

Пути оптимизации применения статинов: генетические факторы и терапевтический лекарственный мониторинг

Казаков Р. Е., Прокофьев А. Б.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Россия, Москва

Резюме. Статья посвящена описанию мирового опыта персонализированного назначения статинов. Изложены предпосылки включения в алгоритм назначения статинов учета генетического фактора – носительство аллеля с.521C гена SLC01B1, а также описаны причины, затрудняющие внедрение терапевтического лекарственного мониторинга статинов в клиническую практику.

Ключевые слова: фармакогенетика; терапевтический лекарственный мониторинг; генетические биомаркеры; статины; симvastatin; аторvastatin; однонуклеотидные полиморфизмы; SLC01B1

Для цитирования:

Казаков Р.Е., Прокофьев А.Б. Пути оптимизации применения статинов: генетические факторы и терапевтический лекарственный мониторинг // *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2020;(1):11–18. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-11-18

Optimization of statin use: genetic factors and therapeutic drug monitoring

Kazakov RYe, Prokofiev AB

¹ – CCP FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

Abstract. The article is devoted to the description of the global experience of personalized prescription of statins. The prerequisites for including the genetic factor, the carriage of the c.521C allele of the gene SLC01B1, into the statin prescribing algorithm are stated. Also set out the reasons that complicate the introduction of therapeutic drug monitoring of statins into clinical practice are described.

Keywords: pharmacogenetics; therapeutic drug monitoring; genetic biomarkers; statins; simvastatin; atorvastatin; single nucleotide polymorphisms; SLC01B1

For citations:

Kazakov RYe, Prokofiev AB. Optimization of statin use: genetic factors and therapeutic drug monitoring. *Farmakogenetika i farmakogenomika* = *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2020;(1):11–18. (In Russ). DOI: 10.37489/2588-0527-2020-1-11-18

Введение

Необходимость контроля уровня общего холестерина, прежде всего наиболее атерогенного холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), в настоящий момент подтверждено результатами большого числа проведённых рандомизированных контролируемых исследований [1, 2]. Наиболее существенным звеном медикаментозного воздействия на данные показатели является применение статинов, фармакодинамическое действие которых обусловлено селективным ингибированием 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы. Эффективность действия статинов отслеживается по уровню ЛПНП; при этом требования к снижению уровня ЛПНП в крови неуклонно растут. В августе 2019 г.

на прошедшем в Париже конгрессе кардиологов Европейским обществом кардиологов и Европейским обществом атеросклероза были представлены новые клинические рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий [2]. В документе предложены меры по более агрессивной тактике применения препаратов, снижающих уровень ЛПНП, и понижены целевые значения ЛПНП. Для достижения результата предлагается применение статинов в высоких дозах, вплоть до максимальных, а также в сочетании их с селективным ингибитором абсорбции холестерина (эзетимиб) или с ингибиторами пропротеин конвертазы субтилизина / кексина типа 9 (PCSK9), например, с эволокумабом. В частности, в новых рекомендациях для пациентов с очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений определена необходимость снижения ЛПНП

не менее чем на 50 % от исходных значений; целевой уровень — не более 1,4 ммоль/л (55 мг/дл) [2]. При двух сосудистых событиях, произошедших в течение двух лет, рекомендуется назначение статинов в максимально переносимой дозе (!), а целевой уровень ЛПНП в этом случае предельно мал и составляет не более 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) [2].

Таким образом, трендом последних лет является назначение высоких доз статинов, что может сопровождаться увеличением риска развития нежелательных реакций (НР). Наиболее опасными при применении статинов считаются НР со стороны мышечной системы (миопатии, миалгии), поскольку могут быть предвестниками статин-ассоциированной миопатии, самая агрессивная форма которой, — рабдомиолиз, — приводит к некрозу скелетных мышц, что может сопровождаться миоглобинемией, миоглобулинурией, миоглобин-индуцированным острым повреждением почек [3]. Тяжёлой формой заболевания может быть также статин-ассоциированная аутоиммунная миопатия.

На проблему возникновения тяжёлых НР при применении статинов врачи обратили внимание при сочетанном применении церивастатина с фибратами (прежде всего, гемфиброзилом), что стало причиной запрещения церивастатина в начале XXI века. Однако поражение мышечной системы может наблюдаться, хоть и с меньшей вероятностью, при применении других, более безопасных статинов: симвастатина, аторвастатина и др.

Миалгии и миопатии при применении статинов встречаются в 2–3 % случаев [4], согласно другим данным — до 10–25 % [5, 6]. Очень часто НР приводят к отказу пациента принимать статины. Показатели приверженности к гиполипидемическому лечению остаются низкими. Сообщается, что у пациентов, получающих статины для первичной профилактики ишемической болезни сердца, через год частота прекращения приёма составляет от 15 до 60 %, а через два года приближается к 75 % [7].

Персонализированный подход к назначению статинов подразумевает выявление факторов, ассоциированных с частотой возникновения НР со стороны мышечной системы. Одним из инструментов индивидуального подхода к гиполипидемической терапии служит генетическое тестирование пациентов. Несмотря на большое количество полиморфизмов гена *SLCO1B1*, в клинической практике наибольшее значение получил только один из них — rs4149056 (c.521T>C) [8]. *SLCO1B1* кодирует транспортёр органических анионов 1B1 (*OATP1B1*), и снижение его работы обуславливает уменьшение поступления статинов в печень, способствуя накоплению в плазме крови. В России доступны наборы реагентов для определения генотипов данного полиморфизма, имеющие регистрационное удостоверение и, соответственно, разрешённые к применению с диагностической целью.

Другим подходом к индивидуальному лечению относится терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ), представляющий собой измерение концентрации препаратов и их метаболитов в биологических жидкостях. ТЛМ позволяет определить индивидуальный уровень лекарственного средства (ЛС) в крови у конкретного пациента, обусловленный множеством внешних и внутренних факторов, включая состояние систем, участвующих в выведении препарата (функция печени, почек, желудочно-кишечного тракта и т. д.), взаимодействием ЛС, что особенно актуально в условиях полипрагмазии [9]. Также ТЛМ проводят для проверки комплаентности пациента при выявлении причин недостаточной эффективности лечения [9].

Мировой опыт оптимизации назначения симвастатина

Из всех современных статинов, безопасность применения симвастатина в наибольшей степени зависит от генетических особенностей пациента. В настоящее время в мире существуют следующие основополагающие документы, регламентирующие применение генетического тестирования при применении симвастатина:

- рекомендации Консорциума по внедрению клинической фармакогенетики (CPIC) [10];
- руководство Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации развития фармации (DPWG) [11];
- другие национальные руководства;
- фармакогенетическая информация, внесённая в инструкции по применению симвастатина.

Каким образом разрабатываются фармакогенетические руководства в данных организациях?

Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики для выбора соответствующих пар «ген — лекарство» проводит опросы, учитывая также мнение экспертов. Для каждой новой пары ген — лекарство координатор CPIC формирует многопрофильную группу, состоящую из экспертов, имеющих публикации по данной теме и/или обладающих необходимыми знаниями. На основании данных литературы, авторский комитет составляет клинические рекомендации, стратифицированные по фенотипу. Составленный группой проект руководства рассматривается другими членами CPIC, дающими свои отзывы. Затем руководство вместе с отзывами подвергается независимой экспертной оценке. При появлении новых научных данных, способных повлиять на назначение врача, руководство пересматривается и, при необходимости, обновляется [12].

В DPWG, для выбора соответствующих пар «ген к лекарство», кураторами организации ведётся систематический поиск по базе PubMed информации, связанной с влиянием генетических полиморфизмов на процессы фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

Для каждой пары «ген — лекарство» выбранные публикации оцениваются двумя независимыми членами DPWG на основе балльной системы. При этом устанавливается, действительно ли наблюдается достоверная ассоциация в паре «ген — лекарство» и требуется ли рекомендация для коррекции лечения. Все доказательства сводятся в окончательный отчет, содержащий заключение DPWG и, в случае актуальности, терапевтические рекомендации. Эти отчеты затем интегрируются в базу данных для электронного надзора за лекарствами, который используется во всех доступных электронных системах назначения и отпуска лекарств в Нидерландах. Пары «ген — лекарство» обновляются не реже одного раза в четыре года [12].

В 2012 г. было опубликовано руководство CPIC, связанное с полиморфизмом гена *SLCO1B1*, в дальнейшем постоянно обновляющееся [10, 13]. Документ был одобрен Американским обществом фармацевтов систем здравоохранения (ASHP). В руководстве CPIC указано наличие нескольких полиморфизмов, ассоциированных с НР. Тем не менее, рекомендации по дозированию были приведены только для гаплотипов с четкой ассоциацией генотипа *SLCO1B1* и вызванной симвастатином миопатией (*SLCO1B1**5, *SLCO1B1**15 и *SLCO1B1**17) [13, 14]. В то же время FDA добавило изменение в инструкцию, согласно которому рекомендовано не начинать лечение симвастатином с дозы 80 мг/сут. Тем самым, уменьшается когорта пациентов, принимающих симвастатин в высокой дозе, для которых особенно актуально генетическое тестирование. Но и в более щадящей дозе 40 мг/сут генетическая информация может быть полезной для определения риска развития миопатии у носителей аллеля *c.521C*.

Согласно руководству CPIC, рекомендовано у носителей аллеля *c.521C* снижение дозы симвастатина до 20 мг/сут либо замена данного ЛС на правастатин или розувастатин [10]. Также важен контроль уровня активности креатинфосфокиназы.

Если пациенты — носители аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1* — не достигают оптимальной эффективности при сниженной дозе симвастатина (например, 20 мг/сут), рекомендуется заменить статин на другой, с учётом следующего [10]:

- использовать статин с более высокой эффективностью, который можно назначить в более низкой дозе (аторвастатин, розувастатин или питевастатин);
- учитывать лекарственные взаимодействия (например, с сильными ингибиторами *CYP3A4*: боцепревиром, кларитромицином, циклоспорином);
- учитывать соответствующие сопутствующие заболевания (например, наличие травм, почечной недостаточности, пересаженных солидных органов, заболеваний щитовидной железы).

На рисунке 1 приведён алгоритм применения генетического тестирования при назначении симвастатина, учитывающий вышеприведённые рекомендации.

Рабочая группа по фармакогенетике Королевской

голландской ассоциации фармацевтов у пациентов с генотипами *c.521CC* и *c.521CT* рекомендует сменить лечение, с учётом дополнительных факторов риска возникновения статиновой миопатии [13, 14]. Препаратами выбора могут быть розувастатин и правастатин, а также флувастатин. Если же смена препарата невозможна, то в этом случае доза симвастатина не должна превышать 40 мг/сут. Пациент должен быть информирован, что при появлении мышечных симптомов ему необходимо срочно обратиться к лечащему врачу.

Фармакогенетическая информация в инструкциях по применению симвастатина

В инструкциях по применению симвастатина приводится достаточно подробная фармакогенетическая информация. В частности, в рекомендациях Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Швейцарии («Swissmedic») указано, что снижение активности транспортера *OATP1B1* у носителей аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1* приводит к увеличению AUC симвастатиновой кислоты, основного активного метаболита, у гетерозиготных носителей аллеля *c.521C* приблизительно на 120 %, и у гомозиготных носителей — на 221 %, по сравнению с пациентами «дикого типа» (*c.521TT*). Также в инструкции приводится частота аллеля *c.521C*, характерная для европеоидной расы, — 18 %. Приведены частоты риска развития миопатии, связанной с высокими дозами симвастатина (80 мг/сут): безотносительно генетических особенностей — 1 %, у гетерозиготных носителей аллеля *c.521C* — 1,5 %, у гомозиготных носителей аллеля *c.521C* — 15 %! (результаты исследования SEARCH) [15]. Приведены также результаты масштабного исследования, согласно которым частота миопатий у пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, принимающих симвастатин в дозе 40 мг/сут в течение 3,9 лет, составила: у лиц не китайской национальности — 0,05 % ($n = 7\,367$), у китайцев — 0,24 %.

На основании изложенного, Swissmedic предлагает следующее:

- симвастатин пациентам из Азии необходимо применять с осторожностью, начиная с наименьшей дозы;
- генотипирование может использоваться в качестве одного из аргументов при оценке «польза—риск»;
- у пациентов с генотипом *c.521CC* не следует назначать симвастатин в дозе 80 мг/сут;
- отсутствие аллеля *c.521C* не исключает возможность развития миопатии.

Всю эту информацию, с незначительными перефразированиями и сокращениями, можно встретить в инструкциях по применению симвастатина многих стран мира, в том числе и в последних отечественных инструкциях, размещённых на сайте Государственного реестра лекарственных средств (<https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>).

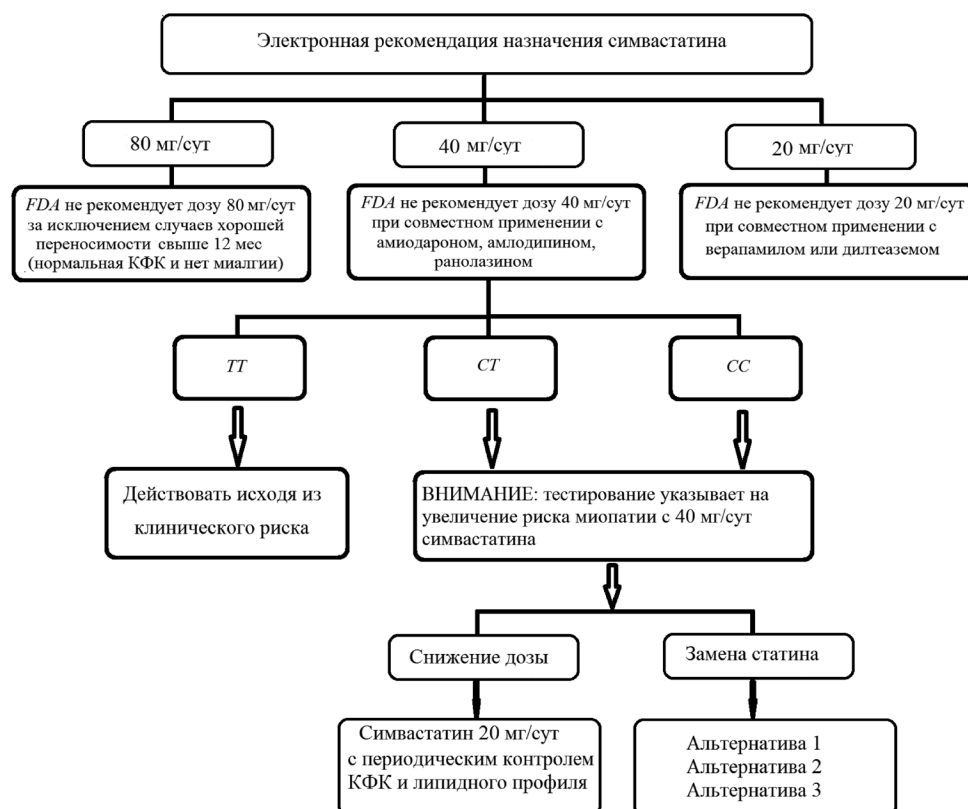


Рис. 1. Один из возможных алгоритмов принятия решения при назначении симвастатина, реализованный в Медицинском центре университета Вандербильта (США) [13]

Ограничение применения высоких доз симвастатина в США

Убедительные результаты исследования SEARCH [15] способствовали ограничению FDA применения высоких доз симвастатина (см. выше). Теперь в США (а также и в странах Европы) не рекомендуется начинать лечение симвастатином с дозы 80 мг/сут, однако такая доза допустима, если пациент принимает препарат в высокой дозе более года без признаков НР со стороны мышечной ткани. Однако при первичном назначении интенсивной гиполипидемической терапии рекомендуется выбрать другой препарат из группы статинов, избегая применения симвастатина в высокой дозе.

Мировой опыт оптимизации назначения аторвастатина

По сравнению с симвастатином, развитие миопатии при применении аторвастатина в меньшей степени ассоциировано с полиморфизмом гена *SLCO1B1*. Результаты исследований по оценке безопасности аторвастатина у носителей аллеля *c.521T>C* (*rs4149056*) гена *SLCO1B1* противоречивы. Исследование STRENGTH выявило небольшое, но достоверное увеличение побочных эффектов со стороны мышц у носителей гаплотипа *SLCO1B1*5*, принимавших аторвастатин: из семи генетических вариантов пяти генов-кандидатов

только полиморфизм *rs4149056* гена *SLCO1B1* был ассоциирован с отказом от лечения вследствие любых НР ($p = 0,03$) (также прекращение приёма препарата из-за НР было связано с женским полом) [16]. Тем не менее, фармакогенетическое тестирование при назначении аторвастатина может быть перспективным.

В настоящее время в мире существуют следующие основополагающие документы, регламентирующие применение генетического тестирования при назначении аторвастатина:

- руководство Рабочей группы по фармакогенетике Королевской голландской ассоциации развития фармации (DPWG) [11];
- фармакогенетическая информация, внесенная в инструкции по применению аторвастатина.

Фармакогенетический подход к назначению аторвастатина Королевской голландской ассоциацией развития фармации

Рабочая группа по фармакогенетике DPWG изучила 13 научных работ, опубликованных в период с 2005 по 2012 гг. Поскольку были найдены лишь ограниченные доказательства связи полиморфизма *c.521T>C* с развитием миопатии при применении аторвастатина, смена лечения у носителей данного аллеля предлагается только при наличии дополнительных факторов риска [11].

В связи с этим, DPWG предложила следующие рекомендации.

- Полиморфизм гена *SLCO1B1* может быть причиной сниженного поступления аторвастатина в печень, что обуславливает повышение концентрации аторвастатина в плазме крови.

- При наличии, помимо носительства аллеля *c.521T>C*, дополнительных факторов риска статин-индуцированной миопатии, следует выбрать альтернативный статин (но не симвастатин, поскольку его поступление в печень также зависит от полиморфизма гена *SLCO1B1*). Следует учитывать, что фармакокинетические процессы розувастатина и правастатина в одинаковой степени зависят от полиморфизма гена *SLCO1B1*, но зато на них не влияют ингибиторы *CYP3A4*, такие как амиодарон, верапамил и дилтиазем. Флувастатин не ассоциирован с полиморфизмом гена *SLCO1B1* и не взаимодействует с ЛС — ингибиторами *CYP3A4*. Если альтернативный вариант невозможен: пациент должен быть проинформирован о необходимости обращения к лечащему врачу в случае возникновения НР со стороны мышечной системы.

- Если дополнительные факторы риска статин-индуцированной миопатии отсутствуют: пациент должен быть проинформирован о необходимости обращения к лечащему врачу в случае возникновения НР со стороны мышечной системы.

Дополнительными факторами риска статин-индуцированной миопатии могут быть патофизиологические (почечная недостаточность, миопатия в анамнезе, сахарный диабет, очень молодой или очень пожилой возраст, женский пол, гипотиреоз), а также межлекарственные взаимодействия (доза статина, применение ингибиторов *OATP1B1* и/или *CYP3A*) [17].

Фармакогенетическая информация в инструкциях по применению аторвастатина

В рекомендациях для инструкций по применению комбинированного препарата амлодипин + аторвастатин + периндоприл Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Швейцарии приводится информация, согласно которой у носителей генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1* АУС аторвастатина в плазме крови в 2,4 раза выше, чем у пациентов с генотипом *c.521TT*, что может увеличить риск развития миопатии, включая рабдомиолиз. Уровень рекомендации указывает на ознакомительный характер вышеизложенной информации, не требующий и не рекомендуемый проведения генетического тестирования.

Такая же ознакомительная информация, без каких-либо побуждений к действию, размещена в инструкциях по применению аторвастатина во многих странах, в том числе и в последних отечественных инструкциях на сайте Государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>.

Мировой опыт оптимизации назначения розувастатина

Как и при применении других статинов, розувастатин может вызывать НР со стороны мышечной системы: миалгии, в отдельных случаях — миопатии и рабдомиолиз. Руководств, регламентирующих применение генетического тестирования при назначении розувастатина, на данный момент не разработано. Тем не менее, в инструкциях к применению розувастатина содержится определённая фармакогенетическая информация, которую лечащий врач может использовать для коррекции лечения.

В частности, в инструкциях FDA указано следующее: «Высокие концентрации розувастатина в плазме были зарегистрированы у очень небольших групп пациентов (3–5 человек), у которых оба аллеля гена *SLCO1B1* кодировали *OATP1B1* со сниженной транспортной активностью. Влияние полиморфизма данного гена на эффективность и/или безопасность розувастатина чётко не установлено».

В инструкциях Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Швейцарии приводится информация [18]:

- Повышенный уровень розувастатина в плазме крови наблюдался у народов Азии (АУС у них в 2 раза выше, чем у европеоидов). Причины этих межрасовых различий не изучены. Рекомендуемая начальная доза для монголоидов составляет 5 мг, а доза 40 мг им противопоказана.

- Доступность розувастатина зависит, среди прочего, от транспортных белков: *OATP1B1* (ген *SLCO1B1*) и *BCRP* (ген *ABCG2*) — белок устойчивости к раку груди. Генотип *c.521CC* гена *SLCO1B1* ассоциирован с 1,7-кратным повышением АУС розувастатина, а генотип *c.421AA* гена *ABCG2* — с 2,4-кратным, по сравнению с вариантами *c.521TT* и *c.421CC*, соответственно. Таким пациентам рекомендуется уменьшение дозировки розувастатина или комбинированного препарата, содержащего эзетимиб с розувастатином.

В последних отечественных инструкциях, размещенных на сайте Государственного реестра лекарственных средств <http://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>, можно найти информацию о важности полиморфизмов *c.521T>C* гена *SLCO1B1* и *c.421C>A* гена *ABCG2*, и пациентам — носителям генотипа *c.521CC* или *c.421AA* рекомендуется максимальная доза розувастатина — 20 мг/сут. Также указано, что розувастатин противопоказан в дозе 40 мг/сут при наличии факторов предрасположенности к миопатии (почечная недостаточность средней степени тяжести, гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, принадлежность к монголоидной расе и пр.). В инструкциях есть предупреждение о возможности межлекарственного взаимодействия розувастатина на уровне *OATP1B1* и/или *BCRP*.

Мировой опыт оптимизации назначения правастатина

Захват правастатина гепатоцитами в меньшей степени, чем симвастатина и аторвастатина, зависит от OATP1B1; он, впрочем, как и аторвастатин, является также субстратом другого транспортера органических анионов — OATP2B1, что ослабляет влияние полиморфизма гена *SLCO1B1* на фармакологический ответ. В рекомендациях FDA по применению правастатина некоторое время фигурировали гены *APOE* и *LDLR*; в настоящее время данные генетические факторы удалены из списка биомаркеров, по всей видимости, из-за недостаточности доказательной базы.

Мировой опыт оптимизации назначения питавастатина

В инструкциях Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения Швейцарии приводится следующая информация [19]: питавастатин активно транспортируется различными печёночными транспортерами, включая OATP1B1 и OATP1B3, в гепатоциты, поэтому генетическая изменчивость гена *SLCO1B1* может влиять на концентрацию питавастатина. AUC в плазме колеблется примерно в 4 раза между самым высоким и самым низким значением.

Ранее, в алгоритме *Niemä M* (2010 г.), были рекомендованы следующие дозировки питавастатина [22]:

- носители генотипа *c.521TT* гена *SLCO1B1* — 4 мг/сут;
- носители генотипа *c.521TC* гена *SLCO1B1* — 2 мг/сут;
- носители генотипа *c.521CC* гена *SLCO1B1* — 1 мг/сут.

Учёт генетических факторов при назначении статинов в России

В 2011 г. в России были изданы рекомендации по фармакогенетическому тестированию для практикующих врачей [20]. Таким образом, появилась возможность интерпретировать результаты генетического тестирования и учитывать их в клинической практике. Это дало толчок к развитию методов определения генотипов клинически значимого маркера rs4149056, появлению диагностических наборов, имеющих регистрационное удостоверение, то есть разрешённых для применения в диагностике. В данных рекомендациях было предложено использовать следующий алгоритм интерпретации результатов фармакогенетического тестирования: при выявлении носительства аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1* максимальная доза статинов не должна превышать указанные в табл. 1 значения. То есть для пациентов с гетерозиготным носительством аллеля *c.521C* (высокий риск развития миопатии) максимальная доза симвастатина, аторвастатина,

правастатина и розувастатина ниже, чем для пациентов «дикого типа» (*c.521TT*), а для пациентов с гомозиготным носительством аллеля *c.521C* (очень высокий риск развития миопатии) максимальная доза симвастатина или аторвастатина снижается ещё в большей степени.

Таблица 1

Максимальные дозы статинов, в зависимости от генотипа пациента [20, 21]

	<i>c.521TT</i>	<i>c.521TC</i>	<i>c.521CC</i>
Симвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Аторвастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	20 мг/сут
Правастатин	80 мг/сут	40 мг/сут	40 мг/сут
Розувастатин	40 мг/сут	20 мг/сут	20 мг/сут
Флувастатин	80 мг/сут	80 мг/сут	80 мг/сут

Данный алгоритм, первоначально предложенный *Niemä M* [22], в 2011 г. был включён в Практические рекомендации экспертов Европейского научного фонда по применению фармакогенетического тестирования (2011) [23].

Терапевтический лекарственный мониторинг при применении статинов

ТЛМ позволяет быстро и точно определять индивидуальный уровень статинов и их метаболитов в крови у конкретного пациента. Этот метод можно использовать для персонализированной терапии у пациентов с нарушением функции печени, почек, желудочно-кишечного тракта, в условиях полипрагматии, а также для проверки комплаентности пациента при выявлении причин недостаточной эффективности лечения [9]. Однако в настоящий момент применение ТЛМ при статинотерапии не имеет широкого распространения, и, соответственно, отсутствуют рекомендации к его проведению. Этому есть ряд объяснений. Прежде всего, статины не являются лекарствами с узким терапевтическим диапазоном, для которых рекомендуется проведение ТЛМ. С другой стороны, персонализированный подбор дозы лечащим врачом зависит от многих составляющих: от результатов анализа крови на липидный профиль, от целевого значения ЛПНП (связанного, в свою очередь, с риском развития сердечно-сосудистых осложнений), с диетой пациента, с носительством аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1*. Помимо этого, врач мониторирует основные маркеры повреждения мышечных клеток (повышение в крови уровня креатинфосфокиназы — КФК), а также маркеров оценки функциональных нарушений печени: активность в крови аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Кроме того, при метаболизме, например, аторвастатина, происходит его окисление различными изоферментами цитохрома P-450, с образованием

орто- и парагидроксилированных метаболитов, которые также могут быть активными и обуславливают до 70 % ингибирующей активности ГМГ-КоА-редуктазы. То есть, необходимо учитывать суммарный вклад нескольких соединений.

Тем не менее, методы ТЛМ разрабатываются и применяются для исследовательских целей. По мнению авторов одного исследования [24], в настоящее время должны быть разработаны, утверждены и испытаны на применимость методы определения в плазме крови человека всех продаваемых в настоящее время статинов и их активных метаболитов, которые могут в дальнейшем применяться для мониторинга терапевтических препаратов, а также для проверки приверженности к лечению.

Заключение

Применение ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, статинов, в качестве гиполипидемической терапии, определили новые подходы к первичной и вторичной профилактике ИБС и других атеросклеротических сосудистых поражений. Оказывая адресное высокоэффективное воздействие, они уменьшают суммарный риск летальных исходов от всех сердечно-сосудистых заболеваний, и поэтому статины надлежит назначать всем пациентам с высоким риском возникновения этих заболеваний [25]. Однако в ряде стран, в том числе и в России, существует предубеждение перед статинами. Из опасения вызвать серьёзные НР, статины часто назначаются в неоправданно низких дозах, что снижает эффективность их применения. Интенсивная терапия статинами применяется менее чем у 2 % пациентов, поэтому в ряде случаев целевые значения ЛПНП не достигаются. Генетическое тестирование, позволяющее учитывать генетические факторы и стабилизировать фармакологический ответ на статины, может повышать комплаентность к гиполипидемической терапии и спо-

собствовать назначению более высоких доз статинов при возможности контроля безопасности.

Вариабельность фармакологического ответа при применении статинов зависит от полиморфизма генов, продукты которых ответственны за процессы фармакокинетики и фармакодинамики. При этом, несмотря на множество участвующих генов, практическую целесообразность для повышения безопасности получил лишь полиморфизм гена *SLCO1B1*, кодирующий транспортёр органических анионов *OATP1B1*. Носительство аллеля *c.521C* гена *SLCO1B1* в гетерозиготном состоянии существенно повышает риск развития миопатии; гомозиготное носительство данного аллеля увеличивает риск многократно. Генетическое тестирование указанного маркера для предсказания риска миопатии наиболее актуально для симвастатина, в меньшей степени для аторвастатина, правастатина и розувастатина. Для розувастатина также актуален полиморфизм *c.421C>A* гена *ABCG2*.

Генетическое тестирование может проводиться скринингово, до назначения статинов, или же после возникновения НР со стороны мышечной системы для поиска их причины [17].

В настоящее время существует потребность в актуализации фармакогенетических рекомендаций по применению статинов, а также в разработке ТЛМ статинов и их активных метаболитов. Эти методы могут служить в качестве научного инструмента, улучшающего прецизионность исследований, с дальнейшей перспективой использования в персонализированной медицине.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов: авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Участие авторов: Казаков Р.Е. — написание текста; Прокофьев А.Б. — редактирование, финальное утверждение рукописи.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казаков Руслан Евгеньевич

ORCID ID: 0000-0003-0802-4229

к. б. н., начальник отдела Персонализированной медицины и клинической фармакогенетики ЦКФ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Россия, Москва

Прокофьев Алексей Борисович

ORCID ID: 0000-0001-7024-5546

д. м. н., профессор, директор Центра клинической фармакологии ЦКФ ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, Россия, Москва

Kazakov Ruslan Ye.

ORCID ID: 0000-0003-0802-4229

Candidate of Biology Sciences, head of the Department of Personalized medicine and clinical pharmacogenetics CCP FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

Prokofiev Alexei B.

ORCID ID: 0000-0001-7024-5546

Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the Center for clinical pharmacology CCP FSBI «Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russia, Moscow

Литература / References

1. Baigent C, Keech A, Kearney PM 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 Oct 8;366(9493):1267–1278. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67394-1.
2. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: Lipid Modification to Reduce Cardiovascular Risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140–205. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.08.014.
3. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 24;67(20):2395–2410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071.
4. Josan K, Majumdar SR, McAlister FA. The efficacy and safety of intensive statin therapy: A meta-analysis of randomized trials. *CMAJ*. 2008 Feb 26;178(5):576–584. DOI: 10.1503/cmaj.070675.
5. Cohen JD, Brinton EA, Ito MK, Jacobson TA. Understanding statin use in america and gaps in patient education (usage): An internet-based survey of 10,138 current and former statin users. *J Clin Lipidol*. May-Jun 2012;6(3):208–215. DOI: 10.1016/j.jacl.2012.03.003.
6. Bruckert E, Hayem G, Dejager S et al. Mild to moderate muscular symptoms with high-dosage statin therapy in hyperlipidemic patients — The primo study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2005 Dec;19(6):403–414. DOI: 10.1007/s10557-005-5686-z.
7. Canestaro WJ, Brooks DG, Pers DC. Statin Pharmacogenomics: Opportunities to Improve Patient Outcomes and Healthcare Costs with Genetic Testing. *J Pers Med*. 2012 Oct 17;2(4):158–174. DOI: 10.3390/jpm2040158.
8. Котловский М.Ю., Покровский А.А., Котловская О.С. и др. Ген SLCO1B1 в аспекте фармакогенетики // *Сибирское медицинское обозрение*. — 2015. — № 1. — С. 5–15. [Kotlovsky MY, Pokrovskiy AA, Kotlovskaya OS et al. SLCO1B1 gene in the aspect of pharmacogenetics. *Sibirskoe medicinskoe obozrenie*. 2015;(1):5–15. (In Russ).]
9. Соколов А.В., Тищенко И.Ф., Белоусов Ю.Б. Оптимизация фармакотерапии на основе терапевтического лекарственного мониторинга // *Лечебное дело*. — 2004. — № 3. — С. 34–39. [Sokolov AV, Tishchenko IF, Belousov YuB. Optimizaciya farmakoterapii na osnove terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa. *Lechebnoe delo*. 2004;(3):34–39. (In Russ).]
10. URL: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-simvastatin-and-slc01b1/>
11. URL: <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1/pharmacogenetics/>
12. Bank PCD, Caudle KE, Swen JJ et al. Comparison of the Guidelines of the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and the Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Apr;103(4):599–618. DOI: 10.1002/cpt.762.
13. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG et al. The Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium: CPIC Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Jul;92(1):112–117. DOI: 10.1038/clpt.2012.57.
14. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014 Oct;96(4):423–428. DOI: 10.1038/clpt.2014.125.
15. Link E, Parish S, Armitage J et al. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy — a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008 Aug 21;359(8):789–799. DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.
16. Voora D, Shah SH, Spasojevic I et al. The SLCO1B1*5 Genetic Variant is Associated with Statin-Induced Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2009 Oct 20;54(17):1609–1616. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.053.
17. Lamoureux F, Dufloth T, French Network of Pharmacogenetics (RNPGX). Pharmacogenetics in cardiovascular diseases: State of the art and implementation—recommendations of the French National Network of Pharmacogenetics (RNPGx). *Therapie*. 2017 Apr;72(2):257–267. DOI: 10.1016/j.therap.2016.09.017.
18. URL: <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=56139>
19. URL: <https://amiko.oddb.org/de/fi?gtin=62329&highlight=Polymorphismus>
20. Сычев Д.А. Фармакогенетическое тестирование: клиническая интерпретация результатов (рекомендации для практикующих врачей). — М.: 2011. 88с. [Sychev DA. Farmakogeneticheskoe testirovanie: klinicheskaya interpretaciya rezul'tatov (rekommendacii dlya praktikuyushchih vrachej). Moscow: 2011. (In Russ).]
21. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U et al. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2011 Jan;12(1):113–124. DOI: 10.2217/pgs.10.147.
22. Niemi M: Transporter pharmacogenetics and statin toxicity. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Jan;87(1): 130–133. DOI: 10.1038/clpt.2009.197.
23. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A et al. Pharmacogenetics: from bench to byte— an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 May; 89(5): 662–673. DOI: 10.1038/clpt.2011.34.
24. Wägmann L, Hemmer S, Caspar AT, Meyer MR. Method development for quantitative determination of seven statins including four active metabolites by means of high-resolution tandem mass spectrometry applicable for adherence testing and therapeutic drug monitoring. *Clin Chem Lab Med*. 2020 Apr 28;58(5):664–672. DOI: 10.1515/cclm-2019-0763.
25. Архипов ВВ, Городецкая ГИ, Демидова ОА и др. Анализ проблем безопасности применения статинов у пациентов с сахарным диабетом и гипотиреозом. *Безопасность и риск фармакотерапии*. 2019;7(4): 163–175. [Arkhipov VV, Gorodetskaya GI, Demidova OA et al. Analysis of Safety Issues of Using Statins in Patients with Diabetes and Hypothyroidism. *Safety and Risk of Pharmacotherapy*. 2019;7(4):163–175. (In Russ).] DOI: 10.30895/2312-7821-2019-7-4-163-175.