

ID: 2013-06-213-A-2861

Оригинальная статья

Воскобойников А.М., Грачев А.В.\*, Князева Г.П.\*, Сычев Д.А.

**Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту *SLCO1B1*\*5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями***Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия, кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней**\* СМ-Клиника, Москва***Ключевые слова:** статины, гиперлипидемия, фармакогенетическое тестирование**Актуальность**

Основными инструментами персонализированной медицины являются различные биомаркеры, позволяющие прогнозировать эффективность и безопасность лекарственных средств, что позволяет индивидуализированно подходить к выбору лекарственных средств (ЛС) и их доз [1]. Клиническая фармакогенетика - это раздел клинической фармакологии и клинической генетики, изучающий место и роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на лекарственные средства (ЛС): эффективность, неэффективность, развитие неблагоприятных лекарственных реакций (НЛР) [1]. Закономерности, выявляемые фармакогенетикой, позволяют врачу индивидуально подходить к выбору как самих ЛС, так и их доз у каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию [2]. Предметом изучения клинической фармакогенетики выступают особенности генетического аппарата, которые ассоциированы с изменениями фармакологического ответа (генетически детерминированный фармакологический ответ) у пациента. Клиническая фармакогенетика является смежной дисциплиной на стыке клинической фармакологии и клинической генетики. Хотя роль наследственности в формировании индивидуального ответа на ЛС известна давно, понимание механизмов, связывающих генетические особенности пациента с изменением эффективности и безопасности фармакотерапии, произошло лишь с развитием соответствующих методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека». Эти генетические факторы (по сути, генетические особенности пациента), как правило, представляют собой полиморфные участки генов, продукты которых так или иначе участвуют в осуществлении различных фармакокинетических и фармакодинамических процессов [1, 2]. Фармакогенетический тест - это выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда определять и тактику ведения пациентов [2].

Ген *SLCO1B1* кодирует полипептид, транспортирующий органические анионы, участвующий в выведении статинов печенью в желчь [3]. В настоящее время стало известно, что носительство аллельного варианта *SLCO1B1*\*5 ассоциируется с высоким риском развития миалгии, миопатии (с повышением активности КФК), вплоть до рабдомиолиза, при применении статинов в высоких дозах в т.ч. аторвастатина [4]. У пациентов - носителей (как гетерозиготных, так и гомозиготных) аллельного варианта *SLCO1B1*\*5 миопатия при применении статинов в высоких дозах встречается в 60% случаях [4]. В то же время есть данные о том, что низкий уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) ассоциируется с низкой эффективностью аторвастатина и одновременно высоким риском развития миопатий [5].

**Цель исследования:** определить частоты генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*\*5 у российских пациентов с гиперлипидемиями и влияние данного полиморфизма на параметры безопасности (активность КФК, АСТ, АЛТ, уровень 25(OH)D) аторвастатина в первый месяц применения.

**Материалы и методы**

В исследование включили 207 пациентов в возрасте 59±11 лет (91 мужчин, 116 женщин) с гиперлипидемиями IIa и IIb типов по Фредриксону, которым в течение 1 месяца назначался аторвастатин (Липримар, Новартис) в дозе 10 мг/сутки. Все пациенты были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1*\*5 (*c.521T>C*, rs1419056) методом Real-Time PCR с помощью набора Научно-производственной фирмы «Литех», после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов крови. Активность КФК в сыворотке определяли унифицированным методом с использованием в качестве субстрата реакции креатина. Нормальным значением активности КФК считали менее 100 МЕ/л. Активность АСТ, АЛТ в сыворотке крови определяли стандартным методом. Уровень 25(OH)D в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Полученные значения КФК, АСТ, АЛТ и уровни 25(OH)D в подгруппах пациентов, в зависимости от выявленных генотипов, не имели нормального распределение (по результатам теста Колмогорова-Смирнова), поэтому статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для сравнения распределения значений КФК, низких и нормальных уровней активности 25(OH)D в подгруппах пациентов в зависимости от выявляемого генотипа использовали точный критерий Фишера.

**Результаты**

В результате генотипирования по аллельному варианту *SLCO1B1*\*5 из 207 пациентов 113 человек имели генотип ТТ (55%), 81- генотип ТС (39%) и 13- генотип СС (6%). При выявлении генотипа ТТ генетически детерминированный риск развития миопатий при применении статинов в высоких дозах расценивался как низкий, ТС- как средний и СС- как высокий. У «носителей» и «не носителей» аллеля С статистически значимых различий в активности КФК обнаружено не было: 121,3±76,7 vs 98,7±50,9 МЕ/л,  $p=0,299$ . Из 17 пациентов- «носителей» аллеля С, повышенная активность КФК (более 100 МЕ/л) была обнаружена у 11 пациентов. Из 19 пациентов «не носителей» аллеля С, повышенная активность КФК была обнаружена у 9 пациентов. Хотя повышенная активность КФК чаще наблюдалась у «носителей» аллеля С по сравнению с «не носителями» аллеля С (65% vs 47%), статистически значимых различий выявлено не было:  $p=0,3351$ . В то же время у носителей генотипа ТТ отмечались более высокие значения активности АСТ и АЛТ по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС: 27,9±12,4 vs 21,6±10,2,  $p=0,02$  и 23,7±6,5 vs 20,7±5,8,  $p=0,047$ , соответственно. У «носителей» и «не носителей» аллеля С статистически значимых различий в уровнях 25(OH)D

обнаружено не было:  $32,3 \pm 13,4$  vs  $40,3 \pm 10,8$  нмоль/л,  $p=0,299$ . Из 6 пациентов- «носителей» аллеля С, низкий уровень 25(OH)D (менее 30 нмоль/л) был обнаружен у 3 пациентов. Из 12 пациентов «не носителей» аллеля С, низкий уровень 25(OH)D (менее 30 нмоль/л) был обнаружен у 1 пациента. Хотя низкий уровень 25(OH)D чаще наблюдался у «носителей» аллеля С по сравнению с «не носителями» аллеля С (30% vs 8%), статистически значимых различий выявлено не было:  $p=0,0833$ . Ни у одного пациента не отмечалось клинических проявлений миопатии.

### Заключение

В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1\*5* уже рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF) [6]. При этом данный фармакогенетический тест показан для профилактики развития миопатий (в т.ч. и рабдомиолиза) у пациентов с гиперлипидемиями, которым планируется применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов. Полученные нами результаты показывают, что среди российских пациентов с гиперлипидемиями часто встречаются генотипы СТ и СС по аллельному варианту *SLCO1B1\*5*, ассоциированных со средним и высоким риском развития миопатий при применении статинов в высоких дозах, соответственно. Мы предположили, что на фоне применения в течение 1 месяца начальной дозы аторвастатина 10 мг/сутки, носительство аллеля С может влиять на активность КФК, как основного биохимического маркера поражения поперечно-полосатой мускулатуры, т.к. носительство С аллеля ассоциируется с нарушением захвата аторвастатина гепатоцитами с помощью транспортера *SLCO1B1* [4]. Однако нами обнаружена лишь тенденция к тому, что у «носителей» С аллеля отмечается более высокие значения активности КФК, чаще наблюдается повышение ее активности на фоне применения аторвастатина в начальной дозе 10 мг/сутки в течение 1 месяца, однако статистически значимых различий обнаружено не было. Полученный отрицательный результат может быть связан с небольшой величиной выборки, с одной стороны, а также с тем, что пациенты получали минимальную дозу аторвастатина (10 мг/сутки) в течение короткого срока (1 месяц). Кроме того, нами было обнаружено, что активность АЛТ и АСТ была статистически значимо выше у пациентов, не несущих аллель С, т.е. с генотипом ТТ, что объясняется более интенсивным захватом аторвастатина гепатоцитами с помощью данного транспортера. Однако все эти колебания активности АЛТ и АСТ были в пределах нормальных значений этих показателей. Кроме того, нами обнаружена лишь тенденция к тому, что у «носителей» С аллеля отмечается одновременно более низкий уровень 25(OH)D на фоне применения аторвастатина, однако статистически значимых различий обнаружено не было. С этих позиций очевидно, что фармакогенетическое тестирование (генотипирование по *SLCO1B1\*5*) может использоваться у российских пациентов с гиперлипидемиями для персонализации выбора не начальной дозы аторвастатина, а максимальной, в таких клинических ситуациях, как острый коронарный синдром или неэффективность более низких доз препарата. В соответствии с рекомендациями экспертов ESF [6] максимальная доза аторвастатина в зависимости от выявленных генотипов должна быть следующей:

- При выявлении генотипа *c.521TT*- 80 мг/сутки;
- При выявлении генотипа *c.521CT*- 40 мг/сутки;
- При выявлении генотипа *c.521CC*- 20 мг/сутки.

Данный алгоритм может быть включен в компьютерную программу (т.н. систему поддержки принятия решений [7]), разработанную в США, по клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования, наряду с валидизированными алгоритмами персонализации применения варфарина, клопидогрела, метопролола, пропafenона, ингибиторов протонного насоса, применение которых регламентировано экспертами ESF [6], Консорциума по внедрению фармакогеномики в клиническую практику (CPIC, США) [8], Королевской голландской ассоциации фармацевтов [9]. Разработка подобной системы будет способствовать более широкому применению врачами фармакогенетического тестирования для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии у пациентов кардиологического профиля, что является примером трансляционной медицины- использование научных разработок в реальной клинической практике.

### Литература

1. Середин С.Б. Лекции по фармакогенетике.- М.: МИА, 2004. — 303 с.
2. Клиническая фармакогенетика / Д.А.Сычев, И.В.Игнатьев, Г.В.Раменская, В.Г. Кукес ( Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова). — М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2007. — 248 с.
3. Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины / В.Г.Кукес, С.В.Грачев, Д.А.Сычев, Г.В. Раменская - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.- 304 с.
4. 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.
5. Pérez-Castrillón JL, Abad Manteca L, Vega G, Del Pino Montes J, de Luis D, Duenas Laita A. Vitamin d levels and lipid response to atorvastatin. Int J Endocrinol. 2010;2010:320721
6. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, Brauch H, Jacqz-Aigrain E, Laurent-Puig P, Molina MA, Niemi M, Schwab M, Somogyi AA, Thervet E, Maitland-van der Zee AH, van Kuilenburg AB, van Schaik RH, Verstuyft C, Wadelius M, Daly AK. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. 2010 Jan;12(1):113-24.
7. Ullman-Cullere MH, Mathew JP. Emerging landscape of genomics in the Electronic Health Record for personalized medicine. Hum Mutat. 2011 May;32(5):512-6.
8. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, Rongen GA, van Schaik RH, Schalekamp T, Touw DJ, van der Weide J, Wilffert B, Deneer VH, Guchelaar HJ. Pharmacogenetics: from bench to byte- an update of guidelines. Clin Pharmacol Ther. 2011 May; 89(5):662-73.
9. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. Clin Pharmacol Ther. 2011 Mar;89(3):464-7.