

ОСОБЕННОСТИ ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ АТОРВАСТАТИНОМ ПРИ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ПОЗИЦИЙ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

М.В. Солодун*, С.С. Якушин

Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова
390026, Рязань, ул. Высоковольная, 9

Цель. Проанализировать влияние полиморфизма генов SLCO1B1*5 (с.521Т>С) и LIPC (C514T) на эффективность терапии atorvastatinом и частоту комбинированной конечной точки у пациентов, перенесших инфаркт миокарда (ИМ).

Материал и методы. В исследование включен 121 пациент, перенесший ИМ, в возрасте от 45 до 75 лет. Все пациенты получали atorvastatin. Для оценки эффективности терапии статинами сформирована группа из 65 чел, которым выполнено исследование липидов крови исходно и через 3 мес приема atorvastatina. Определение полиморфизма генов SLCO1B1*5 (с.521Т>С) и LIPC (C514T) проведено с помощью полимеразной цепной реакции. Прогноз оценивался по клиническим исходам за 3-х месячный период наблюдения на основании достижения комбинированной конечной точки MACE (Major Adverse Cardiac Events), включающей смертность от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ, госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла.

Результаты. У носителей генотипа SLCO1B1 с.521CC не выявлено достоверного снижения уровней атерогенных липидов крови ($p>0,05$), в то время как у пациентов с генотипами TT и TC уменьшение атерогенных фракций холестерина было статистически значимым ($p<0,05$). Аллельный полиморфизм гена LIPC (C514T) не оказывает воздействия на эффективность терапии atorvastatinом. Полиморфизмы генов SLCO1B1 и LIPC (C514T) не влияют на 3-х месячный прогноз после перенесенного ИМ.

Заключение. Полиморфизм гена SLCO1B1 необходимо учитывать при персонализированном назначении atorvastatina у больных ИМ.

Ключевые слова: полиморфизм генов, фармакогенетика, atorvastatin, прогноз после инфаркта миокарда.

Рациональная фармакотерапия в кардиологии 2015;11(1):31-35

Aspects of lipid-lowering therapy with atorvastatin in patients with myocardial infarction from the perspective of personalized medicine

M.V. Solodun*, S.S. Yakushin

Ryazan State Medical University. Vysokovolnaya ul. 9, Ryazan, 390026 Russia

Aim. To analyze the impact of the SLCO1B1*5 (с.521Т>С) and LIPC (C514T) genes polymorphisms on the efficacy of atorvastatin therapy and the incidence of the combined endpoint in patients after myocardial infarction (MI).

Material and methods. 121 patients with MI aged 45-75 years were included into the study. All patients were prescribed atorvastatin. A group of 65 people in whom lipid levels were studied at baseline and after 3 months of atorvastatin treatment was formed to evaluate the efficacy of statin therapy. Genetic polymorphism of SLCO1B1*5 (с.521Т>С) and LIPC (C514T) was determined using polymerase chain reaction. The prognosis was assessed by clinical outcomes after 3 months of follow-up, based on the achievement of the combined endpoint MACE (Major Adverse Cardiac Events), which included cardiovascular deaths, recurrent MI, hospitalization for progressive angina, unplanned coronary revascularization.

Results. Patients with SLCO1B1 с.521CC genotype had no significant reduction in the levels of atherogenic lipids ($p>0,05$), while patients with TT and TC genotypes demonstrated significant reduction in atherogenic cholesterol fractions ($p<0,05$). Allelic polymorphism of LIPC (C514T) gene has no influence on the atorvastatin treatment efficacy. The SLCO1B1 and LIPC (C514T) genes polymorphism has no impact on the three-month prognosis after MI.

Conclusion. The SLCO1B1 polymorphism should be taken into consideration while personalised prescribing of atorvastatin to patients with MI.

Key words: genes polymorphism, pharmacogenetics, atorvastatin, prognosis after myocardial infarction.

Ration Pharmacother Cardiol 2015;11(1):31-35

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

В настоящее время лечение ишемической болезни сердца (ИБС) в целом, и инфаркта миокарда (ИМ) в частности, невозможно представить без включения в терапевтические схемы статинов. У данной когорты пациентов эти препараты зарекомендовали себя как положительно влияющие на клинические исходы. Однако недостаточно фактического их назначения, необходимо стремиться к достижению целевых показателей липидного спектра крови. Согласно современным рекомендациям у пациентов очень высокого риска уровни общего холестерина (ХС) и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) должны быть $<4,0$ и $<1,8$ ммоль/л, соответственно [1]. К сожалению, в практике не всегда удается достичь указанной цели даже после модификации образа жизни и увеличения дозы статинов. На-

значение высоких доз ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы вызывает опасение развития осложнений со стороны печени и мышечной ткани. Прогнозирование риска возникновения статин-индуцированной миопатии и возможности индивидуального подбора максимальных доз этой группы препаратов широко изучается с позиций персонализированной медицины. Установлено, что безопасность статинотерапии зависит от полиморфных вариантов гена SLCO1B1, кодирующего полипептид С, который осуществляет транспорт органических анионов (ОАТР-С). ОАТР-С экспрессируется на базолатеральной мембране гепатоцитов и его функция сопряжена с захватом и переносом статинов из крови в печень. Результаты многочисленных исследований продемонстрировали изменение функциональной активности данного транспортера у носителей полиморфного варианта SLCO1B1*5 (с.521Т>С, rs4149056). Носительство с.521С аллеля характеризуется сниженной работой белка-переносчика, фармакокинетическим эквивалентом чего является замедление переноса ста-

Сведения об авторах:

Солодун Мария Валерьевна – аспирант кафедры госпитальной терапии РязГМУ им. акад. И.П. Павлова

Якушин Сергей Степанович – д.м.н., профессор, заведующий той же кафедрой

тинов в печень и увеличение их концентрации в крови, что сопряжено с негативным воздействием на мышечную ткань вплоть до рабдомиолиза.

Генотипирование по SLCO1B1 рекомендовано к использованию экспертами Европейского научного фонда (ESF) [2] и включено в рекомендации по фармакогенетическому тестированию с целью прогнозирования развития миопатий у пациентов, которым планируется назначение статинов, и выбора индивидуальной максимальной дозы этих препаратов [3]. Однако в России данный тест не имеет статуса обязательного обследования в клинической практике.

Логично полагать, что задержка препарата в кровотоке и меньшая доставка к местам метаболизма у обладателей аллеля С в конечном итоге отразится и на эффективности гиполипидемической терапии. Снижение гиполипидемического эффекта у носителей мутантного аллеля можно расценить как фактор, обуславливающий невозможность достижения целевых показателей уровня липидов в крови, что ставит под вопрос прогностическую значимость применения статинов у данной группы пациентов.

При изучении фармакокинетики аторвастатина Pasanen M.K. и соавт. установили, что гомозиготы по аллелю С демонстрируют большую площадь под кривой концентрация-время на 144% ($p < 0,001$) и 61% ($p = 0,049$), чем гомозиготы по аллелю Т и гетерозиготы, соответственно. Более высокие концентрации в крови у носителей генотипа СС были обнаружены и для метаболитов аторвастатина. В том же исследовании авторы приводят данные о большем влиянии полиморфизма гена SLCO1B1 на кинетику аторвастатина по сравнению с розувастатином [4]. Схожие данные предоставлены для симвастатина и правастатина, однако, не затрагивают флувастатин [5,6]. Аналогичный процент превосходства площади под кривой у носителей СС-генотипа над обладателями генотипов СТ и ТТ получен и нашими соотечественниками при изучении фармакокинетики аторвастатина. Этими же авторами выявлен и вклад полиморфизма гена SLCO1B1 в вариабельность липидснижающего действия аторвастатина: у носителей генотипа ТТ отмечен статистически значимо более выраженный регресс уровней общего холестерина и ЛПНП на фоне лечения по сравнению с носителями генотипов СТ и СС, в то время, как разницы между двумя последними не обнаружено [7]. Вариабельность холестеринснижающего действия правастатина, симвастатина, аторвастатина продемонстрирована и в японской популяции, являющейся неоднородной по полиморфному гену SLCO1B1 [8].

Однако отечественные авторы не отметили изменений в эффективности гиполипидемической терапии симвастатином у носителей мутантных аллелей SLCO1B1 [9]. Hofman M.K. и соавт. также приводят сведения о не-

значительной вариабельности липидснижающего ответа на терапию правастатином [10]. Различий между генотипами на фоне лечения аторвастатином не обнаружили и бразильские ученые [11]. В крупном исследовании SEARCH, охватывающем более 16000 респондентов, оценивалось влияние симвастатина на показатели липидного спектра крови в зависимости от полиморфного маркера SLCO1B1. Выраженных различий в уровнях снижения ЛПНП между носителями разных аллелей не отмечено [12].

Таким образом, вопрос о влиянии полиморфизма гена SLCO1B1 на эффективность статинотерапии на данный момент остается открытым. Имеющиеся исследования неоднородны по численности исследуемых, дозам и срокам приема гиполипидемических средств и демонстрируют противоречивые результаты. К тому же, не проводилось исследований, оценивающих прогностическую значимость полиморфизма данного гена у пациентов, принимающих статины. Учитывая то, что наибольшее количество работ и разноречивость результатов при оценке влияния полиморфизма гена SLCO1B1 на эффективность статинотерапии было получено с аторвастатином, представляется целесообразным дальнейшие исследования вести в этом направлении.

Недостаточно изученным остается вопрос и о полиморфизме гена печеночной липазы, LIPC (C514T) – ключевого фермента метаболизма липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме этого, печеночная липаза вовлечена в процесс образования ЛПНП, реализовывая, таким образом, проатерогенное действие. Активность данного фермента снижается на фоне терапии статинами. Имеющиеся в литературе результаты многочисленных исследований отражают существенное влияние генотипа на эффективность лечения статинами и выраженность протективного воздействия на атеросклеротическое поражение коронарных артерий при ИБС. Так, получены сведения о более интенсивном подавлении активности печеночной липазы и, следовательно, более заметном снижении уровня ЛПНП у гомозигот по аллелю С по сравнению с обладателями аллеля Т [13]. Дозозависимое и значимо отличающееся между гомозиготными генотипами подавление функционирования печеночной липазы отмечено и на фоне приема аторвастатина [14]. Зарубежными учеными продемонстрировано положительное влияние на динамику ЛПНП и ЛПВП, а также превосходство в отношении регресса атеросклеротического поражения коронарных артерий по данным коронароангиографии носительства генотипа СС над генотипами СТ и ТТ [15]. Однако эти аспекты требуют дальнейших научных подтверждений.

Цель исследования: изучить влияние полиморфизма генов SLCO1B1*5 (с.521Т>С) и LIPC (C514T) на

эффективность терапии аторвастатином и частоту комбинированной конечной точки у пациентов, перенесших ИМ.

Материал и методы

В открытое проспективное исследование был включен 121 пациент в возрасте от 45 до 75 лет, находившиеся на стационарном лечении в 6 кардиологическом отделении ГБУ РО «Областной клинический кардиологический диспансер» и отделении неотложной кардиологии с блоком палат интенсивной терапии и реанимации ГБУ РО «Областная клиническая больница» по поводу Q-ИМ. Из 121 пациента по окончании 3-мес периода наблюдения комплаентными в отношении приема статинов и гипополипидемической диеты оказались 116, для которых и проведен дальнейший анализ данных. У всех респондентов было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом. В работу не включались больные с тяжелой сопутствующей патологией, имеющей самостоятельное негативное влияние на прогноз, психическими заболеваниями, злоупотребляющие алкоголем и наркотическими средствами.

Подгруппа пациентов для оценки динамики уровня липидов в крови сформирована из 65 чел, ранее не принимавших статины, не имеющих сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы.

Всем пациентам при поступлении в стационар был назначен аторвастатин в дозе 20 мг/сут, даны диетические рекомендации. Динамику показателей липидного профиля оценивали по уровням общего холестерина (ХС), ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов (ТГ) исходно и по истечении 3 мес гипополипидемической терапии. Помимо этого все 100% пациентов получали и другие рекомендованные препараты, улучшающие прогноз после перенесенного ИМ (ингибиторы АПФ, бета-адреноблокаторы, двойную антиагрегантную терапию).

Генотипирование по полиморфным маркерам SLCO1B1*5 (с.521T>C, Val174Ala) и LIPC (C514T) выполнено методом ПЦР с электрофоретической схемой детекции результата «SNP-ЭКСПРЕСС» после выделения ДНК из лейкоцитов венозной крови.

Статистическая обработка материала проводилась при помощи статистического пакета Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Характер распределения признаков оценивался по критерию Шапиро-Уилка. Признаки имели распределение, отличное от нормального, и описаны в виде медиан с указанием верхнего и нижнего квартилей: Me (Q1-Q3). Для сравнения связанных групп по количественному признаку использовался непараметрический метод (критерий Вилкоксона).

Для оценки прогностической значимости полиморфизма SLCO1B1*5 и LIPC (C514T) в исследование

введена комбинированная конечная точка MACE, включающая смертность от сердечно-сосудистых причин, повторный ИМ, госпитализацию по поводу прогрессирующей стенокардии, незапланированную реваскуляризацию коронарного русла.

Анализ различия частот событий в группах в зависимости от генотипа и аллельных вариантов проводился с использованием критерия χ^2 по Пирсону или точного критерия Фишера (при значении абсолютных частот в таблице сопряженности менее 5). Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Среди 116 анализируемых пациентов было 82 мужчины (70,7%) и 34 женщины (29,3%). Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 1,5$ лет. Анализ по полиморфному гену SLCO1B1*5 (с.521T>C) выявил следующее соотношение генотипов в исследуемой выборке: TT-генотип – 53,4% (n=62), TC-генотип – 39,6% (n=46), CC-генотип – 7,0% (n=8). Аллельные варианты встречались с частотой 73,3% для аллеля T и 26,7% – для аллеля C.

Среди 65 пациентов, принявших участие в оценке эффективности терапии аторвастатином, генотиповая информация распределилась схожим образом: TT-генотип – 55,3% (n=36), TC-генотип – 37,0% (n=24), CC-генотип – 7,7% (n=5); аллель T – 73,8%, аллель C – 26,2%. Значения ХС, ЛПНП, ЛПВП и ТГ в разных группах в зависимости от генотипа и аллельных вариантов значимо не отличались ($p > 0,05$). Изменение показателей липидов крови на фоне 3-х месячного приема аторвастатина в дозе 20 мг/сут в зависимости от полиморфизма гена SLCO1B1 представлены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, у носителей генотипов TT и TC наблюдалось статистически значимое снижение уровней ХС, ЛПНП и ТГ ($p < 0,05$). У гомозигот по аллелю C отмечена лишь тенденция к уменьшению значений данных параметров. Аллельный анализ не обнаружил разницы между исследуемыми группами – снижение атерогенных липидов крови на фоне лечения у носителей аллеля T и аллеля C было сопоставимо и статистически значимо. Показатели уровня ЛПВП существенно не изменились ни в одной из групп. В нашем исследовании выборку составили пациенты, перенесшие ИМ, однако, логичным представляется такое же влияние полиморфизма данного гена на гипополипидемический эффект аторвастатина в популяции в целом, не ограничиваясь лицами с указанной патологией.

Полученные данные позволяют сделать вывод о слабейшей гипополипидемической эффективности аторвастатина у лиц с генотипом CC. Но такая закономерность прослеживается только на уровне генотипа, носительство аллеля C не имеет самостоятельного влияния на результаты терапии аторвастатином. В связи с этим мож-

Таблица 1. Динамика показателей липидного спектра крови в зависимости от полиморфизма SLC01B1*5

Параметр	ТТ-генотип (n=36)		ТС-генотип (n=24)		СС-генотип (n=5)		Аллель Т (n=60)		Аллель С (n=29)	
	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
Общий ХС, ммоль/л	5,5 (4,9-6,5)	3,9 (3,3-4,6)***	5,5 (5,1-7,0)	3,8 (3,2-4,8)***	5,5 (4,2-6,3)	4,0 (3,7-4,7)	5,5 (5,0-6,8)	3,9 (3,2-4,7)***	5,5 (5,0-6,8)	3,9 (3,2-4,8)***
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,9-3,7)	2,1 (1,6-2,5)***	3,1 (2,7-5,0)	2,1 (1,6-2,4)***	3,3 (2,1-4,0)	3,2 (1,9-3,3)	3,4 (2,7-3,8)	2,1 (1,6-2,5)***	2,9 (2,7-5,0)	2,1 (1,6-2,4)***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,1 (0,8-1,3)	1,0 (0,8-1,3)	1,0 (0,9-1,4)	1,1 (0,8-1,2)	1,1 (1,0-1,2)	1,0 (1,1-1,3)	1,0 (0,9-1,4)	1,0 (0,8-1,3)	1,0 (0,9-1,4)	1,0 (0,8-1,2)
ТГ, ммоль/л	1,7 (1,3-2,3)	1,4 (1,0-1,8)**	1,9 (1,5-2,1)	1,6 (1,2-1,8)*	1,7 (1,5-2,6)	1,4 (0,8-1,6)	1,8 (1,4-2,3)	1,3 (1,0-1,8)***	1,9 (1,5-2,6)	1,5 (1,2-1,8)**

*p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе
ХС – холестерин; ЛПНП – липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды

Таблица 2 Динамика показателей липидного спектра у носителей аллельных вариантов гена LIPC (C514T)

Параметр	Аллель С (n=62)		Аллель Т (n=24)	
	Исходно	Через 3 мес	Исходно	Через 3 мес
Общий ХС, ммоль/л	5,5 (5,0-6,6)	3,9 (3,2-4,7)***	6,3 (5,5-7,0)	3,9 (3,5-4,7)***
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4 (2,7-3,8)	2,1 (1,6-2,5)***	3,6 (2,9-5,0)	2,1 (1,6-2,9)***
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,0 (0,9-1,4)	1,0 (0,8-1,2)	1,1 (1,0-1,5)	0,9 (0,8-1,2)
ТГ, ммоль/л	1,8 (1,4-2,4)	1,3 (1,0-1,8)***	1,9 (1,3-2,5)	1,5 (1,3-1,8)*

***p<0,001 по сравнению с исходным значением в той же группе
ХС – холестерин, ЛПНП = липопротеиды низкой плотности; ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; ТГ – триглицериды

Таблица 3. Распределение частот комбинированной конечной точки в зависимости от полиморфизма гена SLC01B1

Исследуемые группы	Полиморфизм гена SLC01B1								
	Генотипы			Аллели		P _{ТТ-ТС}	P _{ТС-СС}	P _{ТТ-СС}	P _{Т-С}
	ТТ	ТС	СС	Т	С				
МАСЕ «+», % (n)	61,5 (16)	34,6 (9)	3,9 (1)	78,8 (41)	21,2 (11)	0,447	0,539	0,372	0,303
МАСЕ «-», % (n)	51,1 (46)	41,1 (37)	7,8 (7)	71,7 (129)	28,3 (51)				

Таблица 4. Распределение частот комбинированной конечной точки в зависимости от полиморфизма гена LIPC (C514T)

Исследуемые группы	Полиморфизм гена LIPC (C514T)								
	Генотипы			Аллели		P _{СС-СТ}	P _{СТ-ТТ}	P _{СС-ТТ}	P _{С-Т}
	СС	СТ	ТТ	С	Т				
МАСЕ «+», % (n)	76,9 (20)	23,1 (6)	0 (0)	88,5 (46)	11,5 (6)	0,387	0,339	0,180	0,104
МАСЕ «-», % (n)	63,3 (57)	30,0 (27)	6,7 (6)	78,3 (141)	21,7 (39)				

но предположить неблагоприятное прогностическое значение данного генотипа в отношении клинических исходов, реализованное за счет недостаточного снижения атерогенных фракций холестерина в крови.

При анализе генетической информации по полиморфизму LIPC (C514T) носительство генотипа СС встречалось в 66,4% (n=77), генотипа СТ – в 28,4% (n=33) и генотипа ТТ – в 5,2% (n=6) случаев. Частоты встречаемости аллеля С и аллеля Т составили 80,6% и 19,4%, соответственно. В настоящее время точных сведений о распространенности редких генотипов SLC01B1 и LIPC (C514T) в российской популяции нет, однако наши данные о низкой встречаемости генотипов SLC01B1.c521CC и LIPC 514TT во многом соответ-

ствуют данным, имеющимся в литературе [3, 7, 16]. В связи с тем, что в выборку для оценки динамики липидного спектра на фоне приема статинов вошли только 3 пациента с редким генотипом ТТ [СС-генотип – 63,1% (n=41), СТ-генотип – 32,3% (n=21), ТТ-генотип – 4,6% (n=3)], решено оценивать эффективность гиполипидемической терапии в группах, различных по аллельному признаку. Так, в исследуемой выборке из 65 чел встречаемость аллеля С выявлена в 79,2% случаев, аллеля Т – в 20,8% случаев. Результаты, представленные в табл. 2, демонстрируют отсутствие ингибирующего влияния аллельного полиморфизма LIPC (C514T) на степень снижения липидов на фоне терапии аторвастатином. В каждой из исследуемых групп наблюдалось ста-

статистически значимое снижение атерогенных фракций холестерина, уровень ЛПВП не претерпел выраженных изменений.

Для оценки связи полиморфизма генов SLCO1B1 и LIPC (C514T) с частотой конечной точки исследуемая выборка из 116 респондентов была разделена на 2 группы – пациенты, достигшие комбинированной конечной точки MACE, и больные, не имеющие неблагоприятных клинических ситуаций за наблюдаемый отрезок времени. По клиническим характеристикам (пол, возраст, курение, ожирение, значение показателей липидного спектра крови, наличие отягощенного наследственного анамнеза, гипертонической болезни, нарушений углеводного обмена) и объему терапии, влияющей на прогноз после перенесенного ИМ, группы значимо не отличались. Частоты MACE в зависимости от геномной информации представлены в табл. 3 и 4.

В нашем исследовании мы не получили статистически значимых различий частот комбинированной конечной точки ни между генотипами, ни между разными аллелями полиморфных вариантов SLCO1B1 и LIPC (C514T).

Заключение

Эффективность гипополипидемического действия аторвастатина у пациентов с ИМ и разными генотипами по полиморфному маркеру SLCO1B1 является раз-

личной. У носителей генотипа CC на фоне 3-мес терапии не отмечается статистически значимого снижения атерогенных липидов крови в отличие от лиц, имеющих генотипы TT и TC. Носительство аллелей T и C не вносит самостоятельного вклада в результативность лечения аторвастатином. Аллельный полиморфизм гена LIPC (C514T) не оказывает воздействия на эффективность липидснижающей терапии аторвастатином. Не обнаружена связь между полиморфизмом генов SLCO1B1 и LIPC (C514T) и частотой MACE после перенесенного ИМ. Таким образом, при недостаточном снижении уровней атерогенных липидов крови на фоне проводимой терапии аторвастатином можно рекомендовать проведение генетического анализа с определением полиморфизма гена SLCO1B1 для персонализированного подхода к назначению статинов у таких пациентов.

Ограничения исследования: данное исследование было ограничено размером выборки, отсутствием учета других факторов, а также небольшим периодом наблюдения для оценки прогностической значимости полиморфизма генов SLCO1B1 и LIPC (C514T) у пациентов, перенесших ИМ.

Конфликт интересов. Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература

1. Diagnosis and correction of lipid disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis. Russian recommendations, V revision. Moscow 2012. Russian (Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. V пересмотр. Москва 2012).
2. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U. et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription. ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics 2010; 12(1): 113–24.
3. Sychev D.A. Pharmacogenetic testing: clinical interpretation of the results. Moscow 2011: 25–6. Russian (Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов. Москва 2011: 25–6).
4. Pasanen M.K., Fredrikson H., Neuvonen P.J., Niemi M. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2007; 82(6): 726–33.
5. Pasanen M.K., Neuvonen M., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. Pharmacogenet Genomics 2006; 16(12): 873–9.
6. Niemi M., Pasanen M.K., Neuvonen P.J. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. Clin Pharmacol Ther. 2006; 80(4): 356–66.
7. Semenov A.V., Sichev D.A., Kukes V.G. Effect of genes SLCO1B1 and MDR1 polymorphism on atorvastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with primary hypercholesterolemia: results of pilot pharmacogenetics study. Racional'naja Farmakoterapija v Kardiologii 2008; 2: 47–50. Russian (Семенов А.В., Сычев Д.А., Кукес В.Г. Влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2008; 2: 47–50).
8. Tachibana-Iimori R., Tabara Y., Kusuhiro H., Kohara K., Kawamoto R., Nakura J., et al. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. Drug Metab Pharmacokinet 2004; 19(5): 375–80.
9. Zagorodnikova K.A., Nastas M.A., Topanova A.A., Shumkov V.A. Participation of genetic polymorphisms OATP1B1 521T>C and BCRP 421S>A in the individual efficacy and safety of statins. Clinical Hospital 2013; 1(04): 63. Russian (Загородникова К.А., Настас М.А., Топанова А.А., Шумков В.А. Участие генетических полиморфизмов OATP1B1 521T>C и BCRP 421S>A в индивидуальной эффективности и безопасности статинов. Клиническая больница 2013; 1(04): 63).
10. Hofman M.K., Princen H.M., Zwinderman A.H., Jukema J.W. Genetic variation in the rate-limiting enzyme in cholesterol catabolism (cholesterol 7alpha-hydroxylase) influences the progression of atherosclerosis and risk of new clinical events. Clin. Sci. (Lond) 2005; 108(6): 539–545.
11. Rodrigues C. Alice, Perin Paula M.S., Purim Sheila G. et al. Pharmacogenetics of OATP Transporters Reveals That SLCO1B1 c.388A>G Variant Is Determinant of Increased Atorvastatin Response. Int. J. Mol. Sci. 2011; 108: 5815–5827.
12. Search Collaborative Group, Link E., Parish S et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. N. Engl. J. Med. 2008; 359(8): 789–799.
13. Zambon A., Deeb SS, Brown BG et al. Common hepatic lipase gene promoter variant determines clinical response to intensive lipid-lowering treatment. Circulation 2001; 103(6): 792–8.
14. Berk-Planken I.L., Hoogerbrugge N., Stolk R.P. et al. Atorvastatin dose-dependently decreases hepatic lipase activity in type 2 diabetes. Effect of sex and the LIPC promoter variant. Diabetes Care 2003; 26: 427–432.
15. Zambon A., Hokanson J.E., Brown B.G., Brunzell J.D. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. Circulation 1999; 99: 1959–1964.
16. Vil'ms E.A., Dolgih T.I., Turchaninov D.V. The prevalence of polymorphisms of genes associated with socially significant multifactorial diseases in the population of Omsk. Medicinskij al'manah 2012; 22(3): 169–172. Russian (Вильмс Е.А., Долгих Т.И., Турчанинов Д.В. Распространенность полиморфизмов генов, ассоциированных с социально-значимыми мультифакторными заболеваниями, у населения г. Омска. Медицинский альманах 2012; 22(3): 169–172).

Поступила: 09.12.2014
Принята в печать: 12.02.2015