

DOI: 10.33184/dokbsu-2020.5.2

Применение фармакогенетического тестирования на статины в Республиканском медико-генетическом центре Республики Башкортостан

А. Ф. Ахметгалева^{1,2*}, Р. И. Султанова¹, В. Л. Ахметова¹,
О. Е. Зайцева^{1,2}, И. Р. Миннихметов^{1,2}, Р. И. Хусаинова^{1,2}

¹Республиканский медико-генетический центр

Россия, Республика Башкортостан, 450076 г. Уфа, улица Гафури, 74.

²Башкирский государственный медицинский университет МЗ

Россия, Республика Башкортостан, 450008 г. Уфа, улица Ленина, 3.

*Email: aliya.akhmetgaleeva@mail.ru

Проведено ДНК-тестирование пациентов Республиканского медико-генетического центра, использующих статины или планирующих их прием на определение полиморфного варианта SLCO1B1*5 (с.521T>C, rs4149056) гена SLCO1B1.

Ключевые слова: фармакогенетика, ДНК-тестирование, статины.

Статины – это группа гиполипидемических препаратов, используемых для лечения гиперхолестеринемии, т. е. устойчиво повышенного уровня холестерина в крови, который не поддается немедикаментозной коррекции, являются ингибиторами ГМГ-КоА редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина [1]. Статины позволяют снизить суммарный риск летальных исходов от различных сердечно-сосудистых заболеваний [2–4]. Однако, 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. Кроме того, статины в редких случаях вызывают повреждения 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. Частота встречаемости развития миалгий и миопатий при применении статинов составляет от 2–3% до 10–25% [5, 6]. Вариабельность фармакологического ответа зависит от полиморфных вариантов генов, продукты которых ответственны за фармакокинетические и фармакодинамические процессы. Использование концепции персонализированной медицины позволяет повысить эффективность терапии, благодаря индивидуальному подходу к каждому пациенту на основании комплекса фармакогенетических маркеров с возможностью прогноза эффективности и безопас-

ности препарата перед его назначением. В Республиканском медико-генетическом центре г. Уфы внедрены ряд ДНК тестов, в том числе профиль «Статины» с последующей интерпретацией результатов клиническим фармакологом и выдачей рекомендаций по подбору дозировки препарата с учетом генотипа пациента.

Целью работы была оценка частоты выявления носительства полиморфного варианта $SLCO1B1^*5$ (с.521T>C, rs4149056) гена *SLCO1B1* среди пациентов, обратившихся для фармакогенетического тестирования профиля «Статины» в Республиканский медико-генетический центр Республики Башкортостан с момента внедрения такого ДНК теста.

Материал и методы: были исследованы образцы ДНК 42 пациентов (18 мужчин и 24 женщин), в возрасте 6–73 лет (средний возраст 39.5 лет), использующих статины или планирующих их прием. Для тестирования был применен метод аллель-специфической ПЦР (АС-ПЦР), наборами фирмы «Литех», имеющими регистрационное удостоверение МЗ, разрешающее их использование для медицинских целей на территории РФ.

Результаты: ген *SLCO1B1* кодирует печеночный полипептид, принадлежащий семейству транспортеров органических анионов (OATP1B1). Этот полипептид является трансмембранным рецептором, который опосредует натрий независимый перенос различных эндогенных соединений, а также перенос из крови в печень, из печени в желчь ряда лекарственных веществ, в том числе статинов [7]. Полиморфизмы в гене *SLCO1B1* влияют на уровень фосфорилирования фермента и, таким образом, снижают его транспортную активность [8]. В настоящее время определение полиморфизма с.521T>C (rs4149056) гена *SLCO1B1* рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF) для персонализированного выбора максимальной дозы препаратов статинов [9]. Следует отметить, что в зависимости от данного полиморфизма дозы различных препаратов статинов отличаются друг от друга [10, 11].

В результате ДНК-тестирования гомозиготный вариант гена *SLCO1B1* «дикий» генотип *TT* выявлен у 28 (66.66%) обратившихся лиц. При генотипе *TT* у пациента низкий риск развития поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры. В этом случае рекомендуется лишь не превышать предельно допустимую для данной группы пациентов дозировку статинов и производить контроль активности аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы и креатинфосфокиназы 1 раз в 3 месяца. Гетерозиготный генотип *TC* гена *SLCO1B1*, способствующий выработке белка со сниженной активностью и повышению содержания статинов в крови, обнаружен у 9 (21.43%) пациентов. При гетерозиготном носительстве (*TC*) можно сделать заключение о наличии высокого риска развития поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры при стандартном дозировании статинов. Предельно допустимую дозу препаратов снижают, а изме-

рение активности вышеуказанных ферментов рекомендуется проводить чаще – 1 раз в 2 месяца. Гомозиготный вариант гена *SLCO1B1* (генотип *CC*), приводящий к значительному повышению уровня статинов в крови, отмечался у 4 (9.52%) человек. У носителей генотипа *CC* риск развития миопатий достигает 60%, поэтому и доза статинов, должна быть минимальной. Максимально допустимую дозу данных препаратов необходимо снизить в еще большей степени, а измерение активности вышеуказанных ферментов рекомендуется проводить ежемесячно. Таким образом, перед применением статинов необходимо проведения ДНК-тестирования полиморфного варианта с.521T>C (*rs4149056*) гена *SLCO1B1* для определения безопасной для каждого индивидуума дозы определенного препарата статинов с учетом его индивидуального генетического профиля [9].

Выводы: Результаты исследования дают возможность повысить эффективность, безопасность и экономическую целесообразность применения статинов и говорят о необходимости использования фармакологического ДНК тестирования в клинической практике. Для широкого внедрения подобных фармакологических исследований в практику лечебно-профилактического учреждения необходимо повышать компетентность врачей в вопросах интерпретации результатов таких анализов, вовлекать клинических фармакологов для консультирования врачей и пациентов по результатам фармакогенетических тестов.

Литература

1. Endo A, Kuroda M, Tanzawa K. Competitive inhibition of 3-hydroxy-3- methylglutaryl coenzyme a reductase by ML-236a and ML-236b fungal metabolites, having hypocholesterolemic activity // *FEBS Lett.* 1976. V. 72. P. 323–6.
2. Российские рекомендации РКО, НОА, РосОКР. VI пересмотр. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза // Москва. 2017. RCS, NSA, RSCR Guidelines. VI revision. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis // Moscow. 2017 [in Russian].
3. Kazi, D. S., Penko, J. M., & Bibbins-Domingo, K. Statins for Primary Prevention of Cardiovascular Disease // *Medical Clinics of North America.* 2017. V 101. №4. P. 689–699.
4. Catapano A. L., Graham I., De Backer G. et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // *Eur. Heart J.* 2016. V.37, №39. P. 2999–3058. doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272
5. 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. №2. P. 158–174.
6. Dyadyk A. I., Kugler T. E., Suliman Y. V., Zborovskyy S. R., Zdykhovskaya I. I. Statin adverse effects: mechanisms, diagnosis, prevention and management // *The Russian Archives of Internal Medicine.* 2018. V.8. №4. P. 266–276. [In Russian]. DOI: 10.20514/2226–6704–2018–8–4–266–276

7. Hagenbuch B., Meier P. J. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties // *Pflügers Archiv*. 2004. V. 447. №5. P. 653–665. DOI 10.1007/s00424-003-1168-y
8. Crowe A, Zheng W, Miller J, et al. Characterization of Plasma Membrane Localization and Phosphorylation Status of Organic Anion Transporting Polypeptide (OATP) 1B1 c.521 T>C Nonsynonymous Single-Nucleotide Polymorphism // *Pharm Res*. 2019. V. 36. №7. P.101. doi:10.1007/s11095-019-2634-3
9. Казаков Р. Е., Евтеев В. А., Муслимова О. В., Мазеркина И. А., Демченкова Е. Ю. Значение генетических факторов в прогнозировании побочного действия статинов // *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016. №8. P. 691–698.
10. Liu JE, Liu XY, Chen S, et al. SLCO1B1 521T > C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study // *Eur J Clin Pharmacol*. 2017. V. 73. №11. P. 1409–1416. doi:10.1007/s00228-017-2318-z
11. Du Y, Wang S, Chen Z, Sun S, Zhao Z, Li X. Association of SLCO1B1 Polymorphisms and Atorvastatin Safety and Efficacy: A Meta-analysis // *Curr Pharm Des*. 2018. V. 24. №34. P.4044–4050. doi:10.2174/1381612825666181219163534.

Статья рекомендована к печати кафедрой биохимии и биотехнологии БашГУ
(д.б.н., проф. Р. Г. Фархутдинов)

The use of pharmacogenetic testing for statins in the Republican Medical Genetic Center of the Republic of Bashkortostan

A. F. Akhmetgaleeva^{1,2*}, R. I. Sultanova¹, V. L. Akhmetova¹,
O. E. Zaitseva^{1,2}, I. R. Minniakhmetov^{1,2}, R. I. Khusainova^{1,2}

¹Republican Medical Genetic Center

74 Gafuri Street, 450076 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

²Bashkir State Medical University

3 Lenina Street, 450008 Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia.

*Email: aliya.akhmetgaleeva@mail.ru

DNA testing of patients of the Republican Medical Genetic Center was performed to determine the polymorphic variant SLCO1B1 * 5 (c.521T> C, rs4149056) of the SLCO1B1 gene. These patients are using or planning to take statins.

Keywords: pharmacogenetics, DNA testing, statins.