

# Особенности комплексного фармакогенетического подхода к терапии розувастатином у пациентов с ИБС

Кононов С. И., Полоников А. В., Маль Г. С.

ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск

**Ключевые слова:** фармакогенетическое исследование; розувастатин; ишемическая болезнь сердца

**Для цитирования:**

Кононов С.И., Полоников А.В., Маль Г.С. Особенности комплексного фармакогенетического подхода к терапии розувастатином у пациентов с ИБС // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 2. – С. 19–20. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10050

## Введение

Во всём мире сердечно-сосудистые заболевания лидируют среди причин смертности населения, только в Европе унося жизни более четырёх миллионов человек ежегодно. Среди многообразия заболеваний, входящих в данную группу, существенное место отводится ишемической болезни сердца (ИБС), базисным направлением лечения которой является липид-снижающая терапия. Её представитель — розувастатин превосходит статины предшествующих поколений по силе гиполипидемического эффекта, а также способен снижать толщину комплекса интима-медиа (ТИМ) общих сонных артерий (ОСА) у пациентов с дислипидемией [2]. Примечательной особенностью атеросклеротического процесса у пациентов с ИБС является наличие прямой корреляционной взаимосвязи между тяжестью и протяжённостью атеросклеротического поражения коронарных артерий и утолщением комплекса интима-медиа сонных артерий [3]. Несмотря на обилие положительных качеств розувастатина, ответ на лечение строго индивидуален и включает пациентов, не отвечающих на терапию достижением рекомендованных уровней липидов. Причиной различий в эффективности препарата являются генетически-детерминированные особенности как липидного обмена, так и фармакокинетики препарата, что обосновывает применение фармакогенетического подхода к терапии розувастатином. Мировые исследования в области фармакогенетики розувастатина оценивали наличие генетических детерминант гиполипидемического действия препарата [1], однако комплексных исследований, нацеленных на одновременную оценку широкого спектра генетических маркеров, липидов плазмы крови и толщины комплекса интима-медиа в динамике, риска развития ИБС и эффективности гиполипидемической терапии розувастатином, ранее не проводилось.

## Цель

Провести комплексный фармакогенетический анализ эффективности гиполипидемической терапии розувастатином у больных ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов (ФК) в зависимости от носительства полиморфных вариантов генов, регулирующих липидный обмен и генов мембранных транспортёров.

## Материалы и методы

В фармакогенетическое исследование включалось 117 пациентов, страдающих ИБС, стабильной стенокардией напряжения II–III ФК, с наличием дислипидемии (уровень общего холестерина (ОХС) более 4,0 ммоль/л, холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП) более 1,8 ммоль/л). Мужчины составляли 73 % выборки, средний возраст пациентов  $61,0 \pm 7,25$  лет. Для оценки ассоциаций отобранных полиморфных вариантов генов с риском развития ИБС были использованы образцы ДНК, взятые от 991 пациента, страдавшего ишемической болезнью сердца и от 709 относительно здоровых добровольцев (общая численность выборки — 1 700 человек), сопоставимых по полу и возрасту. Фармакогенетическое исследование проводилось по следующему дизайну. Пациентам назначался розувастатин в начальной дозе 5 мг в сутки с целью достижения рекомендованных уровней ОХС и ХС ЛНП, согласно Национальным рекомендациям по диагностике и коррекции нарушений липидного обмена V пересмотра (ОХС менее 4,0 ммоль/л, ХС ЛНП менее 1,8 ммоль/л). Контроль уровней липидов плазмы крови производился 1 раз в 4 недели. При отсутствии достижения целевых уровней, доза препарата повышалась последовательно до 10, 20 и 40 мг в сутки. Липидный спектр контролировался каждые 4 недели до момента достижения целевых уровней, затем через 6 и 12 мес. от начала

исследования, использовался автоматический анализатор «Vitalab Flexor E» (Нидерланды), концентрация ХС ЛНП рассчитывалась по формуле Фридвальда. Определение ТИМ ОСА проводилось в начале исследования, а также по прошествии 6 и 12 мес. стандартным методом: в В-режиме, линейным датчиком ультравысокого разрешения в продольном сечении по задней стенке общей сонной артерии в её дистальной трети на 1–1,5 см проксимальнее бифуркации. Изученные полиморфные варианты генов-регуляторов липидного обмена включали в себя: rs11672123 и rs6511720 гена *LDLR*, rs6924995 и rs3757354 гена *MYLIP (IDOL)*, мембранных транспортёров: rs2199936 и rs1481012 гена *ABCG2*. Выделение ДНК осуществлялось стандартным двухэтапным методом фенольно-хлороформной экстракции и преципитации этанолом. Генотипирование проводилось по технологии iPLEX мультиплексным генотипированием на генетическом анализаторе MassARRAY 4 (Agena Bioscience, США). Статистическая значимость изменения липидных показателей и ТИМ оценивалась согласно парному критерию Вилкоксона. Для установления ассоциаций полиморфных вариантов генов с показателями липидного обмена, ТИМ, динамикой их изменений был использован метод линейного регрессионного анализа трансформированных переменных с поправкой на пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ), дозу розувастатина. Ассоциации генотипов с риском развития ИБС, инфарктом миокарда, атеросклеротическим поражением сонных артерий оценивались методом логистического регрессионного анализа с поправкой на пол, возраст, ИМТ. Регрессионный анализ проводился с помощью статистического пакета SNPStats.

### Результаты

По итогам 1, 6, 12 мес. наблюдения снижение уровней ОХС, ХС ЛНП, триглицеридов было статистически значимым ( $p < 0,0001$  для всех параметров на всех указанных контрольных точках). Зарегистрировано достоверное снижение показателя средней ТИМ уже по итогам 6 мес. терапии ( $p < 0,05$ ). Данная положительная динамика сохранялась к 12 месяцам терапии ( $p < 0,0001$ ). Ассоциации с риском развития ИБС были установлены в отношении трёх исследованных вариантов генов-регуляторов липидного обмена: rs6511720 гена *LDLR* ( $p < 0,0001$ ), обоих вариантов гена *MYLIP* ( $p < 0,05$  для rs6924995,  $p < 0,001$  для rs3757354) и обоих SNP в гене мембранного транспортёра *ABCG2* ( $p < 0,05$  для rs2199936,  $p < 0,005$  для rs1481012). SNP rs11672123 продемонстрировал ассоциацию как с перенесённым инфарктом миокарда, так и с наличием атеросклеротических бляшек в сонных артериях у пациентов с ИБС (в обоих случаях  $p < 0,05$ ). Все исследованные полиморфизмы были ассоциированы с изменением уровня ОХС при лечении розувастатином ( $p < 0,05$  для rs11672123,  $p < 0,05$  для остальных вариантов). Ассоциацию с динамикой ХС ЛНП продемонстрировали варианты rs11672123, rs6511720 и rs6924995 ( $p < 0,05$  для всех вариантов). При анализе ассоциаций исследованных полиморфизмов с динамикой ТИМ ОСА, таковые были характерны для rs6511720 в гене *LDLR* ( $p < 0,05$ ), а также для обоих SNPs в гене *MYLIP* ( $p < 0,05$ ).

### Заключение

Установлены ассоциации полиморфных вариантов генов-регуляторов липидного обмена *LDLR* и *MYLIP (IDOL)* с риском развития ИБС, а также перенесённым инфарктом миокарда, каротидным атеросклерозом, динамикой изменения уровней ОХС, ХС ЛНП, ТИМ ОСА при терапии розувастатином у пациентов с ИБС; ассоциации полиморфных вариантов гена *ABCG2* как с динамикой изменения ОХС при терапии розувастатином, так и с риском развития ИБС.

### Литература

1. Alfonsi JE, Hegele RA, Gryn SE. Pharmacogenetics of Lipid-Lowering Agents: Precision or Indecision Medicine? *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18(5):24.
2. Crouse JR 3rd, Raichlen JS, Riley WA, et al. Effect of rosuvastatin on progression of carotid intima-media thickness in low-risk individuals with subclinical atherosclerosis: the METEOR Trial. *JAMA.* 2007;297(12):1344–1353.
3. Granér M, Varpula M, Kahri J, et al. Association of carotid intima-media thickness with angiographic severity and extent of coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2006;97(5):624–629.