carrying *ABCB1* genotypes demonstrated a tendency to increasing levels of low-density lipoproteins and total cholesterol in the following order: *3435CC* → *3435CT* → *3435TT*. The only adverse reaction of atorvastatin in the patient groups was an increase in the activity of hepatic transaminases, however, no connection with the studied gene polymorphisms was observed. **Conclusions.** The study of the effect of gene polymorphisms on the efficacy and safety of statins will be continued to obtain statistically valid confirmation of the observed trends in a much larger group of patients.

Key words: pharmacogenetics; genotyping; genetic biomarkers; statins; atorvastatin; single nucleotide polymorphisms; P-glycoprotein; organic anion transporters; *SLCO1B1*; *ABCB1*; *CYP2C9*; *CYP2C19*

For citation: Kazakov RYe, Checha OA, Mazerkina IA, Muslimova OV, Demchenkova EYu, Alexandrova TV, Yevteyev VA, Belkov SA, Prokofiev AB. Pharmacogenetic approaches to enhancing efficacy and safety of statins as illustrated by the example of atorvastatin. *Bezopasnost' i risk farmakoterapii = Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2020;8(1):43-51. <https://doi.org/10.30895/2312-7821-2020-8-1-43-51>

***Corresponding author:** Ruslan Ye. Kazakov; rustic100@rambler.ru

В настоящее время установлено, что в патогенезе развития ишемической болезни сердца основную роль играет атеросклероз коронарных сосудов [1]. Наиболее прогностически неблагоприятные ситуации при этом связаны с разрывом атеросклеротической бляшки и последующим развитием инфаркта миокарда. Выраженность атеросклеротического процесса определяется в первую очередь повышенным содержанием в крови пациента холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) [2].

Основной группой лекарственных средств, используемых для снижения уровня холестерина в крови, в настоящее время являются статины. Механизм их лечебного действия заключается в ингибировании 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы, ключевого фермента синтеза холестерина [3]. Кроме того, статины оказывают такие положительные (плейотропные) эффекты, как противовоспалительный и иммуномодулирующий [4]. На сегодняшний день во врачебной практике в Российской Федерации наиболее часто используются розувастатин и аторвастатин, препараты с известным профилем эффективности и безопасности [5, 6].

Современные стандарты оказания медицинской помощи предусматривают назначение статинов для первичной профилактики осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы при высоком уровне холестерина в крови [7]. Обязательным является прием указанных препаратов для вторичной профилактики инфаркта миокарда [8]. Кроме того, назначение высоких доз статинов рекомендовано пациентам с острым коронарным синдромом сразу при поступлении в стационар [9]. В ряде случаев целесообразно использовать высокие дозы статинов в сочетании с гиполипидемическими препаратами других групп [10]. В то же время применение высоких доз статинов может привести к возникновению нежелательных реакций (НР), к которым относятся миопатии, в том числе с прогрессирующим течением и возможным развитием рабдомиолиза, нарушения функции печени, сахарный диабет, панкреатиты, цефалгии и головокружения [11, 12]. Патогенез НР при применении статинов предположительно связан с подавлением синтеза коэнзима Q10, недостаток которого в мышечной ткани может нарушить клеточный энергетический обмен и способствовать развитию миопатий [13].

Эффективность применения статинов и развитие НР на фоне их приема могут быть обусловлены наличием у конкретного пациента полиморфизмов генов, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов этой

группы. Фармакогенетические исследования, связанные с поиском маркеров безопасности и эффективности терапии статинами, на сегодняшний день немногочисленны. С возникновением миопатий, в том числе тяжелых, с развитием рабдомиолиза, в наибольшей степени ассоциирован полиморфизм rs4149056 гена *SLCO1B1*. Механизм развития патологического процесса объясняется недостаточной активностью транспортера органических анионов 1B1 (OATP1B1), кодируемого этим геном, что определяет уменьшение захвата статинов из кровотока в гепатоциты и, соответственно, увеличение экспозиции статинов и их активных метаболитов в системном кровотоке. Прогрессирование миопатии у носителей аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1* не прекращается даже после отмены препарата. Определение данного полиморфизма уже применяется в клинической практике для оценки риска развития миопатии и определения максимальных безопасных дозировок статинов¹.

Р-гликопротеин, АТФ-связывающий кассетный транспортер, кодируемый геном *ABCB1*, задействован в двух различных процессах, связанных с фармакокинетикой статинов. Во-первых, он выводит лекарственный препарат, проникший в клетки эпителия кишечника, обратно в просвет кишки, снижая тем самым его биодоступность, а также участвует в выведении в желчь статинов, уже попавших в гепатоциты. Установлено, что существуют полиморфизмы, обуславливающие сниженную активность указанного транспортера, что может привести к низкой эффективности препаратов из группы статинов и развитию НР со стороны печени при их применении [14].

В метаболизме статинов участвуют и ферменты микросомального окисления, прежде всего изоферменты цитохрома Р-450. В научных исследованиях отдельных препаратов статинов показано, что некоторые полиморфизмы этих изоферментов ассоциированы с возможностью развития миопатий [15, 16]. Например, изучено участие в метаболизме флувастатина ферментов микросомального окисления — изоферментов 2C9 и 2C19 цитохрома Р-450, кодируемых, соответственно, генами *CYP2C9* и *CYP2C19* [17].

Сравнение эффективности и безопасности розувастатина и аторвастатина при тяжелой патологии сердечно-сосудистой системы показало, что терапия розувастатином более эффективна и реже вызывает развитие серьезных НР, чем терапия аторвастатином [18]. В связи с этим изучение возможных путей повышения эффективности и безопасности применения аторвастатина является особенно актуальным.

¹ Сычев ДА. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). М.; 2011.

Цель работы — анализ влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность применения аторвастатина пациентами, находившимися на стационарном лечении.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективное исследование было проведено на базе Центра персонализированной медицины больницы ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ» г. Москвы. Проанализированы медицинские карты стационарного больного 315 пациентов, которым в период 2015–2018 гг. были назначены препараты из группы статинов.

Критерием включения пациентов в исследование являлся длительный (более 6 месяцев) регулярный прием аторвастатина в неизменной дозе (подбор дозы препарата осуществлялся лечащим врачом в амбулаторных условиях), а также наличие в медицинских картах стационарного больного результатов генотипирования по однонуклеотидным полиморфизмам, предположительно влияющим на эффективность и безопасность статинов. По данным критериям были отобраны медицинские карты стационарного больного 76 пациентов (25 мужчин и 51 женщины), которые получали аторвастатин в дозе 10, 20 или 40 мг/сут в связи с подтвержденной гиперлипидемией. Пациенты проходили плановое лечение в дневном стационаре по поводу гипертонической болезни, дисциркуляторной энцефалопатии, дорсопатии, сахарного диабета. Среди больных не было пациентов с перенесенным инфарктом миокарда, острым коронарным синдромом, реваскуляризацией коронарных артерий, ишемическим инсультом, тяжелым поражением сосудов нижних конечностей, то есть по тяжести патологии они не нуждались в постоянном наблюдении медицинского персонала. У пациентов не было показаний к проведению ангиографии. Таким образом, пациенты были отнесены к группе высокого сердечно-сосудистого риска.

Пациентам дважды с интервалом в 5–6 месяцев было проведено комплексное обследование, включавшее развернутый биохимический анализ крови и развернутую липидограмму. Результаты исследований позволили оценить эффективность применения статинов в назначенной дозе у каждого больного.

Для прогнозирования риска развития миопатии в стационаре при назначении статинов применяли фармакогенетическое тестирование для определения следующих полиморфизмов генов *SLCOB1*, *ABCB1*, *CYP2C9*, *CYP2C19*:

- rs4149056, однонуклеотидная замена с.521T>C (V174A) гена *SLCOB1*, кодирующего транспортер органических анионов 1B1;

- rs1045642, однонуклеотидная замена C3435T гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин;

- rs1799853, однонуклеотидная замена C430T (Cys144Arg) гена *CYP2C9* (гаплотип *CYP2C9*2*), кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450;

- rs1057910, однонуклеотидная замена A1075C (Ple359Leu) гена *CYP2C9* (гаплотип *CYP2C9*3*), кодирующего изофермент 2C9 цитохрома P450;

- rs4244285, однонуклеотидная замена G681A гена *CYP2C19* (гаплотип *CYP2C19*2*), кодирующего изофермент 2C19 цитохрома P450;

- rs4986893, однонуклеотидная замена Trp212Ter гена *CYP2C19* (гаплотип *CYP2C19*3*), кодирующего изофермент 2C19 цитохрома P450.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ SPSS Statistics 22. Использовали показатели описательной статистики (медиана, стандартные значения процентилей), критерий Манна–Уитни и критерий χ^2 . Уровень значимости $p < 0,05$ (вероятность не менее 95%) принимали достоверным уровнем отличий, что является стандартом для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациентов составил $70 \pm 9,7$ года (значения процентилей: $P_{25} = 61$ и $P_{75} = 75,5$ года). В общей выборке возраст мужчин составил $70 \pm 10,9$ года, возраст женщин — $69 \pm 9,0$ года.

Целевым показателем липидного обмена у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений, в соответствии с Рекомендациями Европейского общества кардиологов и Европейского общества атеросклероза по диагностике и лечению дислипидемий, является уровень ЛПНП менее 2,6 ммоль/л либо снижение уровня ЛПНП не менее чем на 50% от исходного². Достижение этого целевого показателя было основным критерием деления пациентов на две группы. К группе с высокой эффективностью применения аторвастатина были отнесены пациенты, у которых в результате проведенной терапии аторвастатином был достигнут целевой показатель. В группу с низкой эффективностью применения аторвастатина были выделены пациенты, у которых после длительного лечения изначально высокий уровень ЛПНП практически не изменился.

Эффективность применения аторвастатина практически не зависела от пола и возраста пациентов (табл. 1). У пациентов в группах, сформированных в зависимости от ответа на лечение, наблюдались достоверные различия по уровню общего холестерина, однако уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и коэффициент

² Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(5):7–77. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>

Таблица 1. Половозрастные признаки и результаты биохимического исследования крови пациентов на фоне приема аторвастатина

Table 1. Gender- and age-related characteristics of the patients taking atorvastatin and the biochemical blood test results

Половозрастные признаки пациентов и биохимические показатели	Группа пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина (n = 41)	Группа пациентов с низкой эффективностью применения аторвастатина (n = 35)	Уровень статистической значимости <i>p</i>
Соотношение полов	29% мужчины (12 чел.)	37% мужчины (13 чел.)	Неприменимо
Возраст пациентов, лет	70 ± 10,9	67 ± 9,0	0,086
Возраст женщин, лет	70 ± 9,7	68,5 ± 8,3	Не рассчитывался
Возраст мужчин, лет	72 ± 9,9	65 ± 10,6	Не рассчитывался
Общий холестерин, ммоль/л	3,71 ± 0,99	5,5 ± 1,03	0,031*
Липопротеиды низкой плотности, ммоль/л	2,0 ± 0,45	3,6 ± 0,80	0,00001**
Липопротеиды высокой плотности, ммоль/л	1,14 ± 0,29	1,32 ± 0,53	0,295
Триглицериды, ммоль/л	1,3 ± 0,54	1,71 ± 0,95	0,160
Коэффициент атерогенности	2,2 ± 0,71	3,3 ± 0,895	0,060
Уровень глюкозы в крови, ммоль/л	4,9 ± 1,18	5,4 ± 1,02	0,409
Активность аспартатаминотрансферазы, Ед/л	29,6 ± 41	22,5 ± 8,85	0,291
Активность аланинаминотрансферазы, Ед/л	17,5 ± 52	20 ± 10	0,596

* Достоверные различия.

** Достоверность различия уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) обусловлена искусственным фактором — разделением пациентов по данному показателю: в группе пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина уровень ЛПНП у всех пациентов был <2,6 ммоль/л, тогда как в группе с низкой эффективностью применения аторвастатина уровень ЛПНП у всех пациентов был ≥2,6 ммоль/л (результаты в группах не пересекаются).

* Significant differences.

** The significance of the difference in the level of low-density lipoproteins (LDL) is due to an artificially created factor—the patients were divided into two groups according to this parameter: LDL levels were <2.6 mmol/L in the group of patients with high atorvastatin efficacy, while LDL levels were ≥2.6 mmol/L in the group of patients with low atorvastatin efficacy (the results of the groups do not overlap).

атерогенности достоверно не различались, хотя тенденция к снижению последнего показателя у пациентов с высокой эффективностью терапии аторвастатином прослеживалась отчетливо.

Проведенный анализ позволил установить, что у пациентов, назначение аторвастатина которым привело к достижению целевого уровня ЛПНП, наиболее часто применялась доза 10 мг/сут (66%), тогда как среди больных, у которых отсутствовал ожидаемый ответ на терапию, была выше доля тех, кто принимал препарат в дозах 20 и 40 мг/сут. Однако небольшой объем выборки не позволил провести подробный анализ вариабельности дозировок с учетом генетических особенностей пациентов.

У пациентов, включенных в исследование, не было выявлено достоверных различий встречаемости генотипов полиморфизма *C3435T* гена *ABCB1*, кодирующего Р-гликопротеин (рис. 1), возможно, в связи с небольшим объемом выборки. Однако среди пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина доля имеющих генотип *3435CC* была выше по сравнению с долями двух других генотипов (*3435CT* и *3435TT*).

Генотип *3435CC* гена *ABCB1* встречался в 28% случаев у пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина, тогда как у пациентов с низкой эффективностью — только в 17% случаев. Кроме того, у носителей генотипов гена *ABCB1* в следующей последовательности *3435CC* → *3435CT* → *3435TT* отмечалось повышение уровней общего холестерина ($4,08 \pm 1,12 \rightarrow 4,67 \pm 1,71 \rightarrow 4,80 \pm 1,10$ соответственно) и уровней ЛПНП ($2,5 \pm 0,936 \rightarrow 2,8 \pm 1,28 \rightarrow 2,9 \pm 0,848$ соответственно) в крови.

Ведущая роль полиморфизма *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортер органических анионов 1B1, в развитии миопатий была многократно подтверждена в масштабных исследованиях, включая проведение полногеномного поиска ассоциаций [19]. У пациентов с генетически обусловленной недостаточностью этого транспортера ухудшается прохождение статинов в целевой орган — печень, возрастает их присутствие в системном кровотоке, что обуславливает существенное увеличение риска развития НР со стороны мышечной системы.

При проведении исследования нами была принята попытка оценки влияния генетических

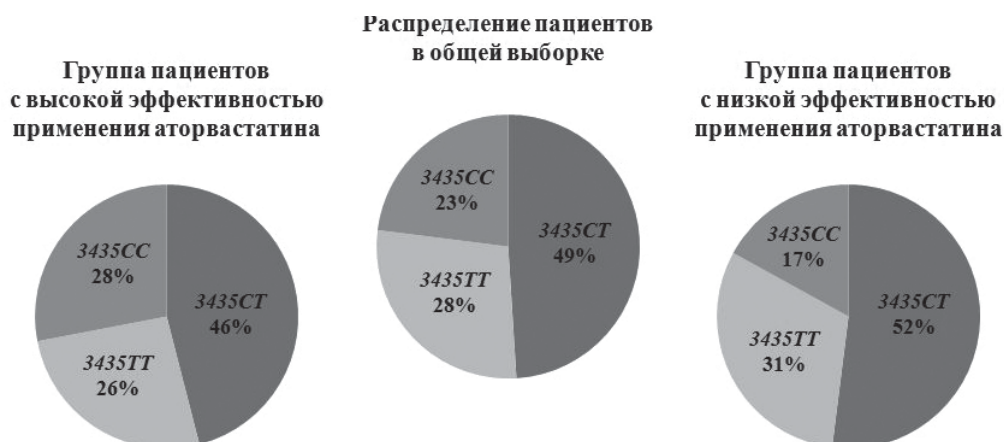


Рис. 1. Частота встречаемости генотипов полиморфизма C3435T гена ABCB1 у пациентов, принимавших аторвастатин (применяли критерий χ^2 ; уровень статистической значимости $p = 0,520$)

Fig. 1. The frequency of genotypes of ABCB1 C3435T polymorphisms in the patients taking atorvastatin (the χ^2 criterion was used; the level of statistical significance $p = 0.520$)

факторов на возможность развития НР. Частота встречаемости полиморфизма *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1* в группах пациентов, различающихся по эффективности аторвастатина, была практически такая же, как и в общей выборке (рис. 2). Всего у двух человек было обнаружено носительство гомозиготного аллельного варианта (*c.521CC*), что не позволило полноценно оценить влияние данного полиморфизма на фармакологический ответ аторвастатина.

Случаи возникновения миопатий у пациентов в исследуемой выборке отсутствовали, возможно, также в связи с ее небольшим объемом. Важнейшим показателем развития статиновой миопатии является также повышение уровня креатинфосфокиназы в периферической крови, однако определение этого показателя не входило в стандарт обследования больных дневного стационара. Поэтому в проведенном исследовании не удалось сопоставить наличие данного маркера с развитием НР при применении аторвастатина.

Роль полиморфизма *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1* в развитии НР со стороны мышечной системы хорошо изучена и не подлежит сомнению. Поэтому назначение аторвастатина пациентам — гетерозиготным и гомозиготным носителям аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1*, имеющим высокий или очень высокий риск развития миопатии, — сопровождалось ограничением максимально допустимой суточной дозы препарата, более частым проведением контрольных биохимических анализов крови, а также рекомендациями пациентам обращать внимание на изменения в самочувствии и сообщать об этом лечащему врачу. Такой

подход в настоящее время регламентирован рядом зарубежных и отечественных рекомендаций³.

При анализе частоты встречаемости генотипов гена *CYP2C9*, образующихся в результате двух однонуклеотидных замен (гаплотипы *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3*), у пациентов в изучаемой выборке (рис. 3) было установлено, что доля пациентов, имеющих генотип *CYP2C9*1/*1* дикого типа, была выше среди лиц с высокой эффективностью применения аторвастатина, чем с низкой (71 и 54% соответственно).

Вероятно, это было связано с большей встречаемостью аллеля *CYP2C9*2* у пациентов с низкой эффективностью препарата: в этой группе пациентов носителями варианта были 32% пациентов, тогда как среди лиц с высокой эффективностью применения аторвастатина данный аллель встречался лишь у 17%. Однако небольшая выборка пациентов не позволила оценить участие данного полиморфизма в модулировании фармакологического ответа при применении аторвастатина.

Носительство генотипа *CYP2C19*1/*1* дикого типа чаще наблюдалось в группе пациентов с низкой эффективностью применения аторвастатина, чем с высокой (77 и 61% соответственно) (рис. 4).

Проведенный с помощью критерия χ^2 анализ не позволил выявить достоверных различий в распределении частот генотипов полиморфизма *CYP2C19*2* у пациентов в группах с различным фармакологическим ответом на применение аторвастатина. Однако можно отметить тенденцию к существенно большей частоте встречаемости носителей аллеля *CYP2C19*2* среди пациентов с высокой эффективностью применения аторвастатина

³ Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий 2016. Российский кардиологический журнал. 2017;(5):7–77. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-5-7-77>

Annotation of DPWG Guideline for atorvastatin and SLCO1B1. <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA448500/guidelineAnnotation/PA166182843>

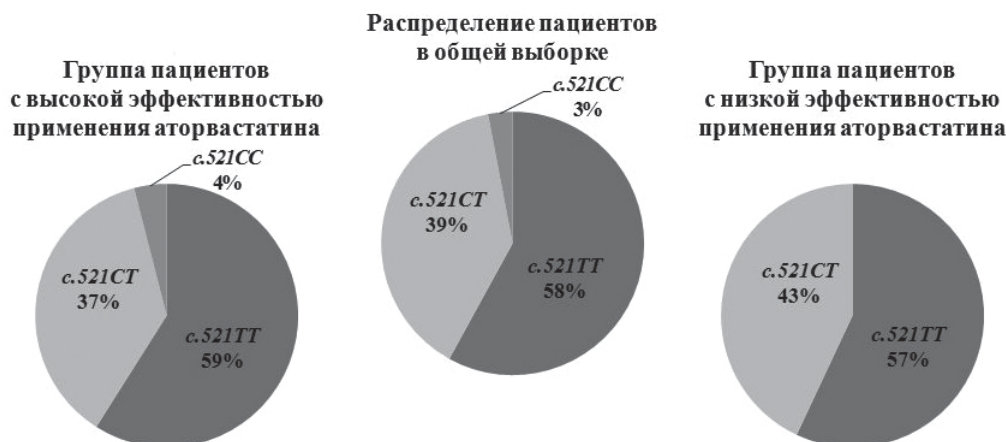


Рис. 2. Частота встречаемости генотипов полиморфизма c.521T>C (V174A) гена *SLCO1B1* у пациентов, принимавших atorvastatin (применяли критерий χ^2 ; уровень статистической значимости $p = 0,607$)

Fig. 2. The frequency of genotypes of *SLCO1B1* c.521T>C (V174A) polymorphisms in the patients taking atorvastatin (the χ^2 criterion was used; the level of statistical significance $p = 0.607$)

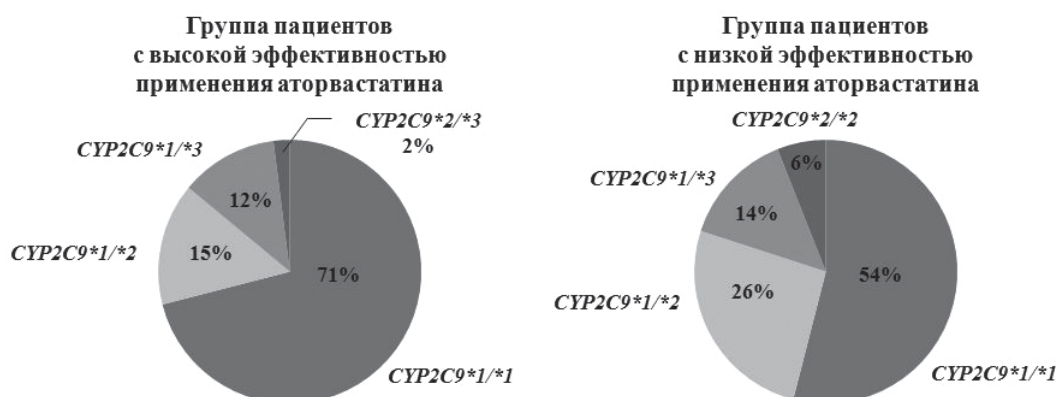


Рис. 3. Частота встречаемости генотипов полиморфизмов гена *CYP2C9* у пациентов, принимавших atorvastatin (применяли критерий χ^2 ; уровень значимости $p = 0,227$)

Fig. 3. The frequency of genotypes of *CYP2C9* polymorphisms in the patients taking atorvastatin (the χ^2 criterion was used; the level of statistical significance $p = 0.227$)

(39%) по сравнению пациентами, эффективность терапии данным препаратом у которых была недостаточной (23%). Аллель *CYP2C9*3*, редко встречающийся у европеоидов, не был обнаружен в изучаемой выборке пациентов.

При анализе результатов биохимических исследований у 8 пациентов были отмечены НР в виде повышения активности печеночных трансаминаз — аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ). Несмотря на распространенность данной НР, механизм ее возникновения недостаточно ясен. Других НР при приеме atorvastatina в данном исследовании выявлено не было.

Пациенты, у которых наблюдалось увеличение активности печеночных трансаминаз, имели разнотипное сочетание генотипов исследуемых генов (табл. 2). Вызванное приемом atorvastatina повышение активности печеночных трансаминаз не было достоверно ассоциировано ни с одним из рассматриваемых полиморфизмов либо их сочетанием.

Полученный в проведенном исследовании объем результатов не позволил сделать однозначного заключения по поводу влияния генетических факторов на повышение активности печеночных трансаминаз.

Случай развития нежелательной реакции вследствие применения atorvastatina

Больная К. (пациент № 8 в табл. 2), 61 год, находилась на лечении в ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ» г. Москвы в апреле 2018 г. Диагноз: гипертоническая болезнь II стадии, артериальная гипертензия 3 степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Хроническая болезнь почек 2 стадии. Гиперлипидемия. Бронхиальная астма, контролируемая. Экзогенно-конституциональное ожирение 3 степени. Цереброваскулярная болезнь: состояние после транзиторной ишемической атаки (январь 2018 г.). Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, ремиссия. Лекарственный гепатит.

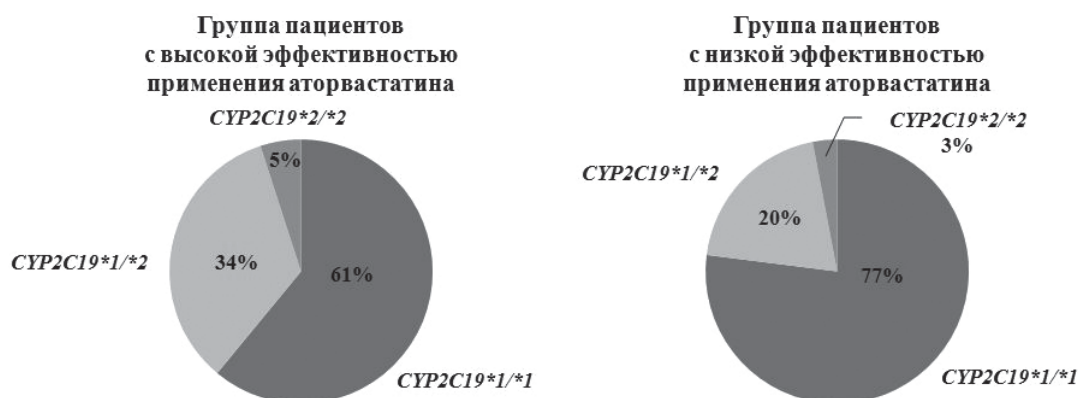


Рис. 4. Частота встречаемости генотипов полиморфизмов гена *CYP2C19* у пациентов, принимавших аторвастатин (применялся критерий χ^2 ; уровень значимости $p = 0,319$)

Fig. 4. The frequency of genotypes of *CYP2C19* polymorphisms in the patients taking atorvastatin (the χ^2 criterion was used; the level of statistical significance $p = 0.319$)

Таблица 2. Генотипы пациентов, у которых наблюдалось увеличение активности печеночных трансаминаз на фоне применения аторвастатина

Table 2. The genotypes of the patients who demonstrated an increase in hepatic transaminase activity due to atorvastatin treatment

№ пациента	Доза, мг/сут	АЛТ, Ед/л	АСТ, Ед/л	Генотип			
				<i>SLCO1B</i>	<i>ABCB1</i>	<i>CYP2C9</i>	<i>CYP2C19</i>
1	20	126	65	<i>TT</i>	<i>TT</i>	*1/*1	*1/*2
2	20	38	48	<i>TT</i>	<i>TT</i>	*1/*3	*1/*1
3	40	21	46	<i>TC</i>	<i>CC</i>	*1/*3	*1/*1
4	40	55	50	<i>TC</i>	<i>TT</i>	*1/*2	*1/*1
5	20	46	33	<i>TC</i>	<i>CT</i>	*1/*1	*1/*1
6	20	64	43	<i>TT</i>	<i>CT</i>	*1/*1	*1/*2
7	20	126	65	<i>TT</i>	<i>CT</i>	*1/*1	*1/*1
8	20	304	275	<i>TC</i>	<i>CT</i>	*1/*2	*1/*1

Примечание. АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза.

Note. АЛТ—alanine aminotransferase; АСТ—aspartate aminotransferase.

В клинике проводилось лечение: азилсар-тана медоксомил + хлорталидон 40/12,5 мг 1 раз/сут утром, верапамил 80 мг 3 раза/сут, индапамид 2,5 мг 1 раз/сут утром, моксонидин 0,2 мг 2 раза/сут, метформин 1000 мг 2 раза/сут, омега-3 20 мг 1 раз/сут на ночь, аторвастатин 20 мг 1 раз/сут (получала в течение последних двух лет).

Результаты проведенного в стационаре биохимического анализа крови (уровень общего холестерина — 2,6 ммоль/л, ЛПНП — 1,0 ммоль/л, ЛПВП — 1,2 ммоль/л, триглицеридов — 1,1 ммоль/л, АЛТ — 304 Ед/л, АСТ — 275 Ед/л) свидетельствовали о чрезмерном снижении уровня холестерина, что могло быть обусловлено высокой для данной пациентки дозой статина. Вместе с тем у больной было выявлено повышение уровня печеночных трансаминаз в 7–8 раз по сравнению с нормой, с манифестацией болей в правом подреберье, что могло свидетельствовать о развитии НР, вызванной приемом аторвастатина.

В связи с этим прием аторвастатина был немедленно прекращен. Результаты повторного

биохимического анализа крови, проведенного через 3 дня, свидетельствовали о снижении уровня трансаминаз в 1,5 раза: АЛТ — 199 Ед/л, АСТ — 165 Ед/л. Активности креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы при этом были в норме (204 и 78 Ед/л соответственно). Боли в правом подреберье прекратились.

Представленный случай можно рассматривать как пример развития НР, связанной с приемом статинов. Возможно, данная НР возникла на фоне лекарственного взаимодействия аторвастатина и верапамила на уровне *CYP3A4* и Р-гликопротеина⁴.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В научной литературе описано большое число полиморфизмов генов, которые могут рассматриваться в качестве кандидатов на роль фармакогенетических биомаркеров развития НР или уровня фармакологического ответа для лекарственных препаратов группы статинов. Однако в практическом здравоохранении фармакогенетическое

⁴ Drug Interaction Checker. <https://reference.medscape.com/drug-interactionchecker>

тестирование используется для выявления только одного полиморфизма — *c.521T>C* (V174A) гена *SLCO1B1*, поскольку носительство аллельного варианта *c.521C* обуславливает наличие значительного риска развития НР со стороны мышечной системы.

Результаты проведенного исследования влияния полиморфизмов генов *SLCO1B1*, *ABCB1*, *CYP2C9* и *CYP2C19* на фармакологический ответ при длительном применении аторвастатина у пациентов с диагностированной гиперлипидемией показали, что эффективность применения препарата была выше у носителей аллеля *3435C* гена *ABCB1*, а также у носителей аллеля *CYP2C19*2* по сравнению с эффективностью препарата у пациентов с другими генотипами. У пациентов — носителей генотипов гена *ABCB1* наблюдалась тенденция к увеличению уровней липопротеидов низкой плотности и общего холестерина в следующей последовательности: *3435CC* → *3435CT* → *3435TT*, что свидетельствовало о снижении эффективности действия препарата в этом ряду. Аторвастатин был эффективен у всех 5 пациентов — носителей сочетания генотипов *3435CC* + **1/*2* или **2/*2* *CYP2C19*, включенных в исследование.

Гиполипидемическая терапия аторвастатином с использованием относительно небольших доз достаточно безопасна. Единственной НР, выявленной у пациентов на фоне приема аторвастатина, было повышение активности печеночных трансаминаз. Однако при изучении безопасности приема аторвастатина не было выявлено зависимости уровней АЛС и АСТ от генотипа пациента.

Определение фармакогенетических биомаркеров может стать инструментом для дальнейшей оптимизации фармакотерапии статинами. Существенную помощь при этом может оказать генетическая паспортизация населения и возможность включать в клинические исследования добровольцев с заведомо известным редким сочетанием аллелей.

Исследование влияния полиморфизмов генов на эффективность и безопасность применения аторвастатина и других препаратов из группы статинов (прежде всего розувастатина) будет продолжено для получения статистически доказанного

подтверждения выявленных тенденций на значительно большей выборке пациентов с подбором в стационарных условиях дозы препаратов и расширением перечня контролируемых биохимических показателей безопасности их применения. Количество определяемых генетических полиморфизмов у пациентов, принимающих статины, также будет увеличено.

Вклад авторов. *Р. Е. Казаков* — написание, редактирование текста; *О. А. Чеча* — создание информационной базы, написание отдельных фрагментов текста; *И. А. Мазеркина* — сбор и систематизация данных; *О. В. Муслимова* — статистическая обработка информации; *Е. Ю. Демченкова* — анализ клинических данных; *Т. В. Александрова* — работа с источниками литературы; *В. А. Евтеев* — написание отдельных разделов; *С. А. Белков* — концепция и дизайн исследования, написание, редактирование текста; *А. Б. Прокофьев* — идея, планирование исследования, консультация по вопросам проведения отдельных этапов экспериментальных работ, интерпретация результатов исследования.

Authors' contributions. *Ruslan Ye. Kazakov*—writing, revising the text; *Olga A. Checha*—creation of the information base, writing individual parts of the text; *Irina A. Mazerkina*—data collection and systematisation; *Olga V. Muslimova*—statistical processing of information; *Elena Yu. Demchenkova*—analysis of clinical data; *Tatiana V. Alexandrova*—analysis of literature data, compilation of the list of references; *Vladimir A. Evteev*—writing individual paragraphs of the text; *Sergey A. Belkov*—research concept and design, writing, revising the text; *Alexey B. Prokofiev*—idea, research planning, consultation on the implementation of individual stages of experimental work, interpretation of research results.

Благодарности. Работа выполнена в рамках государственного задания ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России № 056-00003-20-00 на проведение прикладных научных исследований (номер государственного учета НИР АААА-А18-118021590047-6).

Acknowledgements. The study reported in this publication was carried out as part of a publicly funded research project No. 056-00003-20-00 and was supported by the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products (R&D public accounting No. АААА-А18-118021590047-6).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Чазов ЕИ. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. *Терапевтический архив*. 2008;80(8):11–6. [Chazov EI. How to reduce mortality from cardiovascular diseases. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2008;80(8):11–6 (In Russ.)]
2. Ощепкова ЕВ, Ефремова ЮЕ, Карпов ЮА. Заболеваемость и смертность от инфаркта миокарда в Российской Федерации в 2000–2011 гг. *Терапевтический архив*. 2013;85(4):4–10. [Oshchepkova EV, Efremova IuE, Karpov IuA. Myocardial infarction morbidity and mortality in the Russian Federation in 2000–2011. *Terapevticheskiy arkhiv* = *Therapeutic Archive*. 2013;85(4):4–10 (In Russ.)]
3. Смирнова МД, Агеев ФТ. Статины — старые мифы и новые факты. *РМЖ*. 2017;(20):1421–8. [Smirnova MD, Ageev FT. Statins — old myths and new facts. *RMZh* = *RMJ*. 2017;(20):1421–8 (In Russ.)]
4. Сухатерина НА. Динамика показателей липидного спектра и маркеров воспаления на фоне приема аторвастатина у пациентов с артериальной гипертензией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2016;(3):68–74. [Sukhatarina NA. Dynamics of lipid spectrum and markers of inflammation in the patients receiving atorvastatin in hypertensive patients combined with chronic obstructive pulmonary disease. *Ateroskleroz i dislipid-*

- emii* = *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2016;(3):68–74 (In Russ.)]
- Недогода СВ. Розувастатин: доказательная база и значение для реальной клинической практики. *ПМЖ*. 2015;(15):886. [Nedogoda SV. Rosuvastatin: evidence base and significance for real clinical practice. *RMZh* = *RMJ*. 2015;(15):886 (In Russ.)]
 - Кухарчук ВВ, Семенова АЕ. Коррекция гиперлипидемии: особенности терапии статинами на примере пострегистрационного исследования «КОМПЛЕАНС». *Атеросклероз и дислипидемии*. 2015;(1):5–11. [Kukharchuk VV, Semenova AE. Correction of hyperlipidemia: statin treatment at post-marketing the COMPLIANCE study. *Ateroskleroz i dislipidemii* = *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2015;(1):5–11 (In Russ.)]
 - Ежов МВ, Близнюк СА, Алексеева ИА, Выгодин ВА. Распространенность гиперхолестеринемии и применения статинов в амбулаторной практике в Российской Федерации. Исследование АЙСБЕРГ — диагностирование пациентов с гиперхолестеринемией в условиях амбулаторной практики на раннем этапе с целью улучшения сердечно-сосудистого прогноза. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2017;(4):5–17. [Ezhov MV, Bliznyuk SA, Alekseeva IA, Vygodin VA. Prevalence of hypercholesterolemia and statins intake in the outpatient practice in the Russian Federation (ICEBERG study). *Ateroskleroz i dislipidemii* = *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2017;(4):5–17 (In Russ.)]
 - Барбараш ОЛ, Кашталап ВВ, Шибанова ИА. Пациент после эпизода острого коронарного синдрома. Контроль липидов после острого коронарного синдрома. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2019;10(2):5–14. [Barbarash OL, Kashtalap VV, Shibanova IA. A patient after an episode of acute coronary syndrome. Lipid control after the acute coronary syndrome. *Ateroskleroz i dislipidemii* = *Journal of Atherosclerosis and Dyslipidemias*. 2019;10(2):5–14 (In Russ.)]
 - Драпкина ОМ. Применение статинов при остром коронарном синдроме. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2009;8(5):69–73. [Drapkina OM. Statins in acute coronary syndrome. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika* = *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2009;8(5):69–73 (In Russ.)]
 - Franssen R, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. Combination statin–fibrate therapy: safety aspects. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(2):89–94.
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00917.x>
 - Parker BA, Capizzi JA, Grimaldi AS, Clarkson PM, Cole SM, Keadle J, et al. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2013;127(1):96–103.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.136101>
 - Bays H, Cohen DE, Chalasani N, Harrison SA, The National Lipid Association’s Statin Safety Task Force. An assessment by the Statin Liver Safety Task Force: 2014 update. *J Clin Lipidol*. 2014;8(3 Suppl):S47–57.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2014.02.011>
 - Горошко ОА, Красных ЛМ, Кукес ВГ, Зозина ВИ. Значение редокс-статуса коэнзима Q10 как биомаркера окислительного стресса. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019;9(3):146–52. [Goroshko OA, Krasnykh LM, Kukes VG, Zozina VI. Evaluation of coenzyme Q10 redox status as a biomarker of oxidative stress. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya* = *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products*. 2019;9(3):146–52 (In Russ.)]
<https://doi.org/10.30895/1991-2919-2019-9-3-146-152>
 - Hoenig MR, Walker PJ, Gurnsey C, Beadle K, Johnson L. The C3435T polymorphism in ABCB1 influences atorvastatin efficacy and muscle symptoms in a high-risk vascular cohort. *J Clin Lipidol*. 2011;5(2):91–6.
<https://doi.org/10.1016/j.jacl.2011.01.001>
 - Ramakumari N, Indumathi B, Katkam SK, Kutala VK. Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-Indian subjects. *Indian Heart J*. 2018;70(Suppl 3):S120–5.
<https://doi.org/10.1016/j.ihj.2018.07.009>
 - Talameh JA, Kitzmiller JP. Pharmacogenetics of statin-induced myopathy: a focused review of the clinical translation of pharmacokinetic genetic variants. *J Pharmacogenomics Pharmacoproteomics*. 2014;5(2):128.
<https://doi.org/10.4172/2153-0645.1000128>
 - Buzková H, Pechandová K, Danzig V, Vařeka T, Perlík F, Žák A, Slanař O. Lipid-lowering effect of fluvastatin in relation to cytochrome P450 2C9 variant alleles frequently distributed in the Czech population. *Med Sci Monit*. 2012;18(8):CR512–7.
<https://doi.org/10.12659/msm.883272>
 - Pitt B, Loscalzo J, Monyak J, Miller E, Raichlen J. Comparison of lipid-modifying efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin in patients with acute coronary syndrome (from the LUNAR study). *Am J Cardiol*. 2012;109(9):1239–46.
<https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.12.015>
 - SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008;359(8):789–99.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801936>

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Казаков Руслан Евгеньевич, канд. биол. наук. *Ruslan Ye. Kazakov*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0802-4229>
Чеча Ольга Александровна, канд. биол. наук. *Olga A. Checha*, Cand. Sci. (Biol.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7900-1078>
Мазеркина Ирина Анатольевна, канд. мед. наук. *Irina A. Mazerkina*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3733-6822>
Муслимова Ольга Валерьевна, канд. мед. наук. *Olga V. Muslimova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1009-9609>
Демченкова Елена Юрьевна, канд. фарм. наук. *Elena Yu. Demchenkova*, Cand. Sci. (Pharm.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1972-4386>
Александрова Татьяна Владимировна, канд. мед. наук. *Tatiana V. Alexandrova*, Cand. Sci. (Med.). ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3855-5899>
Евтеев Владимир Александрович. *Vladimir A. Evteev*. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6150-5796>
Белков Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор. *Sergey A. Belkov*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5587-5918>
Прокофьев Алексей Борисович, д-р мед. наук, профессор. *Alexei B. Prokofiev*, Dr. Sci. (Med.), Professor. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7024-5546>

Статья поступила 26.09.2019
После доработки 06.11.2019
Принята к печати 17.02.2020

Article was received 26 September 2019
Revised 6 November 2019
Accepted for publication 17 February 2020