

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНА *SLCO1B1* И СТАТИН-АССОЦИИРОВАННАЯ МИОПАТИЯ У РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

Петров В. И., Смушева О. Н., Соловкина Ю. В., Шаталова О. В.

Цель. Оценка риска поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины, и возможности применения типирования гена *SLCO1B1* для оценки риска развития этой нежелательной лекарственной реакции (НЛР).

Материал и методы. Проведен осмотр 258 пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих статины. Для оценки достоверности причинно-следственной связи «НЛР — статины» были использованы классификация и критерии, рекомендованные ВОЗ и алгоритм Naranjo.

Результаты. Были стратифицированы 3 группы: I — пациенты с мышечной болью/слабостью с определенной и вероятной степенью достоверности причинно-следственной связи «НЛР — статины» (n=31); II — пациенты с мышечными симптомами с возможной и сомнительной степенью достоверности причинно-следственной связи «НЛР — статины» (n=27); III — пациенты без мышечных симптомов (n=200); из этой группы в дальнейшее исследование в результате рандомизации было включено 35 человек. Среди пациентов с мышечными симптомами численно преобладали женщины (в I группе — 61,3% (19/35); (p>0,05 во всех группах). Средняя продолжительность гипохолестеремической терапии пациентов I группы составила 48,8 месяцев (p<0,0001 при сравнении со II и III группами). Манифестация мышечных симптомов у большинства (19/35) пришлась на первый год терапии (отношение шансов (ОШ) 2,5; p=0,0841) Средние дозы аторвастатина были больше у пациентов I группы: 38,3 мг/сут (p I vs II=0,0004; p I vs III=0,0139). В результате генотипирования по аллельному варианту *SLCO1B1**5 была выявлена тенденция большей частоты C — аллеля в I группе по сравнению со II и III группами: ОШ I vs II 2,35 (p=0,1242); ОШ I vs III 2,37 (p=0,0732); ОШ II vs III 1,00 (p>0,9999). Предложен алгоритм диагностики статин-индуцированной миопатии.

Заключение. У пациентов с ИБС НЛР в виде миопатии выявлялись в 12% случаев. Значимые предикторы: длительность гипохолестеремической терапии 12 месяцев и более (ОШ 7,7, p=0,0002), прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут и более (ОШ 2,67, p=0,0139). Частота статин-ассоциированных мышечных

явлений была выше у женщин (ОШ 1,88, p=0,23) и носителей аллельного варианта *SLCO1B1**5 (ОШ 2,37, p=0,0732).

Российский кардиологический журнал 2014, 10 (114): 69–72
<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-69-72>

Ключевые слова: статины, миопатия, полиморфизм *SLCO1B1*; нежелательная лекарственная реакция.

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет МЗ РФ, Волгоград, Россия.

Петров В. И. — заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, д.м.н., профессор, кафедра клинической фармакологии и интенсивной терапии, заведующий кафедрой, Смушева О. Н. — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, руководитель регионального центра мониторинга безопасности лекарственных средств, Соловкина Ю. В.* — к.м.н., ассистент кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии, Шаталова О. В. — к.м.н., докторант кафедры клинической фармакологии и интенсивной терапии.

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): jsolovkina@gmail.com

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, ДИ — доверительный интервал, КК — креатинкиназа, НЛР — нежелательная лекарственная реакция, ОШ — отношение шансов.

Рукопись получена 29.04.2014

Рецензия получена 08.05.2014

Принята к публикации 15.05.2014

THE *SLCO1B1* GENE POLYMORPHISM AND STATIN-INDUCED MYOPATHY IN RUSSIAN PATIENTS

Petrov V. I., Smuseva O. N., Solovkina Yu. V., Shatalova O. V.

Aim. To evaluate the risk of muscle tissue damage in patients taking statins, and usefulness of the gene *SLCO1B1* typing for the risk estimation of such an unpleasant adverse drug reaction (ADR).

Material and methods. The observation of 258 patients with ischemic heart disease, taking statins, was conducted. To evaluate the credibility of cause-outcome relation «ADR – statin» the WHO classifications and criteria were used together with Naranjo algorithm.

Results. The 3 groups were stratified: I – patients with muscle pain or weakness and with probable to definite chance of the cause-outcome relation (n=31); II – patients with muscle symptoms and possible or doubtful degree of credibility for cause-outcome relation (n=27); III – patients without muscle symptoms (n=200); of those into further study we included 35 subjects. Among those with muscle symptoms women were more prevalent (I group – 61,3% (19/35); (p>0,05 in all groups). Mean time of hypolipidemic therapy of 1st group patients was 48,8 months (p<0,0001 vs 2nd and 3rd groups). Manifesting of muscle symptomatic in a majority of patients (19/35) was during the first year of therapy (RR 2,5; p=0,0841). Average doses of statins were higher in those of the 1st group: 38,3 mg/day (p I vs II=0,0004; p I vs

III=0,0139). As a result of allele *SLCO1B1**5 typing a tendency of more frequent C-allele in the 1st group was found comparing to 2nd and 3rd groups: RR I vs II 2,35 (p=0,1242); RR I vs III 2,37 (p=0,0732); RR II vs III 1,00 (p>0,9999). The algorithm for statin-induced myopathy was invented.

Conclusion. In patients with CHD the ADR as myopathy were found in 12% of cases. The most significant predictors: duration of hypolipidemic therapy more than 12 months (RR 7,7; p=0,0002), atorvastatin usage in dose more than 40 mg per day (RR 2,67, p=0,0139). The prevalence of statin-associated muscle events was higher in women (RR 1,88, p=0,23) and carriers of allele type *SLCO1B1**5 (RR 2,37; p=0,0732).

Russ J Cardiol 2014, 10 (114): 69–72

<http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2014-10-69-72>

Key words: statins, myopathy, polymorphism *SLCO1B1*; adverse drug reaction.

SBEI HPE Volgograd State Medical University of the MH RG, Volgograd; Russia.

Фармакогенетическое тестирование широко используется в диагностике и прогнозировании нежелательных лекарственных реакций. Так, широкое применение оно получило в кардиологической практике

для подбора стартовых доз непрямых антикоагулянтов и антиагрегантов [1]; возможным является применение при оценке эффективности и безопасности β-адреноблокаторов [2], антиаритмиков [3], ингибито-

ров ангиотензинпревращающего фермента, блокаторов рецепторов ангиотензина II [4]. Исследование SEARCH 2008 года продемонстрировало связь между носительством аллельного варианта *SLCO1B1*5* и высокой частотой развития статин-индуцированной миопатии в (60% случаев при применении статинов в высоких дозах) [5]. Ввиду широкого применения этого класса гиполипидемических препаратов проблема их безопасности является особенно актуальной. Неопределенной остается и частота миопатии среди российской когорты пациентов, принимающих статины. Целью нашего исследования явилась оценка риска поражения мышечной ткани у российских пациентов, принимающих статины, и возможности применения фармакогенетического тестирования для оценки риска развития этой НЛР.

Материал и методы

Проведен опрос и осмотр 258 пациентов с ишемической болезнью сердца, принимавших статины. Проведение исследования было одобрено региональным независимым этическим комитетом. До включения в исследование у всех его участников была получена письменная форма информированного согласия. Критериями исключения явились воспалительные, метаболические и наследственные миопатии, эпилепсия, миастения, недавно перенесенные травмы скелетных мышц, хирургические вмешательства, прием глюкокортикостероидов, гидроксихлорохина, колхицина, D-пеницилламина, фибратов. Для оценки достоверности причинно-следственной связи “нежелательная лекарственная реакция — статин” (“НЛР — статин”) были использованы классификация и критерии, рекомендованные ВОЗ, а также алгоритм Naganjo, рекомендованный ВОЗ и Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения. Активность общей креатинкиназы (КК) была определена кинетическим методом с использованием сыворотки крови пациентов. Нормальными считали значение общей КК < 195 МЕ/л. Генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1*5* (Val174Ala, c.521T>C) проведено методом полимеразной цепной реакции с флуоресцентной схемой детекции продуктов в режиме Real Time после выделения ДНК из лейкоцитов крови. Анализ сопутствующей терапии проведен для оценки лекарственных взаимодействий на уровне цитохрома P450 3A4, транспортера органических анионов 1B1 как возможных причин повышения плазменной концентрации статинов. Учитывался совместный прием статинов со следующими препаратами: амиодарон, ингибиторы обратной транскриптазы, макролиды, телитромицин, азолы, циклоспорин, нефазодон, мифепристон, иринотекан, дигоксин, верапамил, блокаторы рецепторов ангиотензина II, силденафил, варфарин, ингибиторы протонной помпы.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета StatsDirect Statistical Software. Для описания параметров групп с мышечными симптомами и без них использована дескриптивная статистика — унивариативный анализ данных. Определены отношения шансов (ОШ) с двусторонним 95% доверительным интервалом (ДИ). Статистическая значимость различий между группами оценена с помощью критерия Манна-Уитни (для количественных переменных) и точного критерия Фишера (для качественных переменных). Для оценки значимости различий использован двусторонний критерий p с пороговой величиной 0,05.

Результаты

На основании оценки достоверности причинно-следственной связи “НЛР — статин” были стратифицированы три группы: I — пациенты с мышечной болью/слабостью с определенной и вероятной степенью достоверности причинно-следственной связи “НЛР — статин” ($n=31$); II — пациенты с мышечными симптомами с возможной и сомнительной степенью достоверности причинно-следственной связи “НЛР — статин” ($n=27$); III — пациенты без мышечных симптомов ($n=200$); из этой группы в дальнейшее исследование в результате рандомизации методом конвертов было включено 35 человек.

Среди пациентов с мышечными симптомами численно преобладали женщины (в I группе 61,3% (19/35), во II группе — 63% (17/27)), среди таковых без болевого синдрома/слабости в мышцах — мужчины (54,3% (19/35) ($p>0,05$ во всех группах)).

Средний возраст пациентов I группы составил 66,0 (95% ДИ 62,5-69,5) лет, во II группе — 73,7 (95% ДИ 71,1-76,3) лет, в III — 68,4 (95% ДИ 64,2-72,5) лет ($p>0,05$ для всех групп). При анализе сопутствующей патологии ни у одного из обследуемых не было выявлено гипотиреоза как фактора риска статин-ассоциированной миопатии [6]. Пациентам I группы чаще выставлялся диагноз “остеохондроз позвоночника” (ОШ I vs III 4,4 (95% ДИ 0,9-27,3), $p=0,0529$), вероятно, ввиду отсутствия углубленной диагностики мышечной симптоматики. Был проведен анализ сопутствующей терапии: прием препаратов, способных за счет лекарственного взаимодействия увеличить концентрацию статинов в плазме, не был ассоциирован с развитием мышечных симптомов (p I vs III > 0,05).

В качестве гиполипидемической терапии на стационарном этапе лечения пациенты получали аторвастатин и симвастатин. Проанализировав ее длительность, мы выявили, что пациенты I группы принимали статины дольше и в больших дозах. Средняя продолжительность гиполипидемической терапии среди них составила 48,8 месяцев ($p<0,0001$ при срав-

нении со II группой, где пациенты принимали статины в среднем 2,9 месяцев, и III группой со средней продолжительностью терапии 11,9 месяцев), причем манифестация мышечных симптомов у большинства (19/35) пришлась на первый год терапии (ОШ 2,5; 95% ДИ 0,8-7,9; $p=0,0841$) (рис. 1).

Средние дозы аторвастатина, принимаемого пациентами на стационарном этапе лечения, составили: для пациентов I группы — 38,3 (95% ДИ 28,4-48,3) мг/сут; во II группе — 19,4 (95% ДИ 17,2-20,7) мг/сут; в III группе — 30,9 (95% ДИ 21,5-40,3) мг/сут (p I vs II=0,0004; p I vs III=0,0139; p II vs III=0,0589). Дозы симвастатина значимо не отличались в группах (I — 21,4 (95% ДИ 17,9-24,9) мг/сут; II — 20 (95% ДИ 20-20) мг/сут; III — 20 (95% ДИ 20-20) мг/сут ($p>0,05$)).

Среднее значение общей КК было наибольшим в I группе и составило 144,3 Ед/л, во II — 51,2 Ед/л, в III — 92,9 Ед/л (p I vs II=0,0606; p I vs III=0,6473; p II vs III=0,0686). У 6 (19,4%) пациентов I группы и 5 (14,3%) пациентов III группы были определены значения общей КК выше 195 Ед/л (OR 1,44 (95% ДИ 0,32-6,7), $p=0,7432$), во II группе таких случаев выявлено не было.

93 пациента были генотипированы по аллельному варианту *SLCO1B1**5 (табл. 1).

Была выявлена тенденция большей частоты С-аллеля в I группе по сравнению со II и III группами: ОШ при сравнении данных I и II групп составило 2,35 (95% ДИ 0,72-7,76, $p=0,1242$); при сравнении данных I и III групп — 2,37 (95% ДИ 0,89-6,40; $p=0,0732$). В то же время ОШ при сравнении числа носителей С-аллеля во II и III группах было равным 1,00 (95% ДИ 0,34-2,86; $p>0,9999$).

На основании полученных данных нами был разработан алгоритм диагностики статин-индуцированной миопатии для пациентов, принимающих симвастатин и аторвастатин (рис. 2).

Обсуждение

При проведенном активном мониторинге безопасности ингибиторов гидроксиметилглутарилкоэнзим А-редуктазы у пациентов с ИБС нежелательные лекарственные реакции в виде миопатии, достоверно связанной с фармакотерапией статинами (причинно-следственная связь “нежелательная лекарственная реакция — статин” определенная и вероятная), выявлялись в 12% случаев. При этом

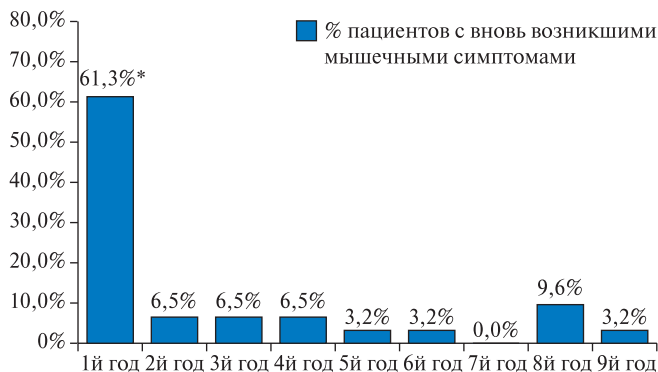


Рис. 1. Манифестация мышечных симптомов среди пациентов I группы.

Примечание: * — ОШ 2,5, 95% ДИ 0,81-7,9, $p=0,0841$.

Сокращения: ОШ — отношение шансов, ДИ — доверительный интервал.



Рис. 2. Алгоритм диагностики статин-индуцированной миопатии.

Примечание: ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения, НЛР — нежелательная лекарственная реакция.

значимыми предикторами статин-ассоциированного поражения мышечной ткани явились: длительность гипохолестеремической терапии 12 месяцев и более (ОШ 7,7, $p=0,0002$), прием аторвастатина в дозе 40 мг/сут и более (ОШ 2,67, $p=0,0139$). Частота статин-ассоциированных мышечных явлений была выше у женщин (ОШ 1,88, $p=0,23$) и носителей аллельного варианта *SLCO1B1**5 (ОШ 2,37, $p=0,0732$). Возраст пациентов, уровни общей креатинкиназы значимо не различались между группами со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани и без него. При проведении фармакогене-

Таблица 1

Результаты генотипирования *SLCO1B1*

Генотип	I (n=31)	II (n=27)	III (n=35)	p I vs II	p I vs III	p II vs III
ТТ, n	13	17	22	0,1242	0,1378	>0,9999
ТС, n	15	8	13	0,1835	0,4557	0,5964
СС, n	3	2	0	>0,9999	0,0982	0,1856

тического тестирования была определена высокая встречаемость носителей патологического С-аллеля — 58,1% (ОШ 2,37; $p=0,0732$) среди пациентов со статин-ассоциированным поражением мышечной ткани. Причем носительство аллельного варианта *SLCO1B1*5* является достоверно значимым предиктором статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов, принимающих статины более 12 месяцев ($p=0,0028$), вне зависимости от их дозы.

Литература

1. Turner RM, Pirmohamed M. Cardiovascular pharmacogenomics: expectations and practical benefits. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014. 95: 281—93.
2. Blake CM, Kharasch ED, Schwab M, et al. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013. 94: 394—9.
3. Behr ER, Roden D. Drug-induced arrhythmia: pharmacogenomic prescribing? *Eur. Heart J*. 2013. 34: 89—95.
4. Brugts JJ, Simoons ML. Genetic influences of angiotensin-converting enzyme inhibitor response: an opportunity for personalizing therapy? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012. 10: 1001—9.
5. Link E, Parish S, Armitage J, et al. *SLCO1B1* variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359: 789-99.
6. Hippisley-Cox J, Coupland C. Individualising the risks of statins in men and women in England and Wales: population-based cohort study. *Heart* 2010; 96: 939-47.

Заключение

В клинической практике необходимо уделять большее внимание мышечным болям у пациентов, принимающих статины. Комплексное обследование, включающее анализ предикторов, в том числе генотипирование по аллельному варианту *SLCO1B1*5*, позволит избежать дополнительного назначения обезболивающих препаратов и повысить качество жизни пациентов, получающих гипOLIПЕДИЧЕСКУЮ терапию статинами.