

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ

ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ ПО SLCO1B1 ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ СТАТИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ МИОПАТИИ И ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ

Д.А. Сычев^{1,3*}, Г.Н. Шуев², А.Б. Прокофьев^{2,3}

¹ Российская медицинская академия последипломного образования
123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

² Первый Московский медицинский университет им. И.М. Сеченова
119991, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

³ Центр клинической фармакологии Научного центра экспертизы средств медицинского
применения Минздрава России. 127051, Москва, Петровский бульвар, 8

Рассматривают клиническое значение генетических особенностей пациентов в виде полиморфизма гена SLCO1B1 (кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы) в развитии миопатии при применении статинов. Обсуждают возможную тактику выбора режима дозирования статинов на основе результатов фармакогенетического тестирования, а также показания для применения подобного подхода в клинической практике, что должно повысить эффективность и безопасность лечения пациентов.

Ключевые слова: фармакогенетика, статины, миопатия, SLCO1B1, персонализированная медицина.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2013;9(6):698-700

Applied aspects of SLCO1B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy

D.A. Sychev^{1,3*}, G.N. Shuev², A.B. Prokofiev³

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education. Barricadnaya ul. 2/1, Moscow, 123995 Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University. Trubetskaya ul 8-2, Moscow, 119991, Russia

³Center for Clinical Pharmacology, Research Center for Evaluation of Medical Products. Petrovsky boul. 8, Moscow, 127051 Russia

The clinical significance of the SLCO1B1 gene polymorphism (encoding an organic anion transport polipeptide) in the development of statin induced myopathy is considered. Possible tactics of statin dose determination on the basis of pharmacogenetic testing is discussed. Indications for the use of this approach in clinical practice that should increase the efficacy and safety of the statin therapy are also considered.

Key words: pharmacogenetics, statins, myopathy, SLCO1B1, personalized medicine.

Ration Pharmacother Cardiol 2013;9(6):698-700

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): dimasychev@mail.ru

Проблема статин-индуцированной миопатии

В настоящее время статины широко применяются в клинической практике для лечения гиперлипидемии, для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий, а также при остром коронарном синдроме (наибольшая доказательная база – максимально допустимые дозы). Доказательная база эффективности статинов при данных состояниях обширна. Однако в последнее время все большую актуальность приобретает проблема безопасности при применении

статинов, в частности, со стороны поперечно-полосатой мускулатуры. И если рабдомиолиз, как опасное для жизни осложнение со стороны поперечно-полосатой мускулатуры, при применении статинов встречается редко (0,15 на 1 миллион назначений), то другие формы статин-индуцированной миопатии у пациентов, принимающих данные лекарственные средства (ЛС) [1], могут встречаться часто. Предполагают, что механизмом развития данного осложнения терапии статинами может быть угнетение синтеза коэнзима Q (что приводит к нарушению в дыхательной цепи), а по некоторым данным это может быть связано со снижением уровня активного метаболита витамина D [2]. При этом под статин-индуцированной миопатией нужно понимать любые мышечные симптомы или мышечную патологию, под миалгией – миопатию без повышения плазменной креатининсофокиназы (КФК), под миозитом – миопатию с повышением КФК. И, наконец, рабдомиолиз – это миопатия с повышением КФК более чем в 10 раз

Сведения об авторах:

Сычев Дмитрий Алексеевич – д.м.н., профессор,
зав. кафедрой клинической фармакологии и терапии РМАПО

Шуев Григорий Николаевич – студент 5 курса Центра
инновационных образовательных программ "Медицина будущего"
Первого МГМУ им. И.М. Сеченова

Прокофьев Алексей Борисович – д.м.н., профессор,
зам. директора Центра клинической фармакологии НЦ ЭСМП

и с явлениями почечной недостаточности (повышение креатинина, бурая моча). Частота развития статин-индуцированной миопатии значительно варьирует по данным разных исследований. Так, по данным исследования PRIMO при применении флувастатина она составляла 5,1%, симвастатина – 18,2% [2]. В тоже время Riphagen I.J. et al. (2012) в своем исследовании обнаружил статин-индуцированную миопатию у 33% пациентов (из них у 6% – миозиты) в течение 1 года приема статинов [1]. Эти же авторы отмечают, что развитие статин-индуцированной миопатии может приводить к ухудшению качества жизни, комплаенса или самостоятельной отмене статинов. Выявление статин-индуцированной миопатии проводится путем активного опроса пациентов, кроме того есть попытки использования оценки мышечной силы в динамике (с помощью динамометрических тестов) [3]. По данным недавно завершившегося крупного эпидемиологического исследования, выполненного в Англии и Уэльсе, к факторам риска развития статин-индуцированной миопатии у женщин относятся сахарный диабет 1 и 2 типов, прием системных стероидов, гипотиреоз, хронические заболевания печени, а у мужчин – сахарный диабет 2 типа и прием системных стероидов [4]. Очевидно, что поиск генетических маркеров развития статин-индуцированной миопатии может способствовать прогнозированию развития данного осложнения, что позволит персонализированно подойти к выбору максимально безопасных доз статинов.

Значение полиморфизма *SLCO1B1*5* в развитии статин-индуцированной миопатии

Генами-кандидатами, полиморфизмы которых могут влиять на профиль безопасности статинов и риск развития статин-индуцированной миопатии, могут быть гены, кодирующие белки, которые принимают участие в фармакокинетике (ферменты биотрансформации, транспортеры) и фармакодинамике статинов (ферменты липидного обмена, рецепторы липопротеидов, апо-белки и т.д.). Однако в последнее время для поиска генетических маркеров развития нежелательных лекарственных реакций (НЛР) чаще используется более современный по сравнению с генами-кандидатами метод, такой как полногеномный ассоциативный анализ (GWAS). Суть метода заключается в том, что с помощью микрочипов у пациентов с НЛР и в группе контроля изучается несколько сотен тысяч полиморфных маркеров, из которых вычлениют тот полиморфный маркер, который проявил наиболее достоверную ассоциацию. Именно таким образом в исследовании SERCH у 85 пациентов со статин-индуцированной миопатией (90 пациентов без данного осложнения составили группу контроля) был выявлен полиморфизм *SLCO1B1*5* (с.521Т>С) как генетический маркер раз-

вития данного осложнения [5]. Так, у пациентов с генотипом СС миопатия при применении симвастатина в дозе 80 мг развивалась в 17 раз чаще по сравнению с пациентами с генотипом ТТ, а у пациентов с генотипом СТ миопатия развивалась в 2,5 раза чаще по сравнению с пациентами с генотипом ТТ [5]. Объяснением этого феномена является тот факт, что полипептид, транспортирующий органические анионы, кодирующийся геном *SLCO1B1*, локализован на апикальной мембране гепатоцита и осуществляет захват статинов из крови. При этом у пациентов с генотипами СТ, и, особенно СС по полиморфному маркеру *SLCO1B1*5*, активность данного транспортера низкая, что приводит к нарушению транспорта статинов в гепатоцит (где они должны действовать), накоплению их в системном кровотоке и поражению поперечно-полосатой мускулатуры. Данные генотипы распространены и среди российских пациентов с гиперлипидемиями. В наше исследование мы включили 572 пациентов с гиперлипидемиями, которые принимают (n=86) и не принимают (n=486) статины. Всех пациентов генотипировали по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (с.521Т>С, rs4149056) методом Real-Time PCR. Распределение генотипов по *SLCO1B1*5* в российской популяции представляется таким образом: генотип ТТ – 61%, ТС – 32,5%, СС – 6,5% больных [6]. Аналогичные частоты генотипов были получены нашими ярославскими коллегами, которые генотипировали по *SLCO1B1*5* 389 пациентов: генотип ТТ был выявлен у 67,5%, ТС – у 28,9% и СС – у 3,6%. [7]. Петров В.И. и соавт. обнаружили взаимосвязь между носительством С аллеля и повышенным уровнем КФК при применении статинов у 31 пациента с мышечными симптомами [8].

Алгоритм персонализации применения статинов на основе фармакогенетического тестирования по *SLCO1B1*

Очевидно, что выявление генотипов СС и СТ будет прогнозировать повышенный риск развития статин-индуцированной миопатии, что требует коррекции режимов дозирования: при выявлении гетерозиготного (генотип с.521ТС) или гомозиготного (генотип с.521СС) носительства аллельного варианта *SLCO1B1*5* (с.521Т>С) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521ТТ («дикий» тип). На основании нескольких исследований финскими коллегами был разработан алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов на основе данных по генотипам по *SLCO1B1*5*, который поддерживается Практическими рекомендациями по внедрению фармакогеномики в клиническую практику, разработанными экспертами Европейского научного фонда (табл. 1) [9].

Очевидно, что у носителей СС и СТ генотипов будет отмечаться не только повышение риска миопатии при при-

Таблица 1. Алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов по результатам фармакогенетического тестирования по SLCO1B1

Лекарственное средство	Генотип		
	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

*в настоящее время FDA не поддерживает применение симвастатина в дозе 80 мг/сут

менении статинов в высоких дозах, но и недостаточная эффективность [в плане достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)], поэтому у этой категории пациентов при недостижении целевых значений холестерина ЛПНП при применении в максимально безопасных дозах рекомендуется не увеличивать дозу статина, а комбинировать его с блокатором всасывания холестерина эзетимибом. Из всех статинов это особенно актуально для симвастатина. При этом, по мнению экспертов Европейского научного фонда, фармакогенетическое тестирование по SLCO1B1 необходимо использовать в следующих случаях [9]:

- для подтверждения наличия генетической предрасположенности к развитию статин-индуцированной миопатии;
- для установления максимальной безопасной дозы статинов у пациентов с высоким риском статин-индуцированной миопатии.

Следует отметить, что рабочая группа Института сердца, крови и легких США признает фармакогенетическое тестирование по SLCO1B1 для персонализации применения статинов перспективным для кардиологической практики наряду с фармакогенетическими тестами для персонализации применения варфарина и клопидогрела [10].

Литература

- Riphagen IJ, van der Veer E, Muskiet FA, DeJongste MJ. Myopathy during statin therapy in the daily practice of an outpatient cardiology clinic: prevalence, predictors and relation with vitamin D. *Curr Med Res Opin* 2012;28(7):1247-52.
- Pérez-Castrillón JL, Abad Manteca L, Vega G, et al. Vitamin d levels and lipid response to atorvastatin. *Int J Endocrinol* 2010;2010:3207-21.
- Thompson PD, Parker BA, Clarkson PM, et al. A randomized clinical trial to assess the effect of statins on skeletal muscle function and performance: rationale and study design. *Prev Cardiol* 2010;13(3):104-11.
- Hippisley-Cox J, Coupland C. Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study. *Heart* 2010;96(12):939-47.
- Link E, Parish S, Armitage J, et al., SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genome-wide study. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(8):789-99.
- Voskoboinikov AM, Grachev AV, Knyazev GP, Sychev DA. Pharmacogenetic testing for allelic variants of SLCO1B1*5: implications for personalization dosing of statins in patients with hyperlipidemia. *Bulletin of Medical Internet Conference* 2013; 3 (6): 975-6. Russian (Воскобойников А.М., Грачев А.В., Князев Г.П., Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLCO1B1*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями. Бюллетень Медицинских Интернет-конференций 2013; 3(6): 975-6).
- Sirotkina AM, Khokhlov AL, Mogutova IS, et al. Prevalence of polymorphic marker gene SLCO1B1 in patients with hyperlipidemia and some polymorphic variants of genes in patients with hypertension. Science and modernity. Collected materials XXIV International extramural scientific-practical conference. 09.09.2013. Novosibirsk: NP SibAK, 2013: 90-6. Russian (Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Могутова И.С., и др. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с гиперлипидемией и некоторых полиморфных вариантов генов у больных с артериальной гипертензией. Наука и современность. Сборник материалов XXIV Международной заочной научно-практической конференции. 09.09.2013. Новосибирск: НП СибАК; 2013: 90-6).
- Petrov VI, Smuseva ON, Solovkin YV. Comprehensive assessment of predictors of statin-associated muscle injury muscle tissue in patients with coronary heart disease. *Rational Pharmacother Card* 2013, 9 (3): 247-50. Russian (Петров В.И., Смушева О.Н., Соловкина Ю.В. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного мышечного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2013;9 (3): 247-50).
- Vecquemont L, Alfievic A, Amstutz U, et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2011;12(1):113-24.
- Musunuru K, Roden DM, Boineau R, et al. Cardiovascular pharmacogenomics: current status and future directions-report of a national heart, lung, and blood institute working group. *J Am Heart Assoc* 2012;1(2):e000554.

Поступила: 08.12.2013
Принята в печать: 12.12.2013