

УДК 615.065

ЗНАЧЕНИЕ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ СТАТИНОВ**Казаков Р.Е., Евтеев В.А., Муслимова О.В., Мазеркина И.А., Демченкова Е.Ю.***ФГБУ Научный центр экспертизы средств медицинского применения
Министерства здравоохранения РФ, Москва, e-mail: rustic100@rambler.ru*

Статины оказались высокоэффективными препаратами, позволяющими снизить суммарный риск летальных исходов от различных сердечно-сосудистых причин, и их назначение рекомендовано всем пациентам группы высокого риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. пациентам пожилого возраста. Тем не менее, при применении статинов возможно развитие нежелательных лекарственных реакций, таких как бессимптомное повышение трансаминазной активности; боли в животе; запоры; миалгии и миопатии, вплоть до самого тяжелого проявления – рабдомиолиза. Известно большое количество генов, генетический полиморфизм которых влияет на процессы фармакокинетики и фармакодинамики статинов. Эти полиморфизмы можно рассматривать в качестве кандидатов в фармакогенетические биомаркеры. Тем не менее, широкое практическое значение в современной клинической практике получил только один из них – полиморфизм с.521Т > С гена SLCO1B1, поскольку аллель 521С ассоциирован с многократным увеличением риска развития серьезных побочных эффектов. Существует возможность применять накопившиеся массивы генетической информации не только для корректировки лечения пациентов, но и для отбора участников клинических исследований статинов.

Ключевые слова: фармакогенетика, генотипирование, генетические биомаркеры, однонуклеотидные полиморфизмы, клинические исследования

SIGNIFICANCE OF GENETIC FACTORS IN PREDICTING THE SIDE EFFECTS OF STATINS**Kazakov R.E., Evteev V.A., Muslimova O.V., Mazerkina I.A., Demchenkova E.J.***Scientific Center on Expertise of Medicinal Application Products of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: rustic100@rambler.ru*

Statins have proved highly effective medications that reduce the total risk of deaths from various cardiovascular causes, and their appointment is recommended for all patients at high risk of cardiovascular diseases, including elderly patients. However, when statin treatment may develop adverse drug reactions such as asymptomatic increases transaminase activity; abdominal pain; constipation; myalgia and myopathy, up to the most severe manifestation of rhabdomyolysis. There are a large number of genes with genetic polymorphism that affects the pharmacokinetic and pharmacodynamic processes of statins. These polymorphisms can be considered as candidates for pharmacogenetic biomarkers. However, widespread practical significance in modern clinical practice received only one of them – the polymorphism c.521T > C of gene SLCO1B1, because 521C allele is associated with a multiple increase in the risk of serious side effects. It is possible to apply the accumulated of genetic information not only to adjust the treatment of patients, but also for the selection of participants in clinical trials of statins.

Keywords: pharmacogenetics, pharmacogenomic testing, genomic biomarkers, single nucleotide polymorphism, clinical trials

Статины, являющиеся ингибиторами 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА редуктазы), хорошо зарекомендовали себя в качестве эффективного гиполипидемического средства. Их появление в конце XX века (первый статин, названный ловастатином, появился в 1987 г.) позволило пересмотреть подходы к первичной и вторичной профилактике ишемической болезни сердца и других атеросклеротических сосудистых поражений, где они существенно потеснили применявшиеся гиполипидемические средства – никотиновую кислоту, фибраты, анионообменные смолы [3].

Статины оказались высокоэффективными препаратами, позволяющими снизить суммарный риск летальных исходов от различных сердечно-сосудистых причин, и их

назначение рекомендовано всем пациентам группы высокого риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. пациентам пожилого возраста. Тем не менее, при применении статинов возможно развитие нежелательных лекарственных реакций (НЛР), таких как бессимптомное повышение трансаминазной активности; боли в животе; запоры; миалгии и миопатии, вплоть до самого тяжелого проявления – рабдомиолиза. Кроме того, статины в редких случаях вызывают повреждение печени, спутанность мышления, забывчивость и потерю памяти, а также в некоторой степени увеличивают риск повышенного уровня сахара в крови и развития сахарного диабета 2-го типа [13].

Частота встречаемости развития миалгий и миопатий при применении статинов, приводимая в работах разных авторов, раз-

лично; ее значения составляют от 2–3% до 10–25% [11]. Этот показатель различается в зависимости от природы статины. Можно заметить, что подавляющее большинство из побочных проявлений составляют мышечная боль и мышечная слабость, увеличение уровня активности креатинкиназы, тогда как тяжелые поражения мышечной ткани наблюдаются крайне редко. Однако потенциальная угроза возникновения тяжелых НЛР побуждает внимательно относиться к применению статинов, учитывать различные факторы, в том числе взаимодействие лекарственных средств (ЛС) и генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ [8]. Регулярно встречающиеся случаи тяжелых последствий при лечении статином обуславливают необходимость принятия мер по повышению безопасности фармакотерапии этими ЛС, в том числе с привлечением фармакогенетического тестирования пациентов.

Современные представления об эффективности и безопасности действия ЛС базируются на знании молекулярных механизмов, лежащих в основе процессов фармакокинетики и фармакодинамики. Вариабельность фармакологического ответа при применении ЛС зависит от полиморфизма генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики. Определение фармакогенетических биомаркеров и, что наиболее важно, интерпретация полученных результатов находится в ведении клинической фармакогенетики, науки, изучающей роль генетических факторов в формировании ответа организма человека на ЛС [3, 7].

Предметом изучения клинической фармакогенетики выступают индивидуальные генетические особенности, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа у пациента (генетически детерминированный фармакологический ответ). Генетические факторы, которые интересны с позиций исследователя ЛС, представляют собой полиморфизмы генов (однонуклеотидные замены, делеции, инсерции, инверсии, дубликации гена и др.), которые детерминируют уровень активности продуктов генов, отражающийся на индивидуальном восприятии организмом ЛС и на его результирующем фармакологическом ответе [3, 7]. Из всех генов клинических фармакологов интересуют прежде всего [14]:

- гены, отвечающие за фармакокинетику и абсорбцию;
- гены, отвечающие за фармакодинамику;
- гены, действующие опосредованно (например, отвечающие за развитие иммунного ответа);

- гены, влияющие на развитие болезни.

Применительно к статином, фармакогенетическое тестирование необходимо проводить для достижения двух целей: для прогнозирования фармакодинамических эффектов и побочного действия статинов либо для формирования генетически однородных групп при проведении клинических исследований статинов.

Генетические факторы, способные влиять на фармакологический ответ при применении статинов

Фармакогенетическое тестирование к настоящему времени используется при назначении целого ряда ЛС, в тех случаях когда генетическая информация позволяет выявлять индивидуальные особенности пациента и провести персональный подбор ЛС и/или определить режим дозирования, при котором повышается эффективность и безопасность лечения.

Фармакогенетические биомаркеры, ассоциированные с изменениями фармакологического ответа, определяются при помощи фармакогенетического тестирования, в процессе которого происходит выявление конкретных генотипов, ассоциированных с изменением фармакологического ответа. В основе таких тестов лежит полимеразная цепная реакция (ПЦР). Секвенирование можно считать наиболее подходящим методом, позволяющим определить всю последовательность каждого из аллелей, что не позволяет сделать анализ полиморфных маркеров по отдельности. Тем не менее, секвенирование пока еще обходится достаточно дорого, а полученный массив информации часто избыточен и сложен для дальнейшего анализа.

Генетические факторы, связанные с фармакодинамикой статинов

Статины являются ингибиторами ГМГ–КоА–редуктазы гепатоцитов, в результате чего снижается синтез холестерина. Это способствует повышению активности рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) на гепатоцитах, осуществляющих захват из крови циркулирующих ЛПНП, липопротеинов очень низкой (ЛПОНП) и промежуточной плотности (ЛППП). Именно поэтому происходит снижение уровня ЛПНП и холестерина в крови, а также умеренное понижение уровней ЛПОНП и триглицеридов [3]. Таким образом, вероятной причиной вариабельности фармакологического эффекта на уровне фармакодинамики может служить генетический полиморфизм молекулы–мишени статинов ГМГ–КоА–редуктазы (ген *HMGCR*).

Таблица 1

Фармакологические свойства статинов [6]

Статин	T _{1/2} , ч	Эффективность	Уровень почечной экскреции, %	Зависимость от транспортера OATP1B1
Флувастатин	3	низкая	5	–
Розувастатин	19	высокая	90	–
Питавастатин	11	низкая – умеренная	15	+/-
Правастатин	2	низкая – умеренная	20	+
Ловастатин	4	низкая – умеренная	10	++
Аторвастатин	14	умеренная – высокая	2	+++
Симвастатин	4	умеренная	13	++++

Действительно, было установлено, что генетический полиморфизм ГМГ–КоА–редуктазы оказывает определенное воздействие на процесс лечения статинами. Так, например, в одном из крупных исследований было показано, что правастатин в дозировке 40 мг/сут у пациентов с гаплотипом H7 гена *HMGCR* в меньшей степени влияет на уровень общего холестерина и ЛПНП, то есть является менее эффективным [5, 12]. В дальнейшем было обнаружено, что у гетерозиготных носителей H7 при лечении симвастатином снижение общего холестерина происходит на 20%, а ЛПНП на 24,4% меньше, по сравнению с пациентами дикого типа [5, 21]. Гаплотип H7 гена *HMGCR* характеризуется наличием двух сильно сцепленных однонуклеотидных полиморфизмов rs17244841 и rs17238540.

Тем не менее, генотипирование *HMGCR* практического использования не получило, поскольку небольшое снижение эффективности препарата не представляет серьезной угрозы, и коррекция дозировки статинов проводится без привлечения генетической информации.

Генетические факторы, связанные с фармакокинетикой статинов

Среди генов, продукты которых участвуют в процессах фармакокинетики статинов, наибольший интерес с точки зрения поиска фармакогенетических биомаркеров привлекают к себе гены транспортеров Р-гликопротеина и OATP1B1.

Свою целевую функцию статины осуществляют не в системном кровотоке, а непосредственно в печени, поэтому их уровень не является определяющим. Статины после всасывания через воротную вену попадают в печень, где происходит их проникновение в гепатоциты. В этом процессе существенную роль играет транспортер органических анионов OATP1B1 (кодируется геном *SLCO1B1*). В дальнейшем статины подвергаются метаболизму с участием ферментов

микросомального окисления и глюкуронирования. Вклад конкретных белков в транспортировку и метаболизм статинов может варьировать в зависимости от препарата. В метаболизме аторвастатина, очень часто применяющегося в современной клинической практике, принимает участие изофермент P450 3A4, а также две изоформы глюкуронилтрансферазы: UGT1A1 и UGT1A2. В выведении статинов через желчь участвует Р-гликопротеин, кодируемый геном *ABCB1* (другое известное название этого гена – *MDR1*). Продолжительный период полувыведения аторвастатина, по сравнению с другими представителями этой группы ЛС, составляет от 15 до 32 ч, что позволяет назначать его независимо от времени суток. В отличие, например, от розувастатина, фармакокинетика аторвастатина не зависит от этнической принадлежности пациента [15].

В табл. 1 приведены свойства различных статинов. Видно, что проникновение большинства статинов в гепатоциты во многом обязано работой транспортера OATP1B1. Действительно, изучение полиморфизма гена данного транспортера *SLCO1B1* позволило разделять пациентов на группы риска возникновения тяжелых НЛР при применении практически всех статинов и установить для данных пациентов относительно безопасные дозы. Из приведенного в табл. 1 перечня статинов только действие флувастатина не зависит от генетики транспортера OATP1B1, тогда как безопасность лечения аторвастатином и симвастатином сильно связана с данным фактором.

Ген *SLCO1B1* имеет целый ряд аллельных вариантов, среди которых наиболее распространены: гаплотип *SLCO1B1**5 (встречается до 14% у европеоидов), гаплотип *SLCO1B1**15, распространенный среди японцев (до 15%). У носителей гаплотипа *SLCO1B1**15 наблюдается снижение активности транспортера органических анионов OATP1B1, уменьшение захвата аторвастатина гепатоцитами из крови (обнаруживает-

ся сниженная концентрация аторвастатина в гепатоцитах и повышенная в плазме крови). Вследствие этого, у данной категории пациентов наблюдается снижение эффективности (гиполипидемического действия) статинов и повышается риск возникновения НЛР, прежде всего со стороны поперечно-полосатой мускулатуры [19].

Изучение полиморфизма гена Р-гликопротеина *ABCB1* связано с интересным во многих отношениях полиморфизмом *3435C > T*. Данная однонуклеотидная замена является синонимичной, и носительство аллеля *3435T* не вызывает изменения первичной структуры данного транспортера, однако указанный полиморфизм приводит к нестабильности мРНК и к снижению у таких людей количества Р-гликопротеина. Данный полиморфизм имеет очень высокую частоту – у европеоидов гомозиготное носительство аллеля *3435T* встречается до 24% (частота «минорного» аллеля превышает во многих выборках 50%!). Есть данные, что у гомозиготных носителей *3435TT* гена *ABCB1* при приеме аторвастатина происходит более выраженное снижение холестерина ЛПНП и повышение холестерина ЛПВП, однако практического применения тестирование данного биомаркера пока не получило [18].

Среди других генов, полиморфизм которых может влиять на фармакологический ответ при применении статинов, большой интерес представляют ген переносчика эфира холестерина (*CETP*), ген цитохрома P450 3A4 (*CYP3A4*) и некоторые другие.

Кодируемый геном *CETP* белок плазмы крови входит в состав ЛПВП и ускоряет перенос эфиров холестерина от ЛПВП к ЛПОНП, ЛПНП и к хиломикронам. Было установлено наличие ассоциации полиморфизма Taq1B с концентрацией CETP, уровнем холестерина и ЛПВП и с атеросклерозом коронарных артерий. Данный полиморфизм локализован в интроне и может быть связан с вышеуказанными показателями за счет сцепления с другими функциональными полиморфными локусами. Ген *CETP* имеет несколько значимых полиморфизмов, причем некоторые играют протективную роль. Дефицит белка–переносчика холестеринного эфира приводит к снижению уровня ЛПНП и замедлению выведения ЛПВП. У лиц – носителей таких защитных аллелей риск развития сердечно-сосудистых заболеваний ниже (кардиопротективные полиморфизмы), однако возрастает риск осложнений при лечении статинами. Это наблюдается, например, у лиц с генотипом *CETP* Taq1B-B2 [1, 10]. Другие варианты гена *CETP* способствуют накоплению ЛПНП и, соответственно, по-

вышению риска развития атеросклероза. Возможно, что генетическое тестирование *CETP* может быть использовано на практике, поскольку оно позволяет оценить риск накопления атеросклеротических бляшек и помогает принять решение либо о раннем рассмотрении вопроса, связанного с назначением статинов, либо, при низкой скорости выведения ЛПВП, о противопоказанности их применения.

Носительство аллельного варианта *290G* гена *CYP3A4* приводит к снижению экспрессии данного фермента, следствием чего является повышение концентрации аторвастатина в плазме крови и более выраженное снижение уровня холестерина ЛПНП [17].

Таким образом, основными кандидатами для поиска фармакогенетических биомаркеров являются гены *CETP*, *HMGCR*, *SLCO1B1* и *CYP3A4/5*. Кроме того, в полный механизм фармакокинетики статинов в той или иной степени вовлечены продукты десятков генов. Это и ген, кодирующий белок устойчивости к раку молочной железы (*BCRP*), и ген, кодирующий белок 2, ассоциированный с множественной лекарственной устойчивостью (*MRP2*), и гены разных изоферментов цитохрома P450 (*CYP2D6*, *CYP2C8*), и ген аполипопротеина плазмы крови (*APOE*), а также ген АТФ-связывающего кассетного транспортера G2 (*ABCG2*). Для гена *ABCG2* показано наличие полиморфизма *421C > A*, встречающегося у 10–15% европеоидов, носительство которого приводит к повышению АУС статинов, прежде всего розувостатина (на 144%), однако клиническая значимость такого эффекта пока не получила своей оценки. В выведении статинов из кровяного русла через почки участвуют транспортеры растворенных веществ (SLC).

Знание молекулярных механизмов фармакокинетики и фармакодинамики статинов позволяет не только различать индивидуальные особенности этих процессов, но и понимать причины межлекарственных взаимодействий, происходящих **на уровне биотрансформации**. По некоторым данным, частота опасных комбинаций ЛС при назначении статинов составляет около 19,5%, что может усугубляться наличием у данных пациентов генетических полиморфизмов [8]. Многие реакции биотрансформации ЛС, осуществляемые изоферментами цитохрома P450, могут быть индуцированы или ингибированы при сопутствующем применении других ЛС, что может приводить к увеличению или уменьшению концентрации ЛС или его метаболитов, включая активные или токсические метаболиты в плаз-

ме крови [6]. Так, хорошо известен случай межлекарственного взаимодействия, приведший к тяжелым последствиям. К 2002 г. было описано более ста случаев смерти от рабдомиолиза вследствие применения цериастатина, после чего данное ЛС было запрещено. Причиной этого, как правило, было применение комбинации цериастатина с гемфибросилом, одновременно ингибирующим изофермент цитохрома P450 3A4 и транспортер OATP1B1. Вероятность повреждения мышц при совместном применении статинов и других ЛС, взаимодействующих с ними на уровне изофермента цитохрома P-450 3A4 и транспортеров (OATP1B1 и P-гликопротеин) может включать более 90 препаратов (фибраты, никотиновая кислота, циклоспорин, эритромицин, кларитромицин и др.). В этот список входит также грейпфрутовый сок, ингибирующий изофермент цитохрома P-450 3A4. Напротив, индукторы цитохрома P-450 3A4 снижают уровень статинов (рифампицин, карбамазепин и др.).

Таким образом, гены и связанные с ними фармакогенетические биомаркеры, определяющие индивидуальные особенности фармакологического ответа на статины, представляют очень схожий набор вне зависимости от препарата, однако вклад определенных генов в эти процессы может отличаться в зависимости от природы статина. Все ЛС этой группы существенно различаются по химической структуре, пространственной ориентации молекул, по гипополипидемическому действию. Ловастатин, симвастатин и правастатин называют природными (или полусинтетическими), тогда как остальные статины являются полностью синтетическими. Статины могут представлять собой как пролекарства (например, ловастатин и симвастатин), так и быть представленными непосредственно активным соединением (аторвастатин, правастатин, флувастатин, розувастатин). Роль одного и того же фармакогенетического биомаркера

может сильно варьировать у разных представителей этой группы препаратов [2].

Практическое применение фармакогенетических биомаркеров для прогнозирования побочного действия статинов

В настоящее время, несмотря на большое количество значимых полиморфизмов, влияющих на фармакологический ответ при применении статинов, широкое практическое значение получил лишь полиморфизм гена *SLCO1B1*, кодирующего транспортер органических анионов OATP1B1. В данном гене обнаружено несколько однонуклеотидных замен, ассоциированных со снижением активности транспортера и с повышением риска развития НЛР при применении статинов. В табл. 2 приведены наиболее распространенные значимые полиморфизмы гена транспортера органических анионов.

Из всех полиморфизмов, носительство которых обуславливает ухудшение работы транспортера OATP1B1, и, следовательно, потенциально связанных с развитием НЛР, на деле практическое применение в качестве маркера риска развития миопатий получил только один – *521T > C* (аллель *SLCO1B1*5*). Этот же полиморфизм входит в состав гаплотипа *SLCO1B1*15* (*388G + 521T*), обуславливая тем самым его значимость. По некоторым данным, аллель *SLCO1B1*1B* способствует некоторому увеличению активности транспортера OATP1B1, однако суммарное действие *SLCO1B1*1B* и *SLCO1B1*5* (т.е. *SLCO1B1*15*) оказывается отрицательным [11]. В настоящий момент известно 36 гаплотипов *SLCO1B1*, в том числе: *SLCO1B1*1A* (*c.388A–521T*), *SLCO1B1*1B* (*c.388G–521T*), *SLCO1B1*15* (*388G–521C*). Достаточно распространен аллель *SLCO1B1*4* (результат значимой однонуклеотидной замены *c.463C > A*: Pro155Thr), участвующий в образовании гаплотипа *SLCO1B1*14* (*c.463A–c.388G*) [4].

Таблица 2

Значимые полиморфизмы гена *SLCO1B1* [16]

Полиморфизм гена <i>SLCO1B1</i>	Аминокислотная замена	Частота минорного аллеля у европеоидов	Эффект на проведение статинов (по розувастатину)
217T > C	Phe73Leu	2%	снижается
245T > C	Val82Ala	2%	снижается
388A > G (*1B)	Asn130Asp	38%	не влияет или увеличивается
463C > A	Pro155Thr	16%	не влияет
467A > G	Glu156Gly	2%	80 мг
521T > C (*5)	Val174Ala	15%	сильно снижается
1058T > C	Ile353Thr	2%	снижается

Таблица 3

Выбор максимально допустимых доз статинов в зависимости от носительства аллельного варианта *SLCO1B1**5 [9, 20]

Статин	521TT	521TC	521CC	Возможные дозы
Симвастатин	80 мг	40 мг	20 мг	5–80 мг/сут
Аторвастатин	80 мг	40 мг	20 мг	10–80 мг/сут
Правастатин	80 мг	40 мг	40 мг	10–80 мг/сут
Розувастатин	40 мг	20 мг	20 мг	5–40 мг/сут
Флувастатин	80 мг	80 мг	80 мг	20–80 мг/сут

В точных экспериментах, проведенных *in vitro*, было установлено, что целый ряд однонуклеотидных полиморфизмов обуславливает снижение транспортной активности OATP1B1: *c.217T > C* (Phe73Leu), *c.245T > C* (Val82Ala), *c.467A > G* (Glu156Gly), *c.578T < G* (Leu193Arg), *c.1058T > C* (Ile353Thr), *c.1294A > G* (Asn432Asp), *c.1385A > G* (Asp462Gly), *c.1463G > C* (Gly488Ala), *c.1964A > G* (Asp655Gly) и *c.2000A > G* (Glu667Gly), однако их клиническое значение оказалось либо незначительным, либо неустановленным [4].

В табл. 3 приведен алгоритм выбора максимально допустимых доз статинов в зависимости от носительства аллельного варианта *SLCO1B1**5 [20]. Надо помнить, что гетерозиготное носительство *SLCO1B1**5 существенно увеличивает риск развития миопатии и рабдомиолиза, в то время как гомозиготное носительство увеличивает риск многократно, а межлекарственное взаимодействие способно еще в большей степени повысить риск развития НЛР. Генотипирование 1071 пациентов русской популяции позволило установить, что частота аллеля *SLCO1B1**5 составляет 22%, при этом 32% популяции являются гетерозиготными носителями (высокий риск развития НЛР), а 6% – гомозиготными (очень высокий риск развития НЛР) [22].

Рекомендации по составлению заключения на основании полученной генетической информации пациента

При не выявлении носительства аллельного варианта *SLCO1B1**5 у пациента, которому планируется назначение статина, врач может сделать заключение о низком риске развития поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. В этом случае рекомендуется не превышать дозировку статинов, установленную предельно допустимой для данной группы пациентов (см. табл. 3) и производить контроль активности аланинаминотрансферазы, аспаратамино-трансферазы и креатинфосфокиназы 1 раз

в 3 месяца. При гетерозиготном носительстве *SLCO1B1**5 у пациента, которому планируется назначение статина, можно сделать заключение о наличии высокого риска развития поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры при стандартном дозировании статинов. Предельно допустимую дозу препаратов снижают (см. табл. 3), а измерение активности вышеуказанных ферментов рекомендуется проводить чаще – 1 раз в 2 месяца. При гомозиготном носительстве *SLCO1B1**5 у пациента, которому планируется назначение статина, врач может сделать заключение о наличии очень высокого риска развития поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры при стандартном дозировании статинов. Максимально допустимую дозу данных препаратов необходимо снизить в еще большей степени (см. табл. 3), а измерение активности вышеуказанных ферментов рекомендуется проводить ежемесячно.

Возможности использования фармакогенетической информации при проведении клинических исследований статинов

Фармакогенетическое тестирование необходимо не только для получения данных, пригодных для медицинского применения. Использование генетической информации для отбора участников клинических исследований может быть также достаточно перспективным направлением.

Применение фармакогенетических биомаркеров на первых этапах клинических исследований статинов позволяет снижать вариабельность фармакологического ответа путем подбора пациентов, обладающих сходными характеристиками фармакокинетики и фармакодинамики [14]. Такой дизайн исследований способствует стабилизации регистрируемых показателей действия изучаемого статина и уменьшает вероятность развития НЛР на данном этапе. Поэтому применение фармакогенетического тестирования позволяет на меньшей выборке

получить достоверные результаты, демонстрирующие эффективность и безопасность испытуемого ЛС. Невключение в клинические исследования лиц со значительными генетическими отклонениями процессов фармакокинетики и фармакодинамики статинов позволит уменьшить вариабельность дозировок и, тем самым, получить более достоверные сведения по эффективности изучаемого статина на небольшой выборке [14].

На более поздних этапах клинических исследований необходимо убедиться, что изучаемый статин будет относительно безопасен не только для «среднестатистического» пациента, но и для пациентов, обладающих определенными редкими генетически детерминированными отклонениями. Для этого необходимо иметь информацию о генетических особенностях потенциальных добровольцев, что позволит конструировать небольшие выборки пациентов, схожих по своим «генетическим отклонениям».

Заключение

Несмотря на прилагаемые усилия, проблема безопасности применения статинов окончательно не преодолена. Поскольку препараты этой группы применяют для лечения очень большого числа людей, даже небольшая вероятность развития тяжелой НЛР является достаточно серьезной угрозой. Риск НЛР при приеме статинов возрастает вследствие межлекарственного взаимодействия.

Вариабельность фармакологического ответа при применении статинов зависит от полиморфизма генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики. Молекулярные механизмы данных процессов достаточно глубоко разработаны, определен круг генов, продукты которых ответственны за выполнение данных функций. Однако в настоящее время практическое применение для безопасности назначения статинов получил только один полиморфизм гена, кодирующего транспортер органических анионов OATP1B1. – 521C > T (аллель *SLCO1B1**5); этот же полиморфизм входит в состав гаплотипа *SLCO1B1**15 (комбинация двух полиморфизмов 388G + 521T). Обнаружение аллеля *SLCO1B1**5 методами генетического тестирования активно применяется в клинической практике для снижения риска развития миопатии при назначении статинов. Носительство аллеля *SLCO1B1**5 в гетерозиготном состоянии резко повышает риск развития миопатии; гомозиготное носительство данного аллеля увеличивает

риск многократно. Существует алгоритм, позволяющий определить максимальные дозы назначения статинов в зависимости от состояния данного фармакогенетического биомаркера.

Кроме того, знание молекулярных механизмов и генетических причин вариабельности их работы позволяет подбирать участников клинических исследований в соответствии с поставленными на данном этапе клинических исследований задачами в зависимости от генетических факторов. В этой области могут оказаться полезными различные генетические полиморфизмы, в том числе влияющие на эффективность действия статинов, которые не рассматриваются в качестве перспективных фармакогенетических маркеров для клинического использования.

Список литературы

1. Бабак О.Я., Хайсам А. Эффективность статинов в зависимости от полиморфизма гена СЕТР. // Украинский терапевтический журнал. – 2010. – № 1. – С. 11–18.
2. Ершова А.К. О применении статинов у больных с артериальной гипертонией: // Русский медицинский журнал. Кардиология. – 2010. Т. 18. – № 22 (386). – С. 1389.
3. Клиническая фармакология.: учебник для вузов / Под ред. В.Г. Кукеса. - 4-е издание., перераб. и доп. – 2009. – 1056 с.
4. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С. и др. Ген *SLCO1B1* в аспекте фармакогенетики. // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – № 1. – С. 5–15.
5. Кох Н.В., Лифшиц Г.И. Значение фармакогенетических исследований для персонализированного подхода фармакотерапии статинами. // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН, – 2013. – №5 (93). – С. 176–180.
6. Рекомендации для фармацевтических компаний по изучению биотрансформации и транспортеров новых лекарственных средств: дизайн исследований, анализ данных и внесение информации в инструкции по применению. – М.: 2009. // <http://www.regmed.ru/Content/Doc.aspx?id=26a9128c-ee32-4469-9c64-5c666339049e>.
7. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. – М.: МИА, 2004. – 303 с.
8. Хохлов А.А., Сычев Д.А., Сироткина А.М. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы. // *Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн.* – 2016. – № 1–2. – Т. 24.
9. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U. et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription. // *Pharmacogenomics.* – 2011. – Vol. 12. – N. 1. – P. 113–124.
10. Boekholdt S.M., Sacks F.M., Jukema J.W. et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment-individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111. – P. 278–287.
11. Canestaro W.J., Brooks D.G., Pers D.C. Statin Pharmacogenomics: Opportunities to Improve Patient Outcomes and Healthcare Costs with Genetic Testing. // *Journal of Personalized Medicine.* – 2012 – N2, – P. 158–174.
12. Chasman D.I., Posada D., Subrahmanyam L. et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. // *JAMA.* – 2004. – Vol. 292. – N. 11. – P. 1302.
13. FDA Expands Advice on Statin Risks // <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCM293705.pdf>.

14. Guidance for Industry Clinical Pharmacogenomics: Premarket Evaluation in Early-Phase Clinical Studies and Recommendations for Labeling. <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>.
15. Garcia M.J., Reinoso R.F., Sanchez Navarro A., Prous J.R. Clinical pharmacokinetics of statins. // *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* – 2003 – Vol. 25. – N. 6. – P. 457–481.
16. Handbook of Anticancer Pharmacokinetics and Pharmacodynamics on edition Michelle A. Rudek, Cindy H. Chau, William Figg, Howard L. McLeod 2nd ed. // Springer-Verlag New York Inc., 2014.
17. Hermann M., Bogsrud M.P., Molden E. et al. Exposure of atorvastatin is unchanged while lactone and acid metabolites are several-fold increased in patients with atorvastatin myopathy. // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 2006. – Vol. 79. – N. 6. – P. 532–539.
18. Kajinami K., Brousseau M.E., Ordovas J.M., Schaefer E.J. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. // *Am. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 93. – N. 8. – P. 1046–1050.
19. Kajinami K., Takekoshi N., Brousseau M.E., Schaefer E.J. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. // *Atherosclerosis.* – 2004. – Vol. 177. – N. 2. – P. 219–234.
20. Kalliokoski A., Neuvonen P.J., Niemi M. SLCO1B1 polymorphism and oral antidiabetic drugs. // *Basic. Clin. Pharmacol. Toxicol.* – 2010. – Vol. 107. – N. 4. – P. 775–781.
21. Krauss R.M., Mangravite L.M. et al. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme a reductase gene is associated with racial differences in low density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117. – P. 1537–1544.
22. Sychev D.A., Shuev G.N., Chertovskih J.V. The frequency of SLCO1B1*5 polymorphism genotypes among Russian and Sakha (Yakutia) patients with hypercholesterolemia. // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine.* – 2016. – Vol. 9. – P. 59–63.