

# Фармакогенетика фармакодинамических мишеней действия статинов

Леонова М. В.

МОО «Ассоциация клинических фармакологов», Москва

**Резюме.** Представлен научный обзор современных данных по влиянию генетического полиморфизма наиболее изученных и доказанных геном-кандидатов фармакологических мишеней, задействованных в липидснижающем и клиническом эффекте статинов. Рассмотрены такие гены-кандидаты, как APOE, CETP, HMGCR, ЛПНП-рецептор, LPA, KIF6 и показаны результаты исследований и метаанализов, подтверждающих их влияние на эффективность статинов, преимущественно уровень ЛПНП и ЛПВП. Полиморфизм этих генов способствует вариабельности гиполипидемического эффекта в реальной клинической практике и имеет межэтнические особенности. Генотипирование по маркерам-предикторам фармакодинамической эффективности статинов может представлять основу персонализированной медицины.

**Ключевые слова:** генетический полиморфизм; фармакодинамика; статины; липидснижающий эффект; ЛПНП

## Для цитирования:

Леонова М.В. Фармакогенетика фармакодинамических мишеней действия статинов // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. – 2019. – № 1. – С. 3–11. DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10035

## Pharmacogenetics of pharmacodynamic targets of statin action

Leonova MV

Association of clinical pharmacologists, Russian, Moscow

**Abstract.** A scientific review of current data on the effect of the genetic polymorphism of the most studied and proven candidate genome pharmacological targets involved in the lipid-lowering and clinical effect of statins is presented. Such candidate genes as APOE, CETP, HMGCR, LDL receptor, LPA, and KIF6 are examined and the results of studies and meta-analyses confirming their effect on statin efficacy, mainly LDL and HDL levels are shown. Polymorphism of these genes promotes variability of hypolipidemic effect in real clinical practice and has interethnic features. Genotyping by predictive markers of pharmacodynamic effectiveness of statins can represent the basis of personalized medicine.

**Keywords:** genetic polymorphism; pharmacodynamics; statins; lipid-lowering effect; LDL

## For citations:

Leonova MV. Pharmacogenetics of pharmacodynamic targets of statin action. *Farmakogenetika i farmakogenomika*. 2019; 1:3–11. (In Russ). DOI: 10.24411/2588-0527-2019-10035

Статины представляют собой широко используемую группу лекарств для лечения гиперлипидемии и ассоциируемых сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике. Являясь селективными ингибиторами фермента HMG-CoA-редуктазы, статины оказывают выраженное гиполипидемическое действие: существенно снижают уровень холестерина и липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в разной степени повышают уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (обладающих антиатерогенными свойствами) и достоверно уменьшают концентрацию триглицеридов. Благодаря гиполипидемическому эффекту, статины эффективны для вторичной профилактики и кардиоваскулярных осложнений и смертности. Так, по результатам крупного метаанализа 26 РКИ с участием 170 тыс. пациентов снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л при использовании статинов сопровождается значимым снижением риска общей смертности на 10 %, сердечно-сосудистой смертности — на 20 %, а также риска инфаркта миокарда — на 23 %

и риска инсульта — на 17 % [1]. Вместе с тем, существует проблема в достижении целевых значений фракций холестерина, прежде всего липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), при рутинном применении статинов. В крупномасштабном ретроспективном когортном исследовании REALITY с участием 58 223 пациентов в 10 европейских странах целевого уровня ЛПНП достигало только 40,5 %, в исследовании REALITY-Asia у 2 622 пациентов из 6 стран Азии — 48 % (табл. 1) [2, 3]. При оценке частоты достижения целевых уровней ЛПНП у больных с ИБС в фармакоэпидемиологическом Московском Исследовании по Статинам в реальной практике целевой уровень наблюдался только в 29,8 %, а у пациентов высокого риска — не более 35 % [4]. Кроме того, имеется высокая межиндивидуальная вариабельность гиполипидемического эффекта статинов: снижение ЛПНП в диапазоне 10–55 %, снижение триглицеридов на 5–30 %, увеличение ЛПВП на 0–10 % у лиц, получавших один и тот же препарат в той же дозе [5].

Таблица 1

**Частота достижения целевых уровней липидов в наблюдательных и когортных исследованиях (REALITY и REALITY-Asia)**

Страны Европы	Доля пациентов с целевым уровнем, %	Страны Азии	Доля пациентов с целевым уровнем, %
Франция	54,9	Сингапур	62
Великобритания	50	Китай	58
Швейцария	34,2	Малайзия	54
Норвегия	32,9	Таиланд	51
Голландия	30,2	Корея	42
Швеция	29,7	Тайвань	24
Венгрия	26,4		
Испания	26,3		
Германия	24		
Италия	14		

Среди различных причин, приводящих к столь выраженной вариабельности гиполипидемической эффективности статинов, особенно в разных этнических группах, могут быть фармакогенетические факторы.

За период с 1998 года, когда была опубликована первая работа по изучению фармакогенетики статинов, на сегодняшний день проведено более 150 исследований и изучено около 40 определённых генов-кандидатов с целью выявления наиболее важных вариантов, влияющих на эффективность лечения статинами. Гены-кандидаты можно разделить на две группы: в первую группу входят гены с потенциальным воздействием на абсорбцию, транспорт, метаболизм и элиминацию статинов из организма (фармакокинетика), вторая группа включает гены, кодирующие белки синтеза, транспорта и метаболизма холестерина плазмы и клеточных рецепторов (фармакодинамика) [6, 7]. Наиболее изученными в фармакогенетическом аспекте фармакодинамическими мишенями для статинов являются АРОЕ и СЕРТ.

### Фармакогенетика аполипопротеина Е

Аполипопротеин Е (АРОЕ) имеет несколько ролей в метаболизме липидов и выполняет более протективную роль в атерогенезе. АРОЕ играет значительную роль в транспорте холестерина по всему организму, кроме того, влияет на абсорбцию кишечника. Он опосредует липидный обмен путём связывания с рецепторами липидов и липопротеидов, является лигандом для рецептора ЛПНП и модулирует перенос липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и хиломикроннов из плазмы крови в печень. Наибольшее значение в обеспечении ответа на применение статинов имеют изоформы АПРОЕ2, АРОЕ3 и АРОЕ4, которые характеризуются генетическим полимор-

физмом и кодируются ε3 аллелями: аллели ε2 и ε3 (дикий тип E2/2, E3/3, rs7412), вариантный аллель ε4 (E4/4, rs429358), кодирующий белки с увеличенным сродством к рецептору ЛПНП [8].

Наличие аллеля ε2 ассоциировалось с более высокими уровнями АРОЕ плазмы и низкими показателями холестерина и ЛПНП, что связано с усилением (up-regulation) синтеза НМГ-СоА-редуктазы и повышением активности рецепторов ЛПНП, а также с меньшим риском ИБС и гиперлипидемии III типа (встречаются в 5–10 % гомозигот) [9]. С другой стороны, наличие аллеля ε4 связано с более низким уровнем АРОЕ плазмы и повышенным уровнем содержания в крови холестерина и ЛПНП, что связано с быстрым клиренсом холестерина из циркуляции вследствие снижения (down-regulation) активности НМГ-СоА-редуктазы и рецепторов ЛПНП, а также высоким риском развития ИБС.

Таким образом, показана ассоциация генетического полиморфизма АРОЕ ε4 в повышении предрасположенности к развитию ряда заболеваний, прежде всего дислипидемии III типа и ИБС, а также риска развития деменции (болезни Альцгеймера), нейродегенеративных заболеваний, макулярной дистрофии [8, 10]. В двух метаанализах (2004, 2013 гг.) была подтверждена роль ε4-полиморфизм гена АРОЕ как важного фактора риска ИБС [11, 12].

Носительство ε2, ε3, ε4 встречается примерно в 10, 75 и 15 %, соответственно; частота встречаемости вариантного аллеля ε4 имеет этнические особенности и более высокая в северных регионах Европы, чем в южных (у финнов — около 20 %, у греков — 8,5 %) [8, 9].

На сегодняшний день имеется большая база клинических исследований, посвящённых изучению роли галотипов ε2, ε3, ε4 АРОЕ в развитии липидснижающего и клинического эффектов статинов [13].

В ряде локальных и крупных исследований в разных группах пациентов изучалось влияние генетического полиморфизма АРОЕ для оценки гиполипидемической эффективности статинов. Ввиду большей активности фермента НМГ-СоА-редуктазы, являющегося ключевой фармакологической мишенью действия статинов, у носителей генотипов АРОЕ ε2 можно ожидать большую эффективность от терапии статинами и более выраженное снижение уровня холестерина по сравнению с носителями аллеля ε4. В ряде исследований у пациентов с дислипидемией и ИБС было показано снижение липидснижающей эффективности статинов у носителей аллеля ε4 [6, 10]. В исследовании у 320 пациентов с ИБС на фоне терапии флувастатином наибольший липидснижающий эффект ЛПНП (28,7 % против 22,7 %,  $p = 0,03$ ) и холестерина (20,4 % против 15,4 %,  $p = 0,01$ ) был отмечен для носителей аллеля ε3 в сравнении с носителями аллеля ε4; кроме того у носителей аллеля ε2 наблюдалось наиболее выраженное повышение ЛПВП (19,1 %) в сравнении с носителями аллеля

ε3 (4,3 %,  $p = 0,002$ ) и носителями аллеля ε4 (7,0 %,  $p = 0,02$ ) [14]. В следующем исследовании у 328 пациентов, получавших аторвастатин 10 мг в течение 1 года, наиболее значимое снижение уровня ЛПНП наблюдалось у мужчин с аллелью ε2 (на 44 %) в сравнении с носителями аллеля ε3 (на 37 %) и носителями аллеля ε4 (34 %,  $p = 0,01$ ) [15].

В исследовании у 463 пациентов испанской популяции с дислипидемией частота достижения целевых уровней ЛПНП у носителей ε4 составила 43,2 % в сравнении с эффектом у 61,4 % носителей этого аллеля, а в исследовании GoDARTS (Genetics of Diabetes Audit and Research in Tayside,  $n = 2451$ ) на фоне терапии статинами 32 % пациентов с аллелем ε4 не достигли целевых уровней ЛПНП по сравнению с пациентами с аллелем ε2, которые достигали целевого ЛПНП-С уровня в 100 % [16]. Ещё в одном крупном исследовании PROVE IT-TIMI study у 1 506 пациентов с перенесённым ОКС, получавших аторвастатин 80 мг и правастатин 40 мг в течение 2 лет, наблюдали снижение гиполипидемического эффекта статинов у носителей аллеля ε4. Так, частота достижения целевого уровня ЛПНП на фоне терапии аторвастатином отмечалась у 53,8 % носителей аллеля ε2, у 48,1 % — носителей аллеля ε3 и у 46 % — носителей аллеля ε4 ( $p = 0,00039$ ), на фоне терапии правастатином — у 22,1; 21,2 и 16,6 %, соответственно ( $p = 0,00038$ ) [17].

В крупном когортном исследовании TNT (Treating to New Targets Cohort), включавшем 5 745 пациентов, проводился анализ ассоциаций целого ряда вариантов генов с липидснижающим эффектом статинов, наибольшую высокодостоверную связь показал генотип APOE [18]. Анализ степени снижения ЛПНП на фоне терапии аторвастатином в зависимости от генотипа APOE показал: снижение на 52,7 % при генотипе ε2/ε2, на 40,3 % — при генотипе ε3/ε3, на 37,7 % — при генотипе ε4/ε4. Изучение ассоциации проводилось в другом крупном когортном исследовании Heart Protection Study, включавшем 18 705 пациентов на терапии симвастатином, которые были генотипированы по ряду генов-кандидатов, включая APOE [19]. Ассоциация с геном rs7412 APOE была наибольшая по снижению ЛПНП: носительство аллеля ε2 дополнительно снижало уровень ЛПНП на 0,5 % на каждый аллель. В обоих этих исследованиях была обнаружена ассоциация генотипа APOE с ответом ЛПНП с уровнем  $p$ -значения  $5 \times 10^{-8}$ .

В исследовании REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) у 815 мужчин с ИБС на фоне терапии правастатином было отмечено наибольшее повышение уровней ЛПВП у носителей ε2 (+0,15 ммоль/л) по сравнению с носителями ε3 (+0,06 ммоль/л) и носителями ε4 (+0,07 ммоль/л) [20].

Кроме того, используя данные проспективного когортного Роттердамского исследования у 798 пациентов, получавших статины и наблюдавшихся в течение 3 лет, было выявлено снижение комплаентности

к терапии статинами у носителей аллеля ε4: более чем в два раза чаще происходило прекращение терапии ( $OR = 2,28$ ), что объяснялось низкой эффективностью статинов [21].

В метаанализе, включавшем 24 исследования, было выявлено, что липидснижающий эффект статинов на уровень холестерина различался между генотипами APOE и был выше у носителей ε2 (27,7 %), чем у аллелей ε3 (25,3 %) и ε4 (25,1 %), однако разница не достигла статистической значимости, что не позволила авторам заключить о наличии влияния полиморфизма APOE на гиполипидемическую эффективность терапии статинами [22].

Однако достоверной связи между генотипом APOE и отдалённой клинической эффективностью статинов не было выявлено. Так, в исследовании 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) у 966 пациентов с инфарктом миокарда носительство аллеля APOε4 сопровождалось 2-кратным увеличением смертности по сравнению с носительством аллеля ε2 (16 против 9 %, соответственно, относительный риск 1,8); но на фоне терапии симвастатином снижение риска смертности у носителей аллеля ε4 составило  $OR = 0,33$  в сравнении с носителями других аллелей ( $OR = 0,66$ ), что объяснялось наличием дополнительных плеотропных эффектов статинов [23]. Результаты Роттердамского исследования у 8 000 пациентов и исследования REGRESS у 815 мужчин не подтвердили фармакогенетического влияния APOε2, ε3, ε4 на отдалённую эффективность статинов на сердечно-сосудистые конечные точки [8, 20].

Таким образом, полиморфизм APOE является значимым предиктором липидснижающего ответа на статины: у носителей ε4 наблюдается самый низкий ответ, а у носителей ε2 — самый высокий ответ на применение статинов, что может использоваться в персонализированной медицине [24].

### Фармакогенетика CETP

Белок переноса эфиры холестерина (CETP) представляет собой гликопротеин, участвующий в переносе холестерина из периферических тканей обратно в печень, а также в переносе холестерина между липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) и ЛПНП. Известно, что эффект влияния статинов на уровень ЛПВП связан с воздействием на CETP, и данное влияние ассоциируется с благоприятным эффектом статинов на сердечно-сосудистые исходы.

Полиморфизм CETP наиболее часто связан с геном *TaqIB* (rs708272), который регулирует концентрацию и активность CETP [25]. Ген *TaqIB* может иметь 2 аллеля — В1 (дикий тип) и вариантный В2. Носительство вариантного аллеля В2 ассоциируется со снижением уровня и активности CETP (на 25 и 19,8 %, соответственно) и высоким уровнем ЛПВП [26]. Встречаемость аллеля В2 гена *TaqIB* наибольшая

среди европейцев и китайцев (42 %) и наименьшая у афро-американцев (29 %) [26].

В ряде исследований изучалась ассоциация полиморфизма гена *TaqIB* CETP с уровнем ЛПВП и сердечно-сосудистыми заболеваниями, в частности ИБС. В метаанализе 13 исследований «случай–контроль» носительство аллеля B2 было ассоциировано с более низким риском развития инфаркта миокарда в сравнении с носителями B1 (OR = 0,78), а в метаанализе 45 исследований показано, что носительство аллеля B1 ассоциируется с увеличением риска сердечно-сосудистых исходов (OR = 1,15), что подтверждает протективное действие аллеля B2 в процессе атерогенеза благодаря высокому уровню ЛПВП [27, 28].

Изучение взаимосвязи между полиморфизмом гена *TaqIB* CETP и эффективностью статинов проводилось в нескольких исследованиях, но их результаты не однозначны. В небольшом исследовании у 217 пациентов с диабетом применение аторвастатина сопровождалось дозозависимым снижением активности CETP (на 18 % для дозы 10 мг и на 29 % для дозы 80 мг,  $p < 0,001$ ) и более выраженным влиянием на липиды у носителей B1: увеличение уровня ЛПВП на 7,2 против 0,5 % у носителей B2 ( $p < 0,05$ ) и снижение уровня триглицеридов на 39,7 против 18,4 % у носителей B2 ( $p = 0,08$ ) [29]. В другом небольшом исследовании у 99 пациентов с гиперлипидемией терапия симвастатином в течение 6 мес. приводила к увеличению уровня ЛПВП у носителей B2 (на 14,1 против 1,3 % у носителей B1,  $p < 0,05$ ) [30]. Аналогичные результаты более выраженного влияния на ЛПВП у носителей B2 отмечалось ещё в одном крупном исследовании у 2 531 пациентов с ИБС, что сопровождалось более значимым снижением сердечно-сосудистых исходов у носителей B2 (OR = 0,62) в отличие от носителей B1 (OR = 1,09) [31]. Кроме того, анализ смертности у пациентов с разными генотипами показал снижение частоты у носителей генотипа на 30 % (с 13,8 % без лечения статинами до 9,7 % на фоне лечения статинами), у носителей генотипа B1B2 — на 42 % (с 16,9 до 9,8 %, соответственно) и у носителей генотипа B2B2 — на 68 % (с 16,4 до 5,3 %).

Несмотря на такие результаты в отдельных исследованиях, в проведённом метаанализе 9 исследований ( $n = 1906$ ) не было выявлено достоверных различий в выраженности липидснижающего эффекта статинов (на холестерин, триглицериды, ЛПНП и ЛПВП) у носителей аллеля B2 в сравнении с носителями B1 [32]. Отсутствие связи между полиморфизмом CETP и влиянием статинов на липиды возможно объясняется различиями между отдельными препаратами. Так, в проведённом систематическом анализе РКИ по сравнению эффекта влияния статинов на уровень ЛПВП, связанный с воздействием на уровень CETP, получены следующие результаты: повышение ЛПВП на 8,5 % для розувастатина, на 6,5 % — для правастатина, на 6,4 % — для симвастатина, на 5,5 % — для аторвастатина, и эффект не зависел от доз препаратов [33].

В нескольких клинических исследованиях изучалась роль полиморфизма гена *TaqIB* CETP с клинической и отдалённой эффективностью статинов. В исследовании REGRESS у 815 мужчин с ангиографически документированным коронарным атеросклерозом после проведения генотипирования по маркеру CETP было установлено, что применение правастатина в течение 2 лет не различалось по выраженности гиполипидемического эффекта в зависимости от полиморфизма CETP, но у носителей B1 правастатин максимально тормозил прогрессирование коронарного атеросклероза, в отличие от носителей B2, у которых эффекта влияния выражено не было [34]. Кроме того, долгосрочные результаты исследования REGRESS-cohort ( $n = 812$ ), продемонстрировали значительно более высокую 10-летнюю общую и сердечно-сосудистую смертность у мужчин носителей B2 (OR = 1,30 и OR = 1,53, соответственно,  $p < 0,04$ ), по сравнению с носителями генотипа B1B1 [35]. Поэтому, несмотря на то что носители аллеля B2 имеют более низкий риск прогрессирования ИБС, на фоне лечения статинами первоначальное преимущество полиморфизма B2 нивелируется и большую выгоду от лечения получают пациенты с генотипом B1B1. В большом метаанализе, включающий 13 677 пациентов, также не было подтверждено взаимодействие между полиморфизмом CETP и терапией статинами на прогрессирование атеросклероза при ИБС [36].

Таким образом, несмотря на доказанную роль полиморфизма CETP в развитии атеросклероза, его влияние на гиполипидемическую и клиническую эффективность остаётся неочевидной.

### Фармакогенетика HMG-CoA редуктазы

HMG-CoA редуктаза (HMGCR) — это фермент, который катализирует биосинтез холестерина и играет значительную роль в гомеостазе холестерина. HMGCR является главной фармакологической мишенью действия статинов, и поэтому его ген представляется важным кандидатом для фармакогенетического анализа. Варианты гена *HMGCR* включают нуклеотид 12 (rs17244841) и нуклеотид 29 (rs17238540), вариантные аллели которых приводят к снижению активности фермента и изменяют ответ на терапию статинами [7].

В исследовании PRINCE (Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation), включавшем 1 143 пациентов (европейцев 88 %), у 649 проводилась терапия правастатином в дозе 40 мг/сут в течение 6 мес. и проводилась оценка 10 генов-кандидатов по эффективности статина [37]. Носители вариантного T-аллеля нуклеотида 12 (rs17244841) на фоне терапии правастатином имели снижение общего холестерина меньше на 22 % (32,8 против 42,0 мг/дл у носителей дикого генотипа AA,  $p = 0,001$ ) и снижение уровня ЛПНП меньше на 19 % (27,7 против 34,1 мг/дл у носителей дикого генотипа AA,  $p = 0,005$ ). Аналогично у носителей вариантного

G-аллеля нуклеотида 29 (rs17238540) на фоне терапии правастатином наблюдалось снижение общего холестерина меньше на 22,3 % (32,5 против 41,8 мг/дл у носителей дикого генотипа ТТ,  $p < 0,001$ ) и снижение уровня ЛПНП меньше на 19 % (27,6 против 34,0 мг/дл у носителей дикого генотипа ТТ,  $p = 0,003$ ). Все эти изменения эффективности статинов имели отношение к европейской популяции. Было установлено, что полиморфизм обоих нуклеотидов гена HMG-CoA редуктазы имеет достоверную ассоциацию с динамикой уровня ЛПНП на фоне терапии статином ( $p = 0,008$  и  $p = 0,02$ , соответственно). Необходимо отметить, что в рамках данного исследования также проводилась оценка связи полиморфизмов APOE и CETP, не была установлена достоверная ассоциация между полиморфизмом APOE и гиполипидемическим эффектом правастатина, но не получено значимой ассоциации с полиморфизмом CETP.

В исследовании GoDARTS у пациентов с диабетом и дислипидемией также проводилась оценка гиполипидемического эффекта статинов в связи с полиморфизмом нуклеотида 29 (rs17238540) гена HMGCR [38]. Встречаемость вариантного G-аллеля составила 3,3 %. Анализ показал, что 51 % носителей вариантного G-аллеля не смогли достичь целевого уровня ЛПНП в сравнении с 28 % неуспеха среди носителей дикого генотипа ( $OR = 2,93$ ,  $p = 0,0005$ ); у носителей вариантного аллеля отмечалось также на 13 % меньшее снижение общего холестерина и на 27 % меньшее снижение триглицеридов.

В исследовании CAP (Cholesterol and Pharmacogenetics study), включавшем 922 пациентов (65 % европейцев) с дислипидемией, проводили терапию симвастатином 40 мг/сут в течение 6 мес. [39]. Результаты выявили меньший гиполипидемический эффект симвастатина у носителей вариантного T-аллеля нуклеотида 12 гена HMGCR: снижение ЛПНП 1,25 ммоль/л против 1,45 ммоль/л у носителей дикого генотипа ( $p = 0,01$ ) и снижение уровня холестерина 1,33 ммоль/л (против 1,50 ммоль/л у носителей дикого генотипа AA ( $p = 0,03$ ), причём недостаточный эффект отмечался только у афро-американской популяции пациентов.

В то же время, в другом крупном исследовании PROSPER (Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk) у 2 700 пациентов, которые получали терапию правастатином, не было обнаружено никакой ассоциации между полиморфизмом гена HMGCR (нуклеотид 29) и эффектом снижения ЛПНП, что вероятно было связано с очень низкой частотой носительства вариантного T-аллеля (1,9 %) [39].

### Фармакогенетика липопротеина А

Липопротеин А (LPA), который представляет ЛПНП-подобную молекулу. LPA ингибирует активацию трансформирующего фактора роста (TGF) и способ-

ствует росту атеросклеротических поражений сосудов, ингибирует связывание плазминогена с поверхностями эндотелиальных клеток, уменьшает активность тканевого активатора плазминогена и может выступать в качестве провоспалительного медиатора, усиливающего образование атеросклеротических бляшек. Ген rs10455872 (A>G) LPA является известным маркером ИБС, каротидного атеросклероза и ряда других сердечно-сосудистых заболеваний [40, 41] и связан со снижением липидснижающего эффекта статинов. Частота носительства вариантного G-аллеля среди европейцев составляет около 7 %.

Ограниченное число исследований посвящено изучению влияния полиморфизма гена rs10455872 LPA на гиполипидемическую эффективность статинов, однако значимость этого влияния считается доказанной.

Изучение ассоциации гена rs10455872 LPA проводилось в крупном когортном исследовании Heart Protection Study, включавшем 18 705 пациентов на терапии симвастатином, которые были генотипированы по ряду генов-кандидатов, включая ген LPA [19]. Ассоциация с геном rs10455872 была выявлена по снижению ЛПНП: носительство G-аллеля дополнительно меньше снижало уровень ЛПНП на 3,15 % на каждый аллель.

В фармакогенетическом исследовании, объединившем данные 3 РКИ (CARDS,  $n = 1156$ ; ASCOT-genotyping,  $n = 895$ ; ASCOT-follow,  $n = 651$ , PROSPER genotyping,  $n = 5763$ ), изучали ассоциацию ответа ЛПНП на терапию аторвастатином и полиморфизма гена rs10455872 LPA [42]. Был выявлен меньший ответ в снижении ЛПНП на терапию аторвастатином у носителей G-аллеля (снижение на 43 против 45 % у носителей A-аллеля), и данная ассоциация имела высокую достоверность ( $p = 6,13 \times 10^{-9}$ ).

Аналогичные результаты были получены в исследовании JUPITER (Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin) у 6 989 пациентов европейской популяции, где у носителей G-аллеля на фоне терапии розувастатином отмечалась меньшая степень снижения ЛПНП на 6,8 % [43].

В крупном метаанализе (2013 г.), включавшем 30 467 пациентов, получавших лечение статинами, был проведён анализ ассоциации между полиморфизмом гена rs10455872 LPA и липидснижающим эффектом статинов [44]. Во-первых, установлена значимая ассоциация между полиморфизмом и уровнем ЛПНП ( $p = 1,36 \times 10^{-5}$ ): для каждой копии G-аллеля уровень ЛПНП увеличивается на 0,11 ммоль/л, и каждая копия G-аллеля была связана с повышенным риском исходов ИБС —  $OR = 1,39$  ( $p = 6,76 \times 10^{-4}$ ). Было установлено, что наличие G-аллеля в геноме rs10455872 связано с меньшим на 0,17 ммоль/л на каждую аллель снижением ЛПНП в ответ на лечение статинами, причём эта ассоциация имела высокую достоверность ( $p = 1,35 \times 10^{-7}$ ). Кроме того, в зависимости от генотипа наблюдалось достоверное различие в частоте развития неблаго-

приятных исходов ИБС: 11 % – для генотипа А/А, 14,3 % – для генотипа А/Г и 18 % – для генотипа Г/Г ( $p = 0,0023$ ).

Таким образом, результаты отдельных исследований и метаанализ подтвердили наличие влияния полиморфизма гена LPA на снижение гипополипидемического эффекта статинов на уровень ЛПНП, причём независимо от вида препаратов.

### Фармакогенетика ЛПНП-рецепторов

ЛПНП-рецептор играет решающую роль в катаболизме ЛПНП. Активность или экспрессия ЛПНП-рецепторов увеличивает количество рецепторов, связанных с клеточной мембраной, которые взаимодействуют с ЛПНП и усиливают клиренс этой фракции. Экспрессия ЛПНП-рецепторов опосредованно регулируется на фоне ингибирования фермента HMG-CoA редуктазы во время лечения статинами [45].

В ходе исследований фармакогенетики рецепторов ЛПНП изучалось 19 генов-кандидатов, из которых только для двух была получена достоверная ассоциация с липидснижающим эффектом статинов — rs1433099 и rs5925.

В исследовании PROSPER у 5 783 пожилых пациентов с ИБС, получавших терапию правастатином, изучали влияние 2 генов ЛПНП-рецептора — rs1433099 (C44857T) и rs2738466 (A44964G) на липидснижающий и клинический эффект [39]. Достоверная связь была получена для полиморфизма гена rs1433099: носительство Т-аллеля C44857T показало значительно более низкий уровень ЛПНП (разница 2,7 % или 4,0 мг/дл между носителями ТТ и СС,  $p = 0,03$ ), и разница также отмечалась по уровню общего холестерина ( $p = 0,03$ ). Кроме того, у носителей генотипа ТТ отмечался более низкий риск сердечно-сосудистых исходов ИБС ( $OR = 0,66$ ) по сравнению с носителями Т-аллеля. В отношении другого гена ассоциации получено не было.

В ряде исследований по изучению роли полиморфизма гена rs5925 показано, что носительство AvaII имеет лучший липидснижающий эффект статинов у пациентов с семейной гиперхолестеринемией [45].

### Фармакогенетика KIF6

Кинезин-подобный белок 6 (KIF6) участвует в переносе внутриклеточной молекулы в нескольких тканях, включая сосудистую систему [46]. Описан полиморфизм KIF6 по гену rs20455 (Trp719Arg). Результаты крупного фармакогенетического исследования «случай–контроль» с участием 17 000 случаев и 39 369 контролей европейской популяции, а также небольшого числа азиатов, афро-американцев, латиноамериканцев подтвердили, а также результаты метаанализа 23 исследований показали, что полиморфизм Trp719Arg имеет значимую связь с ИБС и инфарктом миокарда (увеличение на  $\geq 2$  % риска) [46, 47].

Метаанализ 8 проспективных исследований среди 77 400 европейцев также установил связь 719Arg с риском развития ИБС ( $OR = 1,27$ ,  $p < 0,001$ ); однако в метаанализе из 7 исследований «случай–контроль» среди 65 200 разных этнических групп эта связь не была выявлена ( $OR = 1,02$ ,  $p = 0,642$ ), что выявляет межэтнические различия значимости полиморфизма Trp719Arg в развитии ИБС [48]. В рамках данного метаанализа был проведён дополнительный анализ для изучения влияния полиморфизма гена KIF6 на эффективность статинов. Была выявлена более высокая клиническая эффективность статинов у носителей аллеля 719Arg, что сопровождалось значимым снижением риска сердечно-сосудистых исходов и смертности ( $OR = 0,60$ ,  $p < 0,001$ ) [48]. В ранее проведённом метаанализе, включавшем крупные исследования CARE, WOSCOPS, PROSPER, PROVE IT-TIMI22, также была показана роль аллеля Trp719 в клинической эффективности статинов, и число, необходимое для лечения, чтобы исключить одно событие ИБС (number needed to treat, NNT), варьировало от 10 до 20 для носителей 719Arg по сравнению с более 80 для неносителей [49].

### Заключение

Гипополипидемические и клинические эффекты статинов находятся под влиянием ряда генетических факторов, связанных с их фармакодинамическими мишенями (табл. 2).

Было проведено 8 крупных фармакогенетических исследований с общим размером выборки 46 089 пациентов для оценки ассоциаций с фармакогенетическими мишенями действия статинов, из них в 6 исследованиях изучалась связь с изменением ЛПНП и в 2 исследованиях — связь с отдалённой клинической эффективностью [50]. Эти исследования объединили гены-маркеры включая rs7412 APOE и rs10455872 в LPA в развитии липидснижающего эффекта статинов, а также ген SLCO1B1 транспортёра OATP, участвующего в развитии статин-индуцированной миопатии. В метаанализе крупных фармакогенетических исследований с участием более 40 000 пациентов, получавших статины, в результате оценки ассоциации большого ряда генов-маркеров было подтверждено достоверное влияние полиморфизмов APOE и LPA на степень снижения ЛПНП на фоне терапии статинами [51], а в другом фармакогенетическом метаанализе, с участием 27 720 пациентов, получавших статины, подтверждена значимая роль полиморфизмов CETP на степень повышения ЛПВП при лечении статинами на 1,1 % или 0,046 ммоль/л для носителей одной копии вариантного аллеля [52].

По данным The Lipid Trialists Collaboration, при снижении ЛПНП на каждые 1 ммоль/л происходит значительное снижение риска неблагоприятных исходов ИБС на 21 % [1], а учитывая что полиморфизмы фармакодинамических мишеней могут снижать эф-

Обзор научных данных по ассоциации полиморфизма генов-кандидатов с эффективностью статинов (50, с дополнениями)

Полиморфный ген-кандидат (вариантный аллель)	Эффективность	Статины	Результат
APOE (rs429358 аллель 4)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Аторвастатин Симвастатин Правастатин	Носители ε4 имеют меньший липидснижающий эффект на уровень ЛПНП; меньший риск исходов
СЕТР (ген TaqIB rs708272 аллель В2)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Аторвастатин Симвастатин Правастатин Флувастатин	Нет ассоциации с липидснижающим эффектом и СС-исходами, но есть влияние на ЛПВП
HMGR (rs17244841 T-аллель, rs17244841 G-аллель)	Липидснижающий эффект	Правастатин Симвастатин	Носители вариантных аллелей имеют меньший липидснижающий эффект на уровень ЛПНП
LPA (rs10455872 G-аллель)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Аторвастатин Симвастатин Розувастатин	Носители вариантных аллелей имеют меньший липидснижающий эффект на уровень ЛПНП, увеличен риск исходов
ЛПНП-рецепторы (rs1433099 T-аллель)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Правастатин	Носители T-аллеля имеют больший липидснижающий эффект на ЛПНП и меньший риск исходов
KIF6 (rs20455 719Arg)	Липидснижающий эффект, влияние на СС-исходы	Аторвастатин Симвастатин Правастатин	Носители вариантных аллелей имеют меньший риск исходов

эффективность статинов на уровень ЛПНП в среднем до 0,1 ммоль/л, то можно ожидать уменьшение протективного клинического эффекта статинов на 2 %.

Таким образом, генотипирование по маркерам-предикторам фармакодинамической эффективности статинов, прежде всего снижению ЛПНП и

улучшению сердечно-сосудистых исходов при лечении статинами, может представлять основу персонализированной медицины и решать вопросы, следует ли использовать статины или использовать в более низкой или более высокой дозе, принимая во внимание ожидаемые полезные и побочные эффекты.

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ**

**Леонова Марина Васильевна**  
*Автор, ответственный за переписку*  
 e-mail: anti23@mail.ru  
 SPIN-код: 3281-7884

д. м. н, профессор, член-корреспондент РАЕН, клинический фармаколог, Член Межрегиональной общественной организации Ассоциация клинических фармакологов России

**Leonova Marina**  
*Corresponding author*  
 e-mail: anti23@mail.ru  
 SPIN-code: 3281-7884

DM, professor, Corresponding Member of RAEN, clinical pharmacologist, member of Interregional public organization Association of clinical pharmacologists of Russia

Литература / References

1. Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376:1670–1681. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61350-5
2. Van Ganse E, Laforest L, Alemao E, et al. Lipid-modification therapy and attainment in Europe: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy (REALITY) study. *Curr Med Res Opin*. 2005;21:1389–1399. DOI: 10.1185/030079905X59139
3. Kim HS, Wu Y, Lin SJ, et al. Current status of cholesterol goal attainment after statin therapy among patients with hypercholesterolemia in Asian countries and region: the Return on Expenditure Achieved for Lipid Therapy in Asia (REALITY-Asia) study. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24(7):1951–1963. DOI:10.1185/03007990802138731
4. Сусеков А.В, Зубарева М.Ю, Деев А.Д, и др. Основные результаты Московского Исследования по Статинам (Moscow Statin Survey, MSS). Сердце. – 2006. – № 6. – С. 324–328. [Susekov AV, Zubareva MYu, Deev AD, et al. Main results Moscow research on statins (Moscow Statin Survey, MSS). Serdtse. 2006;6:324–328. (In Russ).]
5. Zineh I. Pharmacogenetics of Response to Statins. *Curr Atheroscler rep*. 2007;9(3):187–194.
6. Maggo SD, Kennedy MA, Clark DW. Clinical implications of pharmacogenetic variation on the effects of statins. *Drug Saf*. 2011;34:1–19. DOI: 0114-5916/11/0001-0001/\$49.95/0
7. Duman I. Role of Pharmacogenetics on Response to Statins: A Genotype-based Approach to Statin Therapy Outcome. *Journal of Cardiology and Therapy*. 2014;1(6):111–120. DOI:10.6051/j.issn.2309-6861.2014.01.35
8. Nieminen T, Kähönen M, Viiri LE, et al. Pharmacogenetics of apolipoprotein E gene during lipid-lowering therapy: lipid levels and prevention of coronary heart disease. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1475–1486. DOI: 10.2217/14622416.9.10.1475
9. Baptista R, Rebelo M, Decq-Mota J, et al. Apolipoprotein E epsilon-4 polymorphism is associated with younger age at referral to a lipidology clinic and a poorer response to lipid-lowering therapy. *Lipids Health Dis*. 2011;10:48. DOI: 10.1186/1476-511X-10-48
10. Villeneuve S, Brisson D, Marchant NL, Gaudet D. The potential applications of Apolipoprotein E in personalized medicine. *Front Aging Neurosci*. 2014;6:154. DOI: 10.3389/fnagi.2014.00154
11. Song Y, Stampfer MJ, Liu S. Meta-analysis: apolipoprotein E genotypes and risk for coronary heart disease. *Ann. Intern. Med*. 2004;141:137–147. DOI: 10.7326/0003-4819-141-2-200407200-00013
12. Yin YW, Sun QQ, Zhang BB, et al. Association between apolipoprotein E gene polymorphism and the risk of coronary artery disease in Chinese population: evidence from a meta-analysis of 40 studies. *PLoS One*/2013;8:e66924. DOI: 10.1371/journal.pone.0066924
13. Hubacek JA, Vrablik M. Effect of apolipoprotein E polymorphism on statin-induced decreases in plasma lipids and cardiovascular events. *Drug Metabol Drug Interact*. 2011;26(1):13–20. DOI: 10.1515/DMDI.2011.107
14. Ballantyne CM, Herd JA, Stein EA, et al. Apolipoprotein E genotypes and response of plasma lipids and progression/regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36(5):1572–1578. DOI: 10.1016/S0735-1097(00)00918-9
15. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis*. 2001;158(1): 183–193.
16. Donnelly LA, Palmer CN, Whitley AL, et al. Apolipoprotein E genotypes are associated with lipid-lowering responses to statin treatment in diabetes: a Go-DARTS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18:279–287. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282f60aad
17. Mega JL, Morrow DA, Brown A, et al. Identification of Genetic Variants Associated With Response to Statin Therapy. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29:1310–1315. DOI: 10.1161/ATVBAHA.109.188474
18. Thompson JF, Hyde CL, Wood LS, et al. Comprehensive whole-genome and candidate gene analysis for response to statin therapy in the treating to new targets (TNT) cohort. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2009;2:173–181. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.818062
19. Hopewell JC, Parish S, Offer A, et al. Impact of common genetic variation on response to simvastatin therapy among 18 705 participants in the Heart Protection study. *Eur. Heart J*. 2013;34:982–992. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs344
20. Maitland-van der Zee AH, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. Apolipoprotein-E polymorphism and response to pravastatin in men with coronary artery disease (REGRESS). *Acta Cardiol*. 2006;61:327–331. DOI: 10.2143/AC.61.3.2014836
21. Maitland-van der Zee AH, Stricker BH, Klungel OH, et al. Adherence to and dosing of beta-hydroxy-beta-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors in the general population differs according to apolipoprotein E-genotypes. *Pharmacogenetics*. 2003;13:219–223. DOI: 10.1097/01.fpc.0000054080.64000.fl
22. Zintzaras E, Kitsios GD, Triposkiadis F, et al. APOE gene polymorphisms and response to statin therapy among APOE genetic variants. *Pharmacogenomics J*. 2009;9:248–257. DOI: 10.1038/tpj.2009.25
23. Gerdes LU, Gerdes C, Kervinen K, et al. The apolipoprotein ε4 allele determines prognosis and the effect on prognosis of simvastatin in survivors of myocardial infarction: a substudy of the Scandinavian simvastatin survival study. *Circulation*. 2000;101(12):1366–1371. DOI: 10.1161/01.CIR.101.12.1366
24. Dergunov AD. Apolipoprotein E genotype as a most significant predictor of lipid response at lipid-lowering therapy: mechanistic and clinical studies. *Biomed. Pharmacother*. 2011;65:597–603. DOI:10.1016/j.biopha.2011.04.003
25. Ordovas JM. Genetic polymorphisms and activity of cholesterol ester transfer protein (CETP): Should we be measuring them? *Clin. Chem. Lab. Med*. 2000;38:945–949. DOI: 10.1515/CCLM.2000.139
26. Tsai MY, Johnson C, Kaoc WHL, et al. Cholesteryl ester transfer protein genetic polymorphisms, HDL cholesterol, and subclinical cardiovascular disease in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2008;200:359–367. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.038
27. Cao M, Zhou ZW, Fang BJ, et al. Meta-analysis of cholesteryl ester transfer protein TaqIB polymorphism and risk of myocardial infarction. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(26):e160. DOI: 10.1097/MD.0000000000000160
28. Guo SX, Yao MH, Ding YS, et al. Associations of Cholesteryl Ester Transfer Protein TaqIB Polymorphism with the Composite Ischemic Cardiovascular Disease Risk and HDL-C Concentrations: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2016;13(9):882–901. DOI: 10.3390/ijerph13090882
29. van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD, et al. Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003; 26:1216–1223. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1216
30. Fiegenbaum M, da Silveira FR, Van der Sand CR, et al. Pharmacogenetic study of apolipoprotein E, cholesteryl ester transfer protein and hepatic lipase genes and simvastatin therapy in Brazilian subjects. *Clin Chim Acta*. 2005;362:182–188. DOI: 10.1016/j.cccn.2005.06.005
31. Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, et al. The cholesteryl ester transfer protein TaqIB gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. *Am Heart J*. 2003;146(6):1007–1014. DOI: 10.1016/S0002-8703(03)00501-5
32. Li Q, Huang P, He Q-C, et al. Association between the CETP polymorphisms and the risk of Alzheimer's disease, carotid atherosclerosis, longevity, and the efficacy of statin therapy. *Neurobiology of Aging*. 2014;35:1513.e13-1513.e23. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.12.032
33. McTaggart F, Jones P. Effects of statins on high-density lipoproteins: a potential contribution to cardiovascular benefit. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2008;22(4):321–338. DOI: 10.1007/s10557-008-6113-z
34. Kuivenhoven JA, Jukema JW, Zwinderman AH, et al. The role of a common variant of the cholesteryl ester transfer protein gene in the progression of coronary atherosclerosis. The Regression Growth Evaluation Statin Study Group. *N Engl J Med*. 1998;338(2):86–93. DOI: 10.1056/NEJM199801083380203
35. Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, et al. CETP genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur. Heart J*. 2008;29(22):2792–2799. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn465
36. Boekholdt SM, Sacks FM, Jukema JW, et al. Cholesteryl ester transfer protein TaqIB variant, high-density lipoprotein cholesterol levels, cardiovascular risk, and efficacy of pravastatin treatment: individual patient meta-analysis of 13,677 subjects. *Circulation*. 2005;111(3):278–287. DOI: 10.1161/01.CIR.0000153341.46271.40
37. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA*. 2004;291:2821–2827. DOI: 10.1001/jama.291.23.2821
38. Donnelly LA, Doney AS, Dannfald J, et al. A paucimorphic variant in the HMG-CoA reductase gene is associated with lipid-lowering response to statin treatment in diabetes: a GoDARTS study. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18:1021–1026. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283283106071
39. Krauss RM, Mangravite LM, Smith JD, et al. Variation in the 3-hydroxyl-3-methylglutaryl coenzyme A reductase gene is associated with racial differences in low-density lipoprotein cholesterol response to simvastatin treatment. *Circulation*. 2008;117:1537–1544. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.708388

39. Polisecki E, Muallem H, Maeda N, et al. Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER) Investigatorset al. Genetic variation at the LDL receptor and HMG-CoA reductase gene loci, lipid levels, statin response, and cardiovascular disease incidence in PROSPER. *Atherosclerosis*. 2008;200:109–114. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.12.004
40. Erqou S, Kaptoge S, Perry PL, et al. Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*. 2009;302:412–423. DOI: 10.1001/jama.2009.1063
41. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, et al. Lipoprotein(a) in cardiovascular diseases. *Biomed. Res. Int*. 2013;2013:650989. DOI: 10.1155/2013/650989
42. Deshmukh HA, Colhoun HM, Johnson T, et al. Genome-wide association study of genetic determinants of LDL-c response to atorvastatin therapy: importance of Lp(a). *J. Lipid Res*. 2012;53:1000–1011. DOI: 10.1194/jlr.P021113
43. Chasman DI, Giulianini F, MacFadyen J, et al. Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: the Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial. *Circ. Cardiovasc. Genet*. 2012;5:257–264. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.111.961144
44. Donnelly LA, van Zuydam NR, Zhou K, et al. Robust association of the LPA locus with low-density lipoprotein cholesterol lowering response to statin treatment in a meta-analysis of 30 467 individuals from both randomized control trials and observational studies and association with coronary artery disease outcome during statin treatment. *Pharmacogenet Genomics*. 2013;23(10):518–525. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3283642fd6
45. Choumerianou DM, Dedoussis GV. Familial hypercholesterolemia and response to statin therapy according to LDLR genetic background. *Clin Chem Lab Med*. 2005;43:793–801.
46. Assimes TL, Hólm H, Kathiresan S, et al. Lack of association between the Trp719Arg polymorphism in kinesin-like protein-6 and coronary artery disease in 19 case-control studies. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1552–1563. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.06.022
47. Ruiz-Ramos D, Hernández-Díaz Y, Tovilla-Zárate CA, Juárez-Rojop I, López-Narváez ML, González-Castro TB, Torres-Hernández ME, Baños-González MA. The Trp719Arg polymorphism of the KIF6 gene and coronary heart disease risk: systematic review and meta-analysis. *Hereditas*. 2015;152:3. DOI: 10.1186/s41065-015-0004-7
48. Peng P, Lian J, Huang RS, et al. Meta-analyses of KIF6 Trp719Arg in coronary heart disease and statin therapeutic effect. *PLoS One*. 2012;7(12):e50126. DOI: 10.1371/journal.pone.0050126
49. Li Y, Iakoubova OA, Shiffman D, et al. KIF6 polymorphism as a predictor of risk of coronary events and of clinical event reduction by statin therapy. *Am J Cardiol*. 2010;106(7):994–998. DOI: 10.1016/j.amjcard.2010.05.033
50. Leusink M, Onland-Moret NC, de Bakker PIW, et al. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2016;17(2):163–180. DOI: 10.2217/pgs.15.158
51. Postmus I, Trompet S, Deshmukh HA, et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nat Commun*. 2014;5:5068. DOI: 10.1038/ncomms6068
52. Postmus I, Warren HR, Trompet S, et al. Meta-analysis of genome-wide association studies of HDL cholesterol response to statins. *J Med Genet*. 2016;53(12):835–845. DOI: 10.1136/jmedgenet-2016-103966