

ОЦЕНКА ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ СПОЗИЦИИ ФАРМАКОГЕНЕТИКИ

Соловей С.П.¹, Карпова И.С.¹, Огурцова С.Э.²

1ГУ Республиканский научно-практический центр «Кардиология», г. Минск

2ГНУ «Институт биоорганической химии НАН Беларуси», г. Минск.

Актуальность исследования:

Известно, что статины у части пациентов не оказывают ожидаемого гиполипидемического действия, что снижает превентивную роль данной группы лекарственных средств, в том числе среди лиц высокого риска сердечно-сосудистых осложнений. В результате фармакогенетических исследований выявлен ряд генов, мутации в которых приводят к изменению фармакологического ответа при приеме статинов. В частности, носительство с.521С аллели гена SLCO1B1 обуславливает сниженную работу белка-переносчика статинов в гепатоцит, что увеличивает его концентрацию в крови и может быть сопряжено как с неэффективностью терапии, так и с развитием нежелательных лекарственных реакций со стороны мышечной ткани. Определение генотипов по аллельному варианту SLCO1B1*5 дает возможность заранее прогнозировать ответ на лечение.

Цель исследования:

Провести сравнение гиполипидемического действия и частоты развития мышечных симптомов при назначении розувастатина и аторвастатина в зависимости от носительства полиморфных вариантов гена белка-переносчика органических анионов SLCO1B1 в белорусской когорте лиц.

Материал и методы исследования:

В исследование включались лица с наличием дислипидемии и показаниями для ее коррекции мужского и женского пола старше 40 лет с различным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, определяемым по шкале SCORE, постоянно проживающие на территории Беларуси (n = 249). Определение концентрации общего холестерина (ХЛ), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), липопротеидов высокой плотности, триглицеридов проводилось на автоматическом биохимическом анализаторе (Architect c4000, Abbott, США) исходно, через 4 и 8 недель терапии и при необходимости изменения лечения. С целью контроля безопасности терапии определяли уровень показателя мышечного повреждения (КФК) и печеночных трансаминаз. Нарушения липидного спектра крови у всех участников соответствовали первичной изолированной или сочетанной гиперлипидемии. Осуществляли мониторинг приверженности и переносимости лечения, в том числе болевого синдрома, а также учет приема сопутствующих лекарственных средств. Для выявления «мышечных» симптомов и их взаимосвязи с приемом статинов проводилось анкетирование и подсчет баллов: связь мышечной боли с приемом статинов считалась весьма вероятной при сумме баллов 9-11, средней вероятности – 7-8 баллов и маловероятной – менее 7 баллов. Пациентам, подписавшим информированное согласие на прием статинов, назначались розувастатин и аторвастатин в индивидуально подобранных дозах (10-40 мг) в зависимости от расчета необходимого процента снижения ХС ЛПНП для достижения целевого с учетом исходного уровня и величины сердечно-сосудистого риска. Определение полиморфизма гена SLCO1B1 выполнялось путем проведения полимеразной цепной реакции препаратов ДНК человека, полученных из периферической крови, которая доставлялась в лабораторию в течение 24 часов. Длительность наблюдения составила 12 месяцев.

Результаты:

Установлено, что распределение аллелей и генотипов гена SLCO1B1 в белорусской когорте лиц занимает положение, характерное для европеоидной популяции, превалирует гомозиготный генотип ТТ, который ассоциирован с низким риском развития миопатий при применении статинов (рис. 1).

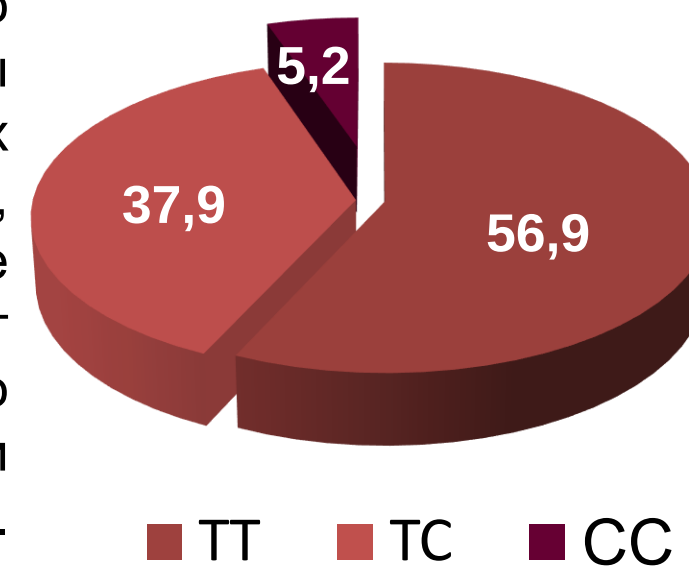


Рис. 1. Распространенность частот генотипов гена SLCO1B1 (%)

У гомозиготных носителей мутантной аллели С не происходило достоверного снижения как общего ХС, так и ХС ЛПНП, в итоге в 66,7% случаев величина ХСЛПНП целевого уровня не достигла (рис. 3). Только у пациентов из группы принимавших аторвастатин в дозе 40 мг при «недостижении» целевого значения ХС ЛПНП производилась замена на розувастатин 20-40 мг (10 чел.) с положительным гиполипидемическим эффектом.

В динамике наблюдения жалобы на боли в мышцах и суставах предъявили 22 чел., однако вероятной взаимосвязь с приемом статинов (>9 баллов) расценена у 13 пациентов (6,6 %). При наличии носительства мутантной аллели С гена SLCO1B1 отмечалось увеличение частоты встречаемости мышечных симптомов и артралгий на фоне приема статинов (p<0.05). Данная симптоматика послужила поводом для самостоятельной отмены статина у 8 чел. Взаимосвязь мышечных симптомов с уровнем КФК крови не установлена.

Выводы:

Полученные результаты могут служить основой для персонифицированного выбора статина и его дозы при необходимости назначения высокоинтенсивной терапии или в случае развития недостаточного гиполипидемического эффекта среднетерапевтических доз.

Распространенность исследуемых генотипов схожа с распространенностью в российской популяции. При этом частота встречаемости мутантной аллели 521С гена SLCO1B1*5, носительство которой ассоциируется с замедленным метаболизмом статинов, меньшей эффективностью и повышенным риском развития нежелательных явлений, оказалась высокой - 23%. Среди носителей дикого типа генотипа SLCO1B1, как в гомозиготном (ТТ), так и в гетерозиготном виде (ТС), регистрировали достоверно большую степень снижения ХС ЛПНП (p<0,001) в сравнении с гомозиготными носителями вариантной аллели С (рис. 2).

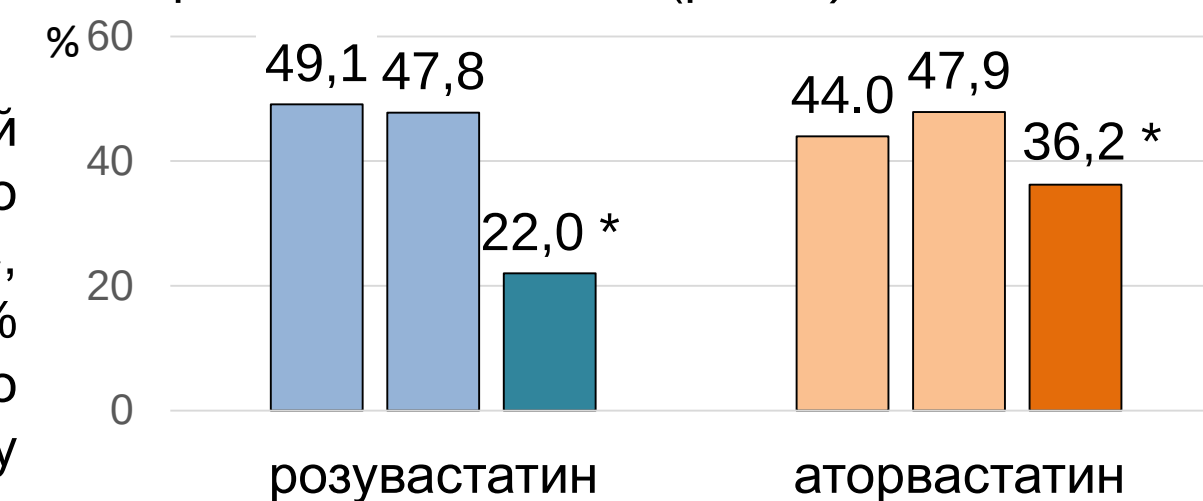


Рис. 2. Процент снижения ХС ЛПНП на фоне приема розувастатина и аторвастатина в зависимости от генотипа гена SLCO1B1(%)



Рис. 3. Процент достижения целевого уровня ХС ЛПНП у пациентов с различным генотипом гена SLCO1B1