

ФАРМАКОГЕНЕТИКА

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.153.915:616.74-009.51

DOI: 10.15275/kreatkard.2015.04.05

Полиморфизм гена *SLCO1B1*, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями

Г.Н. Шуев¹, Д.А. Сычев², А.В. Грачев³

¹ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России; ул. Трубецкая, 8, стр. 2, Москва, 119991, Российская Федерация;

²ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последиplomного образования» Минздрава России; ул. Баррикадная, 2/1, Москва, 125993, Российская Федерация;

³Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-Клиника»; ул. Приорова, 36, Москва, 125130, Российская Федерация

Шуев Григорий Николаевич, врач-интерн; e-mail: shuevgrigorii@gmail.com;

Сычев Дмитрий Алексеевич, доктор мед. наук, профессор, заведующий кафедрой, клинический фармаколог;

Грачев Андрей Владимирович, доктор мед. наук, профессор

Статины – наиболее часто назначаемая группа гиполлипидемических препаратов для лечения гиперлипидемий, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых осложнений. В последнее время внимание исследователей привлекает статин-индуцированная миопатия. Чаше всего эти неблагоприятные побочные реакции связывают с полиморфизмами гена *SLCO1B1*. Цель исследования – изучение распространенности аллелей и генотипов аллельному варианту *SLCO1B1*5*.

Материал и методы. В исследование включили 1071 пациента, страдающих гиперлипидемиями, все больные были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (*c.521T>C*, *rs4149056*). Затем сравнили наши данные с другими, полученными в России, Бразилии и Китае. У 39 пациентов, принимающих статины в течение 3 месяцев и более, определялся уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Результаты. Генотип *TT* по аллельному варианту *SLCO1B1*5* имели 665 человек (62%), 346 (32%) – генотип *TC* и 60 (6%) – генотип *CC*. В сравнении с зарубежными данными, аллель *C*, которая обуславливает повышенный риск развития статин-индуцированной миопатии, в российской популяции встречается достоверно чаще. У «носителей» и «не носителей» аллели *C* статистически значимых различий в уровнях 25(OH)D обнаружено не было: $38,3 \pm 13,4$ vs $40,3 \pm 10,8$ нмоль/л, $p=0,299$.

Заключение. Фармакогенетическое тестирование (генотипирование по *SLCO1B1*5*) может быть перспективным для использования у российских пациентов с гиперлипидемиями для персонализированного выбора максимальной дозы статинов. Необходимо больше данных для оценки взаимосвязи между носительством аллели *C* и уровнем 25(OH)D.

Ключевые слова: фармакогенетика, *SLCO1B1*, статины, миопатия, витамин D.

Gene polymorphism of *SLCO1B1*, associated with the development of statin-induced myopathy, levels of vitamin d in russian patients with hyperlipidemia

G.N. Shuev¹, D.A. Sychev², A.V. Grachev³

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation; ul. Trubetskaya, 8, str. 2, Moscow, 119991, Russian Federation;

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education; ul. Barrikadnaya, 2/1, Moscow, 125993, Russian Federation;

³ Multidisciplinary Medical Holding «СМ-Clinic»; ul. Priorova, 36, Moscow, 125130, Russian Federation

Shuev Grigoriy Nikolaevich, resident; e-mail: shuevgrigorii@gmail.com;

Sychev Dmitriy Alekseevich, MD, DM, Professor, Head of Department, Doctor-Clinical Pharmacology;

Grachev Andrey Vladimirovich, MD, DM, Professor

Statins are the most commonly prescribed medicines for treatment of hypercholesterolemia. At the same time up to 25% patients cannot tolerate or discontinue statin therapy due to statin-induced side effects. In majority of cases side-effects are attributed to *SLCO1B1* gene mutation. Our research was focused on the frequency of the *SLCO1B1**5 genetic variant in the Russian population.

Material and methods. 1071 patients with hyperlipidemia were included into the study. Genotypes of *SLCO1B1**5 (*c.521T>C*, *rs4149056*) were determined with polymerase chain reaction (PCR) amplification. Our data was compared to admissible data from Brazil and China. We determined the level of 25(OH)D in the blood plasma by high performance liquid chromatography in 39 patients receiving statins for 3 months or more.

Results. 665 (62%) patients had *TT* genotype of allelic variant *SLCO1B1**5, 346 (32%) participants had *TC*, *CC* variant was found in 60 patients (6%). As compared with data from Brazil and China, allele *C* frequency which causes an increased risk of statin-induced myopathy was found significantly more often in the Russian population. The «carrier» and «not carrier» *C* allele statistically significant differences in the levels of 25(OH)D was not found: 32.3 ± 13.4 vs 40.3 ± 10.8 nmol/l, $p=0.299$.

Conclusion. Pharmacogenetic testing (genotyping *SLCO1B1**5) can be used in Russian patients with hyperlipidemia for calculations of maximal tolerated dose in accordance with the recommendations of ESF experts. More data are needed to assess the relationship between carriage of *C* allele and the level of 25(OH)D.

Key words: pharmacogenetics, *SLCO1B1*, statins, myopathy, vitamin D.

Уже более 20 лет статины демонстрируют высокую эффективность у больных с гиперлипидемией, снижая риск инфарктов миокарда, инсультов и других сердечно-сосудистых осложнений, и сегодня эти препараты чаще других назначают пациентам с гиперлипидемией [1]. Но статины могут вызывать неблагоприятные побочные реакции, обычно проявляющиеся миотоксичностью, которая выражается повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) (миозит), возможно развитие рабдомиолиза. Однако часто миотоксичность проявляется миалгией без повышения уровня КФК [2]. В настоящее время развитие статин-индуцированных неблагоприятных побочных реакций все чаще связывают с особенностями «работы» переносчика органических анионов, кодирующегося геном *SLCO1B1* и осуществляющего «захват» статинов гепатоцитами из портальной системы. По данным недавно опубликованного крупного обзора, из всех генетических факторов статин-индуцированная миопатия связана в большей степени именно с полиморфизмами гена *SLCO1B1* [3]. Y. Nishizato et al. и R.G. Tirona et al. описали 18 аллельных вариантов этого гена, наиболее распространенными из ко-

торых в различных популяциях являются *c.388A>G*, *c.463C>A*, и *c.521 T>C* [4, 5]. Известно, что носительство хотя бы одной аллели *C* по аллельному варианту *SLCO1B1**5 (*T521C*) повышает риск развития миопатий на фоне применения статинов в несколько раз [6–8]. При применении высоких доз статинов у носителей аллели *521C* в сочетании с приемом симвастатина выявляли существенное повышение риска миопатий, который особенно возрастает у носителей генотипа *CC*, достигая 60%. [9]. Некоторые авторы отмечают развитие статин-индуцированных побочных реакций при приеме других препаратов, например, аторвастатина в дозе более 20 мг [10]. В связи с этим разработана схема выбора максимальной дозы статинов в процессе титрования, в зависимости от генотипа по *SLCO1B1**5 (табл. 1) [11]. С учетом возможных межэтнических различий в частотах генотипов актуальным остается изучение распространенности генотипов по *SLCO1B1**5 среди российских пациентов, страдающих гиперлипидемией, для прогнозирования у них неблагоприятных побочных реакций при применении статинов в зависимости от генетических особенностей пациентов.

Таблица 1

**Алгоритм выбора дозы статинов
в зависимости от варианта гена
SLCO1B1*5 (с.521T>C, rs4149056)**

Вариант гена SLCO1B1*5	Доза статинов, мг/сут			
	Симва- статин	Аторва- статин	Права- статин	Розува- статин
C.521TT	80	80	80	40
C.521TC	40	40	40	20
C.521CC	20	20	40	20

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 [7]. Остается невыясненной взаимосвязь этих двух биомаркеров у пациентов с гиперлипидемиями, которым показано применение статинов.

Материал и методы

В исследование был включен 1071 пациент в возрасте 57 ± 11 лет, в том числе 448 (42%) мужчин и 623 (58%) женщин с гиперлипидемиями IIa и IIb по Фредриксону, которым планировалась терапия статинами. Все пациенты были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (с.521T>C, rs4149056) методом Real-Time PCR с помощью набора Научно-производственной фирмы «Литех», после предварительного выделения ДНК из лейкоцитов крови с использованием наборов того же производителя. Затем мы сравнили наши результаты по распространенности генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (с.521T>C, rs4149056) с несколькими аналогичными работами других авторов, в которых описаны пациенты, страдающие гиперхолестеринемией. Статистические данные обрабатывались с использованием хи-квадрат (χ^2) по Харди–Вайнбергу с помощью программы INSTAT.

В рамках пилотного исследования 39 пациентам (возраст 58 ± 12 лет, 13 мужчин и 26 женщин, с гиперлипидемиями IIa и IIb ти-

пов по Фредриксону, которые принимали не менее 3 месяцев препараты аторвастатина различных производителей в дозе 10 мг/сут), определялся уровень 25(OH)D в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Полученные значения 25(OH)D в подгруппах пациентов, в зависимости от выявленных генотипов, не имели нормального распределения (по результатам теста Колмогорова–Смирнова), поэтому статистическую значимость различий оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Для сравнения распределения 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 1071 пациента 665 (62%) человек имели генотип *TT*, 346 (32%) – генотип *TC* и 60 (6%) – генотип *CC*. Частота аллели *521T* составляла 0,78, аллели *521C* – 0,22. Статистически значимых отклонений распределения генотипов от закона Харди–Вайнберга не наблюдалось ($\chi^2=3,1$, $p=0,21$). При выявлении генотипа *TT* генетически детерминированный риск развития миопатии расценивался как низкий, *TC* – как средний и *CC* – как высокий. При этом применялась схема выбора максимальной дозы статинов в процессе титрования, в зависимости от генотипа по *SLCO1B1*5*, на основании уже имеющихся рекомендаций таблицы 1 [11]. Результаты сравнения данных некоторых исследований с данными нашего исследования представлены в таблице 2.

По результатам пилотного исследования, у «носителей» и «не носителей» аллели *C* статистически значимых различий в уровнях 25(OH)D обнаружено не было: $32,3 \pm 13,4$ против $40,3 \pm 10,8$ нмоль/л, соответственно, $p=0,299$. Из 14 пациентов-«носителей» аллели *C*, низкий уровень

Таблица 2

Сравнение данных о распространенности гена *SLCO1B15 (с.521T>C, rs4149056) среди пациентов с гиперлипидемией, полученных в России, Бразилии и Китае**

Страна проведения	n	Группа инвазивного лечения			Хи квадрат (χ ²)	P	Т аллель	С аллель	Хи квадрат (χ ²)	p	OR
		ТТ	ТС	СС							
Наше исследование (Москва, Россия)	1071	665	346	60	–	–	1676	466	–	–	–
Ярославль, Россия [12]	308	208	89	11	3,9	0,144	505	111	3,8	0,0508	0,76 95% (0,63–0,99)
Бразилия [14]	216	152	59	5	7,2	0,027	363	69	6,95	0,0084	0,68 95% (0,52–0,90)
Китай [15]	272	205	62	5	18,7	<0,0001	472	72	19	<0,0001	0,55 95% (0,42–0,72)
Китай [16]	363	256	95	12	9,2	0,01	607	119	9,3	0,002	0,71 95% (0,56–0,88)
Китай [17]	140	111	27	2	16,7	0,0002	249	31	16,7	<0,0001	0,45 95% (0,30–0,66)

Примечание. Данные всех приведенных исследований сравнивали с данными только нашего исследования.

25(ОН)D (менее 30 нмоль/л) был обнаружен у 4 пациентов; из 25 пациентов «не носителей» аллели *C*, низкий уровень 25(ОН)D (менее 30 нмоль/л) был обнаружен у 6 пациентов. Хотя низкий уровень 25(ОН)D несколько чаще отличался у «носителей» аллели *C* по сравнению с «не носителями» аллели *C* (28,6% против 24%), статистически значимых различий выявлено не было ($p=1$). Ни у одного пациента клинических проявлений миопатии не наблюдалось.

Обсуждение

Полученные результаты генотипирования по аллельному варианту гена *SLCO1B1**5 ($n=1071$; генотип *ТТ* имели 62% пациентов, генотип *ТС* – 32% и генотип *СС* – 6%; аллель *T* – 0,78, аллель *C* – 0,22) соответствуют данным, полученным в Ярославле (пациенты с гиперлипидемиями, $n=308$; генотип *ТТ* выявлен у 67,5% пациентов, *ТС* – у 28,9% и *СС* – у 3,6%; частота аллеля *T* – 0,82, аллеля *C* – 0,18) [12]. Статистически значимых различий по распространенности генотипов и аллелей в нашем исследовании и исследовании,

проведенном в Ярославле, нет (табл. 2). Наблюдения указывают на широкую распространенность аллели *C* гена *SLCO1B1* у пациентов с гиперлипидемиями в России, что говорит о высоком риске развития миопатий у российских пациентов.

Интересно, что у разных этносов распространенность с.521T>C различна. Низкая частота наблюдалась в Океании (Центральная и Юго-Западная части Тихого океана) и к югу от Сахары (Африка), а высокая частота – у коренного населения Америки и в Европе. Известно также, что частота аллели с.521C достоверно коррелировала с широтами северного полушария. Аллель *521C* часто встречается в Европе (14–23%) и имеет низкую распространенность у африканцев и азиатов (менее чем 10%) [13].

Так, в бразильском исследовании у 216 пациентов с гиперхолестеринемией частота аллели *C* была 0,16, что достоверно ниже, чем в нашем исследовании (табл. 2). В данном исследовании носительство аллели *521C* не повлияло на терапию симвастатином в дозе 20 мг в течение 6 месяцев [14].

В исследованиях, проведенных в Китае [15–17], у пациентов с гиперхолестерине-

мией частота аллели *C* составляла от 0,11 до 0,16, что также достоверно ниже, чем в нашем исследовании (табл. 2).

В рамках пилотного исследования мы обнаружили лишь тенденцию к тому, что у «носителей» аллели *C* отмечается одновременно более низкий уровень 25(ОН)D на фоне применения аторвастатина, однако статистически значимых различий отмечено не было. Полученный отрицательный результат может быть связан с небольшой величиной выборки с одной стороны. Можно предположить, что данные биомаркеры будут взаимно дополнять друг друга для прогнозирования миопатии при применении статинов, а также персонализации фармакотерапии пациентов с гиперлипидемиями.

Заключение

В настоящее время определение генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1*5* уже рекомендовано для практического использования экспертами Европейского научного фонда (ESF) [11]. При этом данный фармакогенетический тест показан для профилактики развития миопатий (в том числе и рабдомиолиза) у пациентов с гиперлипидемиями, которым планируют применение статинов и персонализированный выбор максимальной дозы статинов. Полученные нами результаты показывают, что у российских пациентов с гиперлипидемиями часто встречаются генотипы *TC* и *CC* по аллельному варианту *SLCO1B1*5*, ассоциированные со средним и высоким риском развития миопатий при применении статинов в высоких дозах, соответственно. И аллель *C* встречается достоверно чаще у российских пациентов, чем у пациентов Бразилии или Китая. С этих позиций очевидно, что фармакогенетическое тестирование (генотипирование по *SLCO1B1*5*) может использоваться у российских пациентов с гиперлипидемиями для персонализированного выбора максимальной дозы статинов, в соответствии с рекомендациями экспертов ESF [11].

Эти рекомендации могут быть включены в компьютерную программу по клинической интерпретации результатов фармакогенетического тестирования (например, систему поддержки принятия решений) [18], разработанную в США, наряду с валидизированными алгоритмами персонализации выбора других лекарственных средств, применение которых с учетом результатов фармакогенетического тестирования регламентировано экспертами ESF [11], Консорциумом по внедрению фармакогеномики в клиническую практику (CPIC, США) [19], Королевской голландской ассоциацией фармацевтов [20].

Конфликт интересов

Конфликт интересов не заявляется.

Литература/References

1. Baigent C., Keech A., Kearney P.M., Blackwell L., Buck G., Pollicino C. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet*. 2005; 366 (9493): 1267–78.
2. Bays H. Statin safety: an overview and assessment of the data-2005. *Am. J. Cardiol*. 2006; 97 (8A): 6C–26C.
3. Canestaro W.J., Austin M.A., Thummel K.E. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genet Med*. 2014.
4. Nishizato Y., Ieiri I., Suzuki H., Kimura M., Kawabata K., Hirota T. et al. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2003; 73 (6): 554–65.
5. Tirona R.G., Leake B.F., Merino G., Kim R.B. Polymorphisms in OATP-C: identification of multiple allelic variants associated with altered transport activity among European- and African-Americans. *J. Biol. Chem*. 2001; 276 (38): 35669–75.
6. Carr D.F., O'Meara H., Jorgensen A.L., Campbell J., Hobbs M., McCann G. et al. SLCO1B1 Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2013; 94 (6): 695–701.
7. Linde R., Peng L., Desai M., Feldman D. The role of vitamin D and SLCO1B1*5 gene polymorphism in statin-associated myalgias. *Dermatoendocrinology*. 2010; 2 (2): 77–84.
8. Voora D., Shah S.H., Spasojevic I., Ali S., Reed C.R., Salisbury B.A. et al. The SLCO1B1*5 genetic vari-

- ant is associated with statin-induced side effects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009; 54 (17): 1609–16.
9. SEARCH Collaborative Group, Link E., Parish S., Armitage J., Bowman L., Heath S. et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *New Engl. J. Med.* 2008; 359 (8): 789–99.
 10. De Keyser C.E., Peters B.J., Becker M.L., Visser L.E., Uitterlinden A.G., Klungel O.H. et al. The SLCO1B1 c.521T>C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study. *Pharmacogenet Genomics.* 2014; 24 (1): 43–51.
 11. Becquemont L., Alfirevic A., Amstutz U., Brauch H., Jacqz-Aigrain E., Laurent-Puig P. et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2011; 12 (1): 113–24.
 12. Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Воронина Е.А., Могутов М.С., Дряженкова И.В., Царева И.Н. и др. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с дислипидемией и системным атеросклерозом. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2013; 22 / Sirotkina A.M., Hohlov A.L., Voronina E.A., Mogutov M.S., Drjazhenkova I.V., Careva I.N. et al. Prevalence of polymorphic marker gene SLCO1B1 in patients with dyslipidemia and systemic atherosclerosis. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2013; 22 (in Russian).
 13. Pasanen M.K1, Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics.* 2008; 9 (1): 19–33.
 14. Sortica V.A., Fiegenbaum M., Lima L.O., Van der Sand C.R., Van der Sand L.C., Ferreira M.E. et al. SLCO1B1 gene variability influences lipid-lowering efficacy on simvastatin therapy in Southern Brazilians. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2012; 50 (3): 441–8.
 15. Lee H.K., Hu M., Lui S.Sh., Ho C.S., Wong C.K., Tomlinson B. Effects of polymorphisms in ABCG2, SLCO1B1, SLC10A1 and CYP2C9/19 on plasma concentrations of rosuvastatin and lipid response in Chinese patients. *Pharmacogenomics.* 2013; 14 (11): 1283–94.
 16. Lee H.K., Hu M., Lui S.Sh., Ho C.S., Wong C.K., Tomlinson B. Lack of association between SLCO1B1 polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69 (6): 1269–74.
 17. Yang G.P., Yuan H., Tang B., Zhang W., Wang L.S., Huang Z.J. et al. Lack of effect of genetic polymorphisms of SLCO1B1 on the lipid-lowering response to pitavastatin in Chinese patients. *Acta Pharmacol. Sin.* 2010; 31 (3): 382–6.
 18. Ullman-Cullere M.H., Mathew J.P. Emerging landscape of genomics in the Electronic Health Record for personalized medicine. *Human Mutation. Variation, Informatics and Disease.* 2011; 32 (5): 512–6.
 19. Swen J.J., Nijenhuis M., de Boer A., Grandia L., Maitland-van der Zee A.H., Mulder H. et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (5): 662–73.
 20. Relling M.V., Klein T.E. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2011; 89 (3): 464–7.

Поступила 12.10.2015