

УДК 616.153.915:575.174.015.3

Є.О. Мазніченко, О.О. Якименко

Одеський національний медичний університет

ДОСВІД ВИЗНАЧЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ ГЕНА *SLCO1B1* У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПЕРЛІПІДЕМІЄЮ

Вивчали поширеність поліморфізму гена *SLCO1B1* у пацієнтів кардіологічного відділення з гіперліпідемією БПМЦ УК №1. Було виявлено 70 (55,1%) носіїв «дикого» типу *c.521TT*, 47 (37%) пацієнтів з генотипом *c.521TC* та 10 (7,9%) пацієнтів з генотипом *c.521CC*. Розроблено алгоритм для індивідуального підбору максимальної дози статину та рекомендовано до практичного застосування експертами Європейського наукового фонду.

Ключові слова: фармакогенетичне тестування, гіперліпідемія, поліморфізм гена *SLCO1B1*.

Вступ

Згідно з останніми європейськими рекомендаціями з керування дисліпідемій статини є препаратами першої лінії вибору в управлінні дисліпідеміями, що приводять до зниження ризику виникнення несприятливих клінічних результатів і серцево-судинних катастроф [1].

Терапія статинами є довготривалою, тому завжди існує ризик виникнення побічних реакцій, що може стати причиною відсутності комплайєнса та припинення прийому ліків [2–4]. Тому важливо при застосуванні статинів враховувати різноманітні фактори, зокрема генетичні особливості пацієнта, що можуть впливати на фармакологічну відповідь [5, 6].

Розвиток побічних реакцій при терапії статинами, за даними літератури, відбувається у 10–15% пацієнтів [3] і характеризується диспептичними розладами, зокрема метеоризмом, відчуттям нудоти, абдомінальним болем, порушенням функції печінки з безсимптомним підвищенням рівня активності трансаміназ, відчуттям болю, що локалізується у м'язах і суглобах з різним ступенем вираженості, рідше мітоксичністю, а саме міалгією, що може бути без підвищення креатинфосфокінази, міозиту та у тяжких випадках рабдоміолізу. Застосування статинів посилює ризик підвищення рівня глюкози в крові та розвитку цукрового діабету 2-го типу [3, 5, 7–10].

Варіабельність фармакологічної відповіді залежить від індивідуальних генетичних

особливостей, що асоційовані з поліморфізмом генів (однонуклеатидні заміни, делеції, інсерції, дуплікації та ін.), продукти яких впливають на процеси фармакокінетики та фармакодинаміки [2, 4, 5]. Після перорального прийому статинів із кишечника по системі ворітної вени вони потрапляють до печінки, зокрема гепатоцитів. Подальший метаболізм статинів відбувається за участі ферментів мітросомального окиснення та глюкурування [5, 11]. Транспорт органічних аніонів, що беруть участь у виведенні статинів печінкою у жовч, обумовлений участю білків-транспорттерів, зокрема транспортера органічних аніонів *OATP1B1*, який кодується геном *SLCO1B1* [6, 12].

Зараз відомо 18 алельних варіантів гена *SLCO1B1*, найпоширенішими були *c.388A>G*, *c.463C>A* та *c.521T>C* [13]. Частота розвитку статин-асоційованої міопатії має чіткий взаємозв'язок з поліморфізмом гена *SLCO1B1*, що було продемонстровано у багатьох дослідженнях, зокрема у SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reductions in Cholesterol and Homocysteine) [14]. Носійство алеля *C* за алельним варіантом гена *SLCO1B1-5 (T521C)* при прийомі статинів у декілька разів підвищує ризик розвитку міопатій [2, 15].

Фармакогенетичне тестування є найбільш поширеним методом визначення біомаркерів, що асоційовані зі зміною фармакологічної відповіді, яка визначається за допомогою поліме-

разної ланцюгової реакції [11, 16]. З метою запобігання розвитку побічних реакцій в залежності від фармакологічного біомаркера був розроблений алгоритм для індивідуального підбору максимальної дози статину відповідно до генотипу *SLCO1B1* (табл. 1) [5, 6] та рекомендований до практичного застосування експертами Європейського наукового фонду [6].

Таблиця 1. Алгоритм вибору дози статинів, мг/добу, у хворих з гіперліпідемією в залежності від варіанта гена *SLCO1B1*

Статини	<i>c.521TT</i> (AA норма)	<i>c.521TC</i> (A/a гетерозигота)	<i>c.521CC</i> (a/a мутація)
Симвастатин	80	40	20
Атровастатин	80	40	20
Правастатин	80	40	40
Розувастатин	40	20	20
Флувастатин	80	80	80

Метою роботи було підвищення ефективності лікування хворих з гіперліпідемією шляхом визначення поліморфізму Val174Ala гена *SLCO1B1*, для індивідуального підбору дози статину та прогнозування несприятливих ефектів на тлі статинотерапії, зважаючи на клінічні, лабораторні показники та генетичні особливості пацієнта.

Матеріал і методи

Проведений ретроспективний аналіз даних лабораторних показників за 2014–2017 рр. у 2325 хворих на дисліпідемію кардіологічного відділення багатопрофільного медичного центру Університетської клініки № 1 (БПМЦ УК № 1) у м. Одеса у віці (58±12) років, із них 1422 жінки (61,2%) та 903 чоловіки (38,8%) з діагнозом гіперліпідемія, тип Іа за D. Fredrickson, яким було призначено статинотерапію. Згідно з отриманими даними була виділена група ризику виникнення несприятливих ефектів на тлі статинотерапії та проведено комплексне клінічне, лабораторне та генетичне дослідження у 127 пацієнтів у віці (54±8) ро-

ків, у тому числі 72 жінки (56,7%) та 55 чоловіків (43,3%), з гіперліпідемією. Усім пацієнтам було проведено фармакогенетичне тестування за алельним варіантом *SLCO1B1* (*c.521T>C*, Val174Ala) за допомогою методу Real Time PCR після попереднього виділення ДНК з букального зскрібка. На наступному етапі порівнювали отримані дані щодо частоти зустрічальності генотипу *SLCO1B1* за алельним

варіантом *SLCO1B1-5* (*c.521T>C*, Val174Ala) з аналогічними дослідженнями в Росії та Бразилії, у яких були описані пацієнти з гіперліпідемією (табл. 2). Отримані статистичні дані були оброблені з використанням χ^2 -квдрата (Pірсона та програми Statistica).

Результати

За даними фармакогенетичного тестування за *SLCO1B1* серед 127 пацієнтів кардіологічного відділення БПМЦ УК № 1 з гіперліпідемією у 70 (55,1%) виявлено генотип «дикого» типу *c.521TT*, у 47 (37%) – генотип *c.521TC* та у 10 (7,9%) пацієнтів – генотип *c.521CC* [16] (табл. 2).

При проведенні порівняльного аналізу результатів, отриманих в Росії та Бразилії, статистично значущих відмінностей між частотою зустрічальності гена поліморфізму *SLCO1B1* у пацієнтів БПМЦ УК № 1 та результатів дослідження, проведеного в м. Ярославлі (Росія), не виявлено. Фармакогенетичне тестування виявило відносно велику кількість пацієнтів з поліморфізмом даного гена,

Таблиця 2. Порівняння частоти даних зустрічальності генотипу алельного варіанта *SLCO1B1-5* (*c.521T>C*, rs4149056) серед пацієнтів з гіперліпідемією нашого дослідження з даними аналогічного дослідження, проведеного в Росії та Бразилії

Країна проведення	n	TT	χ^2	TC	χ^2	CC	χ^2
ПМЦ УК № 1, Одеса, Україна	127	70 (55,1%)	–	47 (37%)	–	10 (7,9%)	–
Ярославль, Росія	1071	665 (62%)	2,38 p>0,05	346 (32%)	1,139 p>0,05	60 (5,6%)	1,168 p>0,05
Бразилія	216	152 (70,4%)	8,149 p<0,01	59 (27,3%)	3,519 p>0,05	5 (2,3%)	6,086 p<0,05

Примітка. Дані наведених досліджень порівнювали лише з даними нашого дослідження.

що асоціюється з ризиком розвитку небажаних реакцій [17] (табл. 2).

Частота зустрічальності генотипу *c.521TT* у пацієнтів відділення БПМЦ УК № 1 55,1% є меншою у порівнянні з такою в Бразилії, де становить 70,4% ($p < 0,01$). Частота зустрічальності генотипу *c.521TC* 37% у нашому дослідженні статистично не відрізнялась від такої у Бразилії – 27,3% ($p > 0,05$). Поширеність генотипу *c.521CC* 7,9% у пацієнтів кардіологічного відділення БПМЦ УК № 1 з гіперліпідемією є більшою, ніж у Бразилії – 2,3% ($p < 0,05$) [17], табл. 2.

Усім хворим на підставі результатів фармакогенетичного тестування в залежності від виявленого генотипу *SLCO1B1* була призначена індивідуальна доза статину відповідно до алгоритму вибору дози згідно з даними клінічного та лабораторного обстеження (див. табл. 1) [18].

Відомо, що поширеність генотипу *c.521* є різною у різних етносів. Так, алелі *c.521C* достовірно корелювали з широтами північної півкулі; алелі *c.521C* частіше поширені в Європі і мають низьку поширеність в Африці та Азії [5, 6, 13, 15]. Поширеність генотипу *c.521TT* (70,4%) та *c.521CC* (2,3%) у бразильських пацієнтів з гіперліпідемією відрізня-

ється від такої у пацієнтів м. Одеси, де становить 55,1 та 7,9% відповідно.

Висновки

1. Виявлено, що у хворих з гіперліпідемією частота зустрічальності гетерозиготного (генотип *c.521TC*) і гомозиготного (генотип *c.521CC*) носійства алельного варіанта *SLCO1B1* складає 37 та 7,9% відповідно, що асоційовано з середнім і високим ризиком розвитку побічних реакцій на тлі статино-терапії.

2. Встановлено, що в порівнянні з дослідженням, проведеним у Бразилії, частота зустрічальності генотипу *c.521TT* (70,4%) та *c.521CC* (2,3%) у бразильських пацієнтів з гіперліпідемією відрізняється від частоти зустрічальності генотипу *c.521* у пацієнтів Одеси, у яких частота *c.521TT* дорівнює 55,1% та *c.521CC* – 7,9%.

3. Обґрунтовано, що фармакогенетичне тестування поліморфізму гена *SLCO1B1* є перспективним методом вибору щодо персоналізованого підходу в лікуванні дисліпідемій та визначення максимальних доз статинів, що дозволяє вчасно запобігти виникненню статин-індукованих побічних ефектів та покращити результати проведеної терапії.

Література

1. Бугаенко В.В. Статины в первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистого риска: новый взгляд на старую проблему / В.В. Бугаенко // Український кардіол. журнал. – 2014. – № 3. – С. 103–108.
2. Хохлов А.А. Аспекты безопасного применения статинов: межлекарственное взаимодействие, фармакогенетические вопросы / А.А. Хохлов, Д.А. Сычев, А.М. Сироткина // Universum: Медицина и Фармакология: электрон. научн. журнал. – 2016. – № 1–2 (24). – URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2950>.
3. Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel / M. Banach, M. Rizzo, P.P. Toth et al. // Arch. Med. Sci. – 2015. – № 11 (1). – P. 1–23.
4. The *SLCO1B1*:5 genetic variant is associated with statin-induced side effects / D. Voora, S.H. Shah, I. Spasojevic, S. Ali et al. // J. Am. Coll. Cardiol. – 2009. – № 54 (17). – P. 1609–1616.
5. Значение генетических факторов в прогнозировании побочных действий статинов / Р.Е. Казаков, В.А. Евтеев, О.В. Муслимова и др. // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 8. – С. 691–698.
6. Шувев Г.Н. Полиморфизм гена *SLCO1B1*, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями / Г.Н. Шувев, Д.А. Сычев, А.В. Грачев // Креативная кардиология. – 2015. – № 4. – С. 40–45.
7. Bays H. Statinsafety: an over view and assessment of the data / H. Bays // Am. J. Cardiol. – 2006. – № 97 (8A). – P. 6–26.
8. *SLCO1B1* Genetic variant associated with statin-induced myopathy: A proof-of concept study using the clinical practice research datalink / D.F. Carr, H. O'Meara, A.L. Jorgensen et al. // Clinical Pharmacology & Therapeutics. – 2013. – № 94 (6). – P. 695–70.
9. FDA expands advice on statin risks. <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCm293705.pdf>.

10. The role of vitamin D and SLCO1B1·5 gene polymorphism in statin-associated myalgias / R. Linde, L. Peng, M. Desai, D. Feldman // *Dermatoendocrinology*. – 2010. – № 2 (2). – P. 77–84.
11. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике / С.Б. Середенин. – Москва: МИА, 2004. – 303 с.
12. Guidance for industry clinical pharmacogenomics: premarket evaluation in early-phase clinical studies and recommendations for labeling. <http://www.fda.gov/downloads/gs/guidancecompliance-regulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>.
13. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African-Americans / R.G. Tirona, B.F. Leake, G. Merino et al. // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2001. – № 276 (38). – P. 35669–35675.
14. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study / E. Link, S. Parish, J. Armitage et al. // *New Engl. J. Med.* – 2008. – № 359 (8). – P. 789–799.
15. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом / А.М. Сироткина, А.Л. Хохлов, Е.А. Воронина и др. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2013. – № 12 (апрель). Специальный выпуск. – С. 22.
16. Клиническая фармакология: учебник для вузов / под ред. В.Г. Кукеса. – 4-е изд., перераб. и доп. – 2009. – 1056 с.
17. SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on silvastatin therapy in Southern Brazilians / V.A. Sortica, M. Fiegenbaum, L.O. Lima et al. // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2012. – № 50 (3). – P. 441.
18. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB / L. Becquemont, A. Alfirevic, U. Amstutz et al. // *Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. Pharmacogenomics*. – 2011. – № 12 (1). – P. 113–124.

References

1. Buhaienko V.V. (2014). Statiny v pervichnoi i vtorichnoi profilaktike serdechno-sosudistoho riska: novyi vzhliad na staruiu problemu [Statins in primary and secondary prevention of cardiovascular risk: a new look at the old problem]. *Ukrainskii kardiolog. zhurnal – Ukrainian cardiologist journal*. 3: 103–108. [in Russian].
2. Khokhlov A.A., Sychev D.A., Sirotkina A.M. (2016). Aspekty bezopasnogo primeneniia statinov: mezhlekarstvennoie vzaimodeistviie, farmakoheneticheskiie voprosy [Aspects of safe use of statins: inter-drug interactions, pharmacogenetic issues]. *Universum: Meditsina i farmakolohiia: electron. nauchn. zhurn. – Universum: Medicine and Pharmacology: electron. scientific. journal*. 1–2 (24). URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/2950>. [in Russian].
3. Banach M., Rizzo M., Toth P.P., Farnier M., Davidson M.H., Al-Rasadi K. et al. (2015). Statin intolerance – an attempt at a unified definition. Position paper from an International Lipid Expert Panel. *Arch. Med. Sci.* 11 (1): 1–23.
4. Voora D., Shah S.H., Spasojevic I., Ali S., Reed C.R., Salisbury B.A. et al. (2009). The SLCO1B1·5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 54 (17): 1609–1616.
5. Kazakov R.E., Yevteiev V.A., Muslimova O.V., Mazerkina I.A. (2016). Znacheniiie heneticheskikh faktorov v prohnozirovanii pobochnykh deistvii statinov [The importance of genetic factors in predicting the side effects of statins]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy – International Journal of Applied and Fundamental Research*. 8: 691–698. [in Russian].
6. Shuev H.N., Sychev D.A., Hrachev A.V. (2015). Polimorfizm hena SLCO1B1, assotsiirovannyi s razvitiem statin-indutsirovannoi miopatii, uroven vitamina D u rossiiskikh patsientov s hiperlipidemiiami [Polymorphism of the SLCO1B1 gene associated with the development of statin-induced myopathy, the level of vitamin D in Russian patients with hyperlipidemia]. *Kreativnaia kardiologhiia – Creative cardiology*. 4: 40–45. [in Russian].
7. Bays H. (2006). Statinsafety: an over view and assessment of the data. *Am. J. Cardiol.* 97 (8A): 6–26.
8. Carr D.F., O’Meara H., Jorgensen A.L., Campbell J., Hobbs M., McCann G. et al. (2013). SLCO1B1 Genetic variant associated with statin-induced myopathy: A proof-of concept study using the clinical practice research datalink. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 94 (6): 695–670.
9. FDA expands advice on statin risks <http://www.fda.gov/downloads/ForConsumers/ConsumerUpdates/UCm293705.pdf>.
10. Linde R., Peng L., Desai M., Feldman D. (2010). The role of vitamin D and SLCO1B1·5 gene polymorphism in statin-associated myalgias. *Dermatoendocrinology*. 2 (2): 77–84.

11. Seredenin S.B. (2004). *Lektsii po farmakohenetike [Lectures on pharmacogenetics]*. Moscow: MIA. 303 p. [in Russian].
12. Guidance for industry clinical pharmacogenomics: premarket evaluation in early-phase clinical studies and recommendations for labeling. Electronic resource: <http://www.fda.gov/downloads/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm337169.pdf>.
13. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. (2001). Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European and African-Americans. *The Journal of Biological Chemistry*. 276 (38): 35669–35675.
14. Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S., Matsuda F. et al. (2008). SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *New Engl. J. Med.* 359 (8): 789–799.
15. Sirotkina A.M., Khokhlov A.L., Voronina Ye.A., Mohutov M.S., Driazhenkova I.V., Tzariova I.N. et al. (2013). Rasprostranennost polimorfnoho markera hena SLCO1B1 u patsientov s dislipidemiiei i sistemnym aterosklerosom [Prevalence of the polymorphic marker of the gene in patients with dyslipidemia and systemic atherosclerosis]. *Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika – Cardiovascular therapy and prevention*. 12 (april). Spetsialnyi vypusk. 22. [in Russian].
16. Kukes B.H. (Eds.). (2009). *Klinicheskaiia farmakolohiia: uchebnyk dlia vuzov [Clinical pharmacology: a textbook for universities]*. (4 ed.). 1056 p. [In Russian].
17. Sortica V.A., Fiegenbaum M., Lima L.O., Van der Sand C.R., Van der Sand L.C., Ferreira M.E. et al. (2012). SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on silvastatin therapy in Southern Brazilians. *Clin. Chem. Lab. Med.* 50 (3): 441.
18. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz-Aigrain E., Laurent-Puig P. et al. (2011). Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB. Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 12 (1): 113–124.

Е.А. Мазниченко, Е.А. Якименко

ОПЫТ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНА *SLCO1B1* У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРЛИПИДЕМИЕЙ

Изучали распространённость полиморфизма гена *SLCO1B1* у пациентов кардиологического отделения МПМЦ УК № 1. Было выявлено 70 (55,1%) носителей «дикого» типа *c.521TT*, 47 (37%), носителей генотипа *c.521TC* и 10 (7,9%) пациентов с гомозиготным (*c.521CC*) носительством аллельного варианта *SLCO1B1*. Разработан алгоритм для индивидуального подбора максимальной дозы статина и рекомендован к практическому применению экспертами Европейского научного фонда.

Ключевые слова: фармакогенетическое тестирование, гиперлипидемия, полиморфизм гена *SLCO1B1*.

Ye.O. Maznichenko, O.O. Yakimenko

EXPERIENCE IN DETERMINING POLYMORPHISM OF THE *SLCO1B1* GENE IN PATIENTS WITH HYPERLIPIDEMIA

It was studied the prevalence of polymorphism of the *SLCO1B1* gene in patients multiprofile medical center of University clinic № 1. As a result of the study, there were identified 70 (55.1%) carriers of the «wild» type *c.521TT*, 47 (37%) genotype *c.521TC* and 10 (7.9%) patients with homozygous (*c.521CC*) carriage of the allelic variant of *SLCO1B1*. An algorithm has been developed for individual selection of the maximum dose of statin and recommended for practical use by experts of the European Science Foundation.

Keywords: pharmacogenetic testing, hyperlipidemia, polymorphism of the *SLCO1B1* gene.

Надійшла до редакції 14.03.18

Контактна інформація

Мазніченко Єгор Олександрович – магістр загальної практики – сімейної медицини, аспірант кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету.

Адреса: Україна, 65023, м. Одеса, вул. Пастера, 9.

Тел.: +380979411829.

E-mail: iegormaznichenko@gmail.com.

Якименко Олена Олександрівна – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб та терапії Одеського національного медичного університету.