



**ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ НА СТАТИНЫ В
РЕСПУБЛИКАНСКОМ МЕДИКО-ГЕНЕТИЧЕСКОМ ЦЕНТРЕ РЕСПУБЛИКИ БАШКОРТОСТАН**

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

¹ГБУЗ Республиканский медико-генетический центр
Россия, Республика Башкортостан, 450076, г. Уфа, ул. Гафури, 74
²ФГБОУ ВО Башкирский государственный медицинский университет МЗ
Россия, Республика Башкортостан, 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3
*Email: aliya.akhmetgaleeva@mail.ru

Резюме

Статины – это группа гиполипидемических препаратов, используемых для лечения гиперхолестеринемии. 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. Частота встречаемости развития миалгий и миопатий при применении статинов составляет от 2–3 % до 10–25 %. Вариабельность фармакологического ответа зависит от полиморфных вариантов генов, продукты которых ответственны за фармакокинетические и фармакодинамические процессы. В Республиканском медико-генетическом центре было проведено ДНК-тестирование пациентов, использующих статины или планирующих их прием на определение полиморфного варианта *SLCO1B1**5 (с.521Т>С, rs4149056) гена *SLCO1B1*. Были исследованы образцы ДНК 42 пациентов, в возрасте 6-73 лет, использующих статины или планирующих их прием. В результате ДНК-тестирования гомозиготный по «дикому» аллелю Т вариант гена *SLCO1B1* выявлен у 28 (66,66%) обратившихся лиц. При генотипе ТТ у пациента низкий риск развития поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры, при этом следует не превышать предельно допустимую дозировку препаратов. Гетерозиготный генотип ТС гена *SLCO1B1*, способствующий выработке белка со сниженной активностью и повышению содержания статинов в крови, обнаружен у 9 (21,43%) пациентов. При гетерозиготном носительстве (ТС) можно сделать заключение о наличии высокого риска развития поражения печени и поперечно-полосатой мускулатуры при стандартном дозировании статинов. Предельно допустимую дозу препаратов снижают. Гомозиготный вариант гена *SLCO1B1* (генотип СС), приводящий к значительному повышению уровня статинов в крови, отмечался у 4 (9,52%) человек. У носителей генотипа СС риск развития миопатий достигает 60%, поэтому и доза статинов, должна быть минимальной. Результаты исследования говорят о необходимости использования фармакологического ДНК тестирования в клинической практике.

Ключевые слова: Фармакогенетика; ДНК-тестирование; статины

Цитирование: Ахметгалева А.Ф., Султанова Р.И., Ахметова В.Л., Зайцева О.Е., Миннихметов И.Р., Хусаинова Р.И. Применение фармакогенетического тестирования на статины в Республиканском медико-генетическом центре Республики Башкортостан // Биомика. 2020. Т.12(4). С. 464-468. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-39

© Авторы

**THE USE OF PHARMACOGENETIC TESTING FOR STATINS IN THE REPUBLICAN
MEDICAL GENETIC CENTER OF THE REPUBLIC OF BASHKORTOSTAN**

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

¹ Republican Medical Genetic Center 74 Gafuri street, 450076, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

² Bashkir State Medical University 3 Lenina street, 450008, Ufa, Republic of Bashkortostan, Russia

* Email: aliya.akhmetgaleeva@mail.ru

Resume

Statins are a group of hypolipidemic drugs used to treat hypercholesterolemia. However undesirable drug reactions, such as an asymptomatic increase in transaminase activity; stomach ache; myalgia and myopathy, rhabdomyolysis is possible because of statins. The incidence of the development of myalgias and myopathies ranges from 2-3% to 10-25%. The variability of the pharmacological response depends on the polymorphic gene variants, the products of which are responsible for pharmacokinetic and pharmacodynamic processes. DNA testing of patients using statins was carried out at the Republican Medical Genetic Center. It was determined the polymorphic variant *SLCO1B1* * 5 (rs4149056). DNA samples were examined from 42 patients, aged 6-73 years. As a result of DNA testing, a homozygous variant of the *SLCO1B1* gene, the “wild” TT genotype, was detected in 28 (66.66%) patients. These patients have a low risk of liver and striated muscles damages. The maximum permissible dosage of drugs should not be exceeded. The heterozygous TC genotype of the *SLCO1B1* gene, which promotes the production of a protein with reduced activity was found in 9 (21.43%) patients. It can be concluded that standard dosage of statins cause developing liver and striated muscle damage. The maximum permissible dose of drugs is reduced. A homozygous variant of the *SLCO1B1* gene (genotype CC), was observed in 4 (9.52%) people. In this case the risk of developing myopathies reaches 60%, therefore, the dose of statins should be minimal. The results of the study indicate the need to use pharmacological DNA testing in clinical practice.

Key words: Pharmacogenetics, DNA testing, statins

Citation: Akhmetgaleeva A.F., Sultanova R.I., Akhmetova V.L., Zaitseva O.E., Minniakhmetov I.R., Khusainova R.I. The use of pharmacogenetic testing for statins in the Republican Medical Genetic Center of the Republic of Bashkortostan. *Biomics*. V.12(4). P. 464-468. DOI: 10.31301/2221-6197.bmcs.2020-39 (In Russian)

© The Authors

Введение

Статины – это группа гиполипидемических лекарственных средств, используемых для лечения гиперхолестеринемии, т. е. устойчиво повышенного уровня холестерина в крови, который не поддается немедикаментозной коррекции. Данные препараты 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 безопасности 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 (c.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.521Т>С (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 по «дикому» аллелю *T* вариант гена *SLCO1B1* 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 измерение активности вышеуказанных ферментов рекомендуется проводить чаще – 1 раз в 2 месяца. Гомозиготный по аллелю *C* вариант гена *SLCO1B1*, ассоциирующийся со значительным повышением 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.

Несмотря на небольшое количество пациентов, протестированных в РМГЦ в первый год после внедрения теста, полученные результаты сопоставимы с таковыми в общероссийской популяции: генотип *TT* выявлен у 61% человек, *TC* – 32,5%, *CC* – 6,5% [12]. Частота встречаемости аллели *C* полиморфного локуса *rs4149056* (19%) близка к ее частоте в европейской популяции (14 - 23%) нежели в азиатской (менее 10%) [13]. При этом возрастных особенностей в частоте распределения генотипов *rs4149056* гена *SLCO1B1* среди обратившихся пациентов выявлено не было. В дальнейшем исследования будут продолжены, выборка - расширена.

Таким образом, перед применением статинов необходимо проведения ДНК-тестирования полиморфного варианта с.521Т>С (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. 323–326.
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
 12. Сычев ДА, Шуев ГН, Прокофьев АБ. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCO1B1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013. Т9, №6. С. 698–700.
 13. Pasanen M.K1, Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1 // *Pharmacogenomics*. 2008; V 9, №1. P. 19–33

References

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. 323–326.
2. Rossijskie rekomendacii RKO, NOA, RosOKR. VI peresmotr. Diagnostika i korekcija narushenij lipidnogo obmena s cel'ju profilaktiki i lechenija ateroskleroza. Moskva. 2017. RCS, NSA, RSCR Guidelines. VI revision. Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders in order to prevent and treat atherosclerosis // Moscow. 2017 [Diagnosis and correction of lipid metabolism disorders for the prevention and treatment of atherosclerosis - Guidelines. VI revision] (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. Kazakov R.E., Evteev V.A., Muslimova O.V., Mazerkina I.A., Demchenkova E.Ju. Znachenie genicheskikh faktorov v prognozirovanii pobochnogo dejstvija statinov. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnyh i*

fundamental'nyh issledovanij. 2016. № 8. P. 691-698. [The significance of genetic factors in predicting the side effects of statins] (In Russian)

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

12. Sychev DA, Shuev GN, Prokofiev AB. Applied aspects of SLCO1B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2013. V9, №6. P.698–700 doi: 10.20996/1819-6446-2013-9-6-698-700 (In Russian)

13. Pasanen M.K1, Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics*. 2008. V.9(1). P. 19–33.