

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НОСИТЕЛЬСТВА ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНА SLCO1B1 НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СТАТИНОВ

Н. А. Румянцев, Ю. В. Олефир, В. Г. Кукуес

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

Резюме: Число пациентов, получающих препараты группы статинов, возрастает с каждым годом. В связи с необходимостью пожизненного приема препаратов данной группы проблема повышения безопасности и эффективности при их применении становится особенно актуальной. Имеется большое количество данных о влиянии различных генетических факторов на безопасность применения статинов и частоту развития таких побочных эффектов, характерных для препаратов данной группы, как миопатия и рабдомиолиз. В статье приведены отдаленные результаты исследования, посвященного оценке влияния носительства различных полиморфных вариантов гена SLCO1B1 на безопасность и эффективность терапии статинами с точки зрения отдаленных результатов лечения.

Ключевые слова: ген SLCO1B1; эффективность и безопасность; фармакогенетика; миопатия; рабдомиолиз; статины; персонализированная медицина.

Библиографическое описание: Румянцев НА, Олефир ЮВ, Кукуес ВГ. Оценка влияния носительства полиморфных вариантов гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность статинов. Безопасность и риск фармакотерапии 2017; 5(4): 170–173.

Частота назначения препаратов группы статинов неуклонно растет с каждым годом. На сегодняшний день статины являются золотым стандартом в снижении уровня ЛПНП и общего холестерина. В связи с необходимостью их пожизненного приема проблема безопасности применения статинов выходит на первый план [1–3]. У 1/3 части пациентов не удается достичь снижения значений ЛПНП и общего холестерина до целевых значений, таким образом терапия статинами у данной группы пациентов оказывается неэффективной [4]. Среди основных причин неэффективности проводимой терапии можно выделить несоблюдения пациентами рекомендованного режима дозирования статинов, нерегуляр-

ный прием статинов, несоблюдение гиполипидемической диеты, назначение низких доз статинов, а также развитие «мышечных» нежелательных явлений таких как поражение скелетной мускулатуры на фоне терапии статинами. По данным исследования Leuschen J., терапия статинами связана с увеличением риска любого типа поражения мышечной ткани на 19 % ($p < 0,001$), риска дислокаций, растяжений, вывихов на 13 % ($p = 0,001$), риска развития мышечной боли на 9 % ($p = 0,02$) [5]. В большом количестве исследований показано, что носительство «медленных» аллельных вариантов генотипов SLCO1B1 TC и SLCO1B1 CC существенно повышает риск поражения мышечной ткани и печени на фоне терапии статинами [6]. Также в исследовании Солодун М. В. показано, что у пациентов, у которых выявлено носительство генотипов TT и TC гена SLCO1B1 отмечалось более значительное снижение ЛПНП, в то время как у пациентов с генотипом CC не удавалось достичь статистически значимого снижения ЛПНП ($p > 0.05$) [7–8]. Разработан алгоритм подбора максимальных безопасных доз у пациентов в зависимости от выявленного генотипа SLCO1B1 (табл. 1).

Таблица 1. Максимальные безопасные дозы статинов с учетом выявленного генотипа SLCO1B1 [8]

	c.521TT	c.521TC	c.521CC
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Кроме того, одной из важнейших проблем, лежащих в основе повышения эффективности проводимой терапии статинами, является повышение приверженности пациентов к проводимой терапии статинами: необходим регулярный и длительный прием статинов, т.к. существует прямая зависимость между длительностью приема статинов и их влиянием на снижение частоты осложнений сердечно-сосудистых заболеваний: в течение первого года терапии статинами риск инфаркта миокарда снижался на 11 %, второго — на 24 %, третьего — на 33 %, у пациентов, получавших статины в течение 3 лет и более — на 36 % ($p < 0,001$).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 259 пациентов с гиперхолестеринемией и/или ишемической болезнью сердца, проходивших лечение в отделении персонализированной медицины ГКБ № 23 им. И. В. Давыдовского за период 2014–2015 гг. Средний возраст пациентов составил 66.6 ± 9.16 лет. Пациентам, помимо стандартного комплекса исследований проводился забор венозной крови для выполнения фармакогенетического тестирования — определения полиморфных вариантов гена SLCO1B1. В дальнейшем для оценки эффективности отдаленных результатов влияния носительства полиморфных вариантов гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность терапии статинами, с точки зрения отдаленных результатов лечения, а также оценки эффективности персонифицированного подхода к назначению статинов проведено анкетирование пациентов по телефону с помощью специально разработанных анкет-опросников. В случае необходимости пациентам предлагалось проведение очной консультации и выполнение всех необходимых исследований. На момент проведения анкетирования пациентов средний срок приема статинов пациентами составил 13.1 ± 0.9 месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По полученным данным частота выявления С аллели у пациентов оказалась схожа с остальной популяцией пациентов жителей Российской Федерации — частота носительства генотипа аллельного гена SLCO1B1*5 — ТС составила 25,48 %, СС — 5,4 %, ТТ — 69,11 %, следовательно, до 30,8 % пациентов

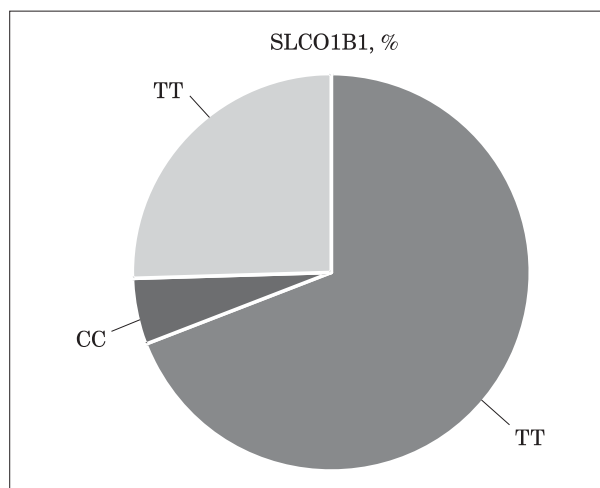


Рис. 1. Частота выявления полиморфных вариантов SLCO1B1

московской популяции потенциально имеют повышенный риск развития нежелательных явлений на фоне применения статинов (рис. 1). При этом по полученным нами данным носительство аллели С генотипа SLCO1B1*5 не влияло на безопасность и переносимость применения аторвастатина и розувастатина при их применении в рекомендованных дозах.

На основании проведенного анализа сделан вывод об отсутствии влияния носительства различных генотипов SLCO1B1 на исходный уровень ЛПНП, общего холестерина, а также маркеры «безопасности» терапии статинами, такие же данные получены и при анализе отдаленных результатов проводимой терапии статинами.

По данным, полученным на основании анализа отдаленных результатов эффективности проводимой терапии, не выявлено влияния носительства различных генотипов SLCO1B1 на эффективность проводимой терапии.

На сегодняшний день не разработана единая тактика предупреждения утраты приверженности к проводимой терапии, в том числе на фоне терапии статинами, где наиболее важным с точки зрения отдаленных результатов лечения является длительный прием препаратов и соблюдение гиполипидемической диеты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По полученным нами данным проведение фармакогенетического тестирования позволило существенно повысить приверженность

пациентов к проводимой терапии статинами, а также снизить количество пациентов, прекративших прием статинов по различным причинам в течении первых 12 месяцев.

Кроме того у пациентов, включенных в исследование по данным шкалы диагностики статин-индуцированной миопатии не зарегистрировано ни одного случая развития статин-индуцированного поражения мышечной ткани. Наиболее вероятной причиной неэффективности проводимой терапии статинами, т.е. отсутствия снижения ЛПНП до целевых значений является назначение низких, недостаточных доз статинов, а также несоблюдение пациентами гиполипидемической диеты.

Выявление у пациентов носительства генотипов TC и CC гена SLCO1B1*5 по результатам фармакогенетического мониторинга может позволить выявить пациентов, у которых необходимо регулярно проводить контроль «маркеров безопасности» проводимой терапии статинами — регулярное систематическое определение уровня КФК, АЛТ, АСТ. Также следует разработать онлайн-систему для возможности постоянного контакта врача и пациента и получения сообщений о появлении мышечной слабости, мышечного болевого синдрома, изменении/потемнении цвета мочи.

Разработка и внедрение такой системы позволит существенно снизить или избежать серьезных нежелательных явлений на фоне терапии статинами, таких как статин-индуцированная миопатия и рабдомиолиз, а также повысить эффективность проводимой терапии статинами.

ОБ АВТОРАХ

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

Румянцев Николай Александрович. Эксперт центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств.

Олефир Юрий Витальевич. Генеральный директор, д-р мед. наук.

Кукес Владимир Григорьевич. Руководитель научного направления «Фармакология», академик РАН, заслуженный деятель науки РФ, д-р мед. наук, проф.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Румянцев Николай Александрович, Rumyancev@expmed.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Brugts JJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: 2376.
2. Романов БК. Кальциевая регуляция активности лизосомальных ферментов миокарда. *Биомедицинская химия* 2005; 51(6): 634–42.
3. Романов БК, Торопова ИИ, Колесникова ЕЮ. Неправильное применение лекарственных средств. Безопасность и риск фармакотерапии 2014; 2 (3): 28–30.
4. Ruiz Maldonado JM, Lumbreras B, Muñoz Jimenez H, Navarrete Carranza JM, Anza Aguirrezabala I, Pastor-Valero M. A pilot study in a community pharmacy to determine the efficiency and the effectiveness of statin prescriptions. *Aten Primaria* 2015; 47(5): 294–300.
5. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmology* 2013; 131(11): 1427–34.
6. Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL. SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(6): 695–771.
7. Солодун МВ, Якушин СС. Особенности гиполипидемической терапии аторвастатином при инфаркте миокарда с позиций персонализированной медицины. *РФК* 2015; (1): 31–5.
8. Ромодановский ДП, Горячев ДВ. Планирование и оценка исследований биоэквивалентности препаратов розувастатина. *Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения* 2017; 7(3): 142–9.
9. Сычев ДА. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике. *Качественная клиническая практика* 2011; (1): 3–10.

EVALUATION OF THE EFFECT OF THE CARRIER OF POLYMORPHIC VARIANTS OF THE SLCO1B1 GENE ON EFFICACY AND SAFETY IN PATIENTS DURING TREATMENT WITH STATINS

N. A. Rumyantsev, Yu. V. Olefir, V. G. Kukes

Federal State Budgetary Institution
«Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products»
of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation

Abstract: The number of patients receiving statins is increasing every year. Considering the need for life-long intake of drugs of this group, the problem of improving safety and efficacy of their use becomes especially important. There is a large amount of data on the influence of various genetic factors on the safety of statins and the frequency of side effects peculiar to this group of drugs, such as statin-induced myopathy and rhabdomyolysis. The article presents the long-term results of a study devoted to the evaluation of the effect of the carriage of various polymorphic variants of SLCO1B1 on the safety and efficacy of statin therapy in terms of long-term treatment outcomes.

Key words: gene SLCO1B1; efficacy and safety; pharmacogenetics; myopathy; rhabdomyolysis; statins; personalized medicine.

For citation: Rumyantsev NA, Olefir YV, Kukes VG. Evaluation of the effect of the carrier of polymorphic variants of SLCO1B1 in efficacy and safety in patients during treatment statins. Safety and risk of pharmacotherapy 2017; 5(4): 170–173.

REFERENCES

1. Brugts JJ, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009; 338: 2376.
2. Romanov BK. Kal'tsievaya regulyatsiya aktivnosti lizosomal'nykh fermentov miokarda. *Biomedical chemistry* 2005; 51(6): 634–42 (in Russian).
3. Romanov BK, Toropova II, Kolesnikova EYu. Medication errors. Risk and drug safety 2014; 2 (3): 28–30 (in Russian).
4. Ruiz Maldonado JM, Lumbreras B, Muñoz Jimenez H, Navarrete Carranza JM, Anza Aguirrezabala I, Pastor-Valero M. A pilot study in a community pharmacy to determine the efficiency and the effectiveness of statin prescriptions. *Aten Primaria* 2015; 47(5): 294–300.
5. Leuschen J, Mortensen EM, Frei CR. Association of statin use with cataracts: a propensity score-matched analysis. *JAMA Ophthalmology* 2013; 131 (11): 1427–34.
6. Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL. SLCO1B1 genetic variant associated with statin-induced myopathy: a proof-of-concept study using the clinical practice research datalink. *Clin Pharmacol Ther* 2013; 94(6): 695–771.
7. Solodun MV, Yakushin SS. Osobennosti gipolipidemicheskoy terapii atorvastatinom pri infarkte miokarda s pozitsiy personalizirovannoy meditsiny 2015; (1): 31–5 (in Russian).
8. Romodanovsky DP, Goryachev DV. Planning and evaluation of bioequivalence studies of rosuvastatin drug products. *The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products* 2017; 7 (3): 142–9.
9. Sychev DA. Rekomendatsii po primeneniyu farmakogeneticheskogo testirovaniya v klinicheskoy praktike. *Kachestvennaya klinicheskaya praktika* 2011; (1): 3–10 (in Russian).

AUTHORS

Federal State Budgetary Institution «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Petrovsky boulevard 8, bld. 2, Moscow 127051, Russian Federation.

Rumyantsev NA. Expert of Division No. 1 for Medicinal Products' Evaluation of the Centre for Evaluation and Control of Medicinal Products.

Olefir YuV. Director General. DSc.

Kukes VG. Leader of the Pharmacology Research Group, Academician of RAS, Honoured Scientist of the Russian Federation. DSc, prof.

CONTACT E-MAIL

Rumyantsev Nikolay; Rumyancev@expmed.ru