

ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ SLCO1B1 И MDR1 НА ФАРМАКОКИНЕТИКУ И ФАРМАКОДИНАМИКУ АТОРВАСТАТИНА У ПАЦИЕНТОВ С ПЕРВИЧНОЙ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИЕЙ. РЕЗУЛЬТАТЫ ПИЛОТНОГО ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

А.В. Семенов, Д.А. Сычев, В.Г. Кукес

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией. Результаты пилотного фармакогенетического исследования

А.В. Семенов, Д.А. Сычев, В.Г. Кукес

Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Цель. Оценить влияние полиморфизма генов SLCO1B1 и MDR1 на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией.

Материал и методы. В исследовании принял участие 21 пациент (9 мужчин и 14 женщин; средний возраст 57 лет; все – европеоидной расы) с первичной гиперхолестеринемией (по критериям NCEP) с концентрацией общего холестерина крови более 5,9 ммоль/л после 4-недельной гиполипидемической диеты. Для оценки фармакокинетики в первый день лечения пациентам назначался аторвастатин в дозе 80 мг с забором проб крови до (0) и после приема препарата. Проведен скрининг на наличие полиморфизма генов MDR1 и SLCO1B1 с помощью полимеразной цепной реакции.

Результаты. Выявлена меньшая эффективность лечения у носителей генотипа SLCO1B1 .c521CC по сравнению с другими генотипами, тогда как полиморфизм гена MDR1 существенно не влиял на эффективность лечения. Не было выявлено связи между генотипом и частотой развития нежелательных лекарственных реакций.

Заключение. Носительство полиморфных аллелей генов, кодирующих белки-транспортёры лекарственных средств (в первую очередь OATP-C) может существенно изменять фармакокинетические параметры (AUC) аторвастатина и индивидуальный ответ на лечение.

Ключевые слова: полиморфизм генов белков-транспортёров, аторвастатин, фармакогенетика, гиперхолестеринемия.

РФК 2008;2:47-50

Effect of genes SLCO1B1 and MDR1 polymorphism on atorvastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with primary hypercholesterolemia: results of pilot pharmacogenetics study

A.V. Semenov, D.A. Sichev, V.G. Kukes

Department of clinical pharmacology and internal medicine propaedeutics, Moscow Medical Academy named after I.M. Sechenov

Aim. To study effects of genes SLCO1B1 and MDR1 polymorphism on atorvastatin pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with primary hypercholesterolemia.

Material and methods. 21 patients (9 men and 14 women; 57 y.o. in average, all were Caucasians) with primary hypercholesterolemia (NCEP criteria) were involved in the study. All patients had total cholesterol plasma level >5.9 mmol/l after 4-week course of lipid-lowering diet. Atorvastatin (80 mg once daily in the first treatment day) was given to patients for pharmacokinetics estimation. Blood samples for analysis were taken before and after drug administration. Genes SLCO1B1 and MDR1 polymorphism screening was made by polymerase chain reaction.

Results. Treatment efficacy in patients with SLCO1B1.c521CC genotype was less than this in patients with other genotypes. Genes MDR1 polymorphism have no influence on treatment efficacy. There is no correlation between genotype and drug adverse effects rate.

Conclusion. Polymorphism of genes responsible for protein-transporters (first of all OATP-C) can significantly determine drug pharmacokinetic and individual response on atorvastatin therapy.

Keywords: protein-transporter genes polymorphism, atorvastatin, pharmacogenetics, hypercholesterolemia.

Rational Pharmacother. Card. 2008;2:47-50

Аторвастатин является одним из лучших и наиболее широко применяемых гиполипидемических лекарственных средств (ЛС) с положительным влиянием на прогноз у больных гиперхолестеринемией, ишемической болезнью сердца (ИБС) и цереброваскулярной болезнью [1]. Полученные в последние годы данные позволяют говорить о положительном влиянии аторвастатина и на прогноз у больных острым коронарным синдромом (ОКС) при назначении его после стабилизации состояния пациента [2, 3] на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) [4] и пароксизмальной формы мерцательной аритмии (фибрилляции пред-

сердий) [5]. Также выявлен протективный эффект аторвастатина у больных с хроническими заболеваниями почек и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ). Терапия аторвастатином хорошо переносится: побочные эффекты (диспепсия, повышение активности трансаминаз, миалгия) наблюдаются реже, чем при приеме других статинов. Отмена препарата, связанная с побочными эффектами, была необходима лишь у 3% пациентов, участвовавших в различных исследованиях аторвастатина (среди получавших плацебо – у 1%, другие статины – у 4%) [6]. Однако не у всех больных применение аторвастатина оказывается одинаково эф-

эффективным и безопасным. Индивидуальные различия в фармакологическом ответе могут быть обусловлены различными причинами (пол, возраст, совместно применяемые ЛС, сопутствующие заболевания). По мнению большинства авторов, до 50% всех «неблагоприятных» ответов на ЛС (неэффективность или развитие нежелательных лекарственных реакций) связано с генетическими факторами [7]. Фармакокинетика и фармакодинамика аторвастатина зависят от различных белков (ферментов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д.). Различные мутации генов, кодирующих эти белки, могут приводить к изменению фармакокинетики и/или фармакодинамики аторвастатина, что сказывается на фармакологическом ответе. Такие мутации, передаваясь из поколения в поколение, могут распространяться в популяции. Существование различных аллельных вариантов одного и того же гена в популяции носит название генетического полиморфизма.

Гены, полиморфизмы которых могут влиять на фармакологический ответ пациента на аторвастатин, могут быть разделены на три группы: гены белков, ответственных за фармакокинетику аторвастатина; гены белков, ответственных за механизм действия аторвастатина; гены белков, участвующих в патогенезе атеросклероза.

Аторвастатин попадает в гепатоциты из крови портальной вены с помощью транспортера органических анионов OATP-C (OATP-1B1), где метаболизируется под действием цитохромов CYP3A4 и CYP3A5 с образованием лактонового метаболита и п-гидроксиаторвастатина. Носительство аллельного варианта A290G (замена аденилового нуклеотида на гуаниловый) гена CYP3A4 приводит к снижению экспрессии данного фермента, следствием чего является повышение концентрации активного аторвастатина в плазме [8].

Функция гликопротеина P заключается в выведении аторвастатина из энтероцитов в просвет кишечника и

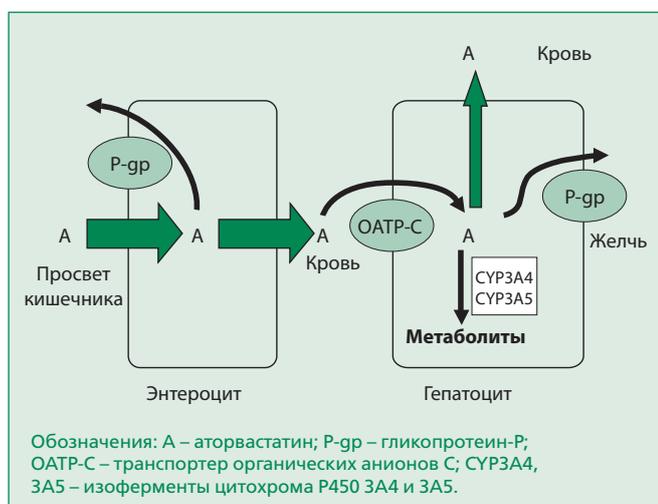


Рисунок 1. Участие гликопротеина-P и OATP-C в фармакокинетику аторвастатина

из гепатоцитов в желчь (Рис. 1). Среди полиморфизмов гена *MDR1*, кодирующего гликопротеин-P, наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант С3435Т (замена цитидилового нуклеотида на тимидиловый). У носителей этого аллельного варианта (как гетерозигот, так и гомозигот) наблюдается снижение экспрессии гена *MDR1*, что может приводить к снижению количества гликопротеина-P в печени, кишечнике, почках и т.д. Данные некоторых исследований позволяют предположить, что полиморфизм гена *MDR1* существенно не влияет на эффективность аторвастатина [9, 10], хотя этот вопрос остается открытым.

Иначе дело обстоит с полиморфизмами гена *SLCO1B1*. У носителей аллельного варианта *SLCO1B1*15* (.c521T) наблюдается снижение активности OATP-C, а следовательно – угнетение поступления аторвастатина из крови портальной вены в гепатоциты. При этом отмечается снижение содержания аторвастатина в гепатоцитах и повышение его концентрации в плазме. Следовательно, у этой категории пациентов можно ожидать снижения гипополипдемического действия [11].

Hermann и соавт. [12] показали, что у пациентов с аторвастатин-индуцированной миопатией концентрация аторвастатина в плазме не изменяется по сравнению с контролем, однако концентрация его метаболитов (аторвастатин-лактона и п-гидроксиаторвастатина) в несколько раз выше. При этом между группами не было отмечено различий в частоте носительства полиморфизмов генов *SLCO1B1*, *MDR1* и *CYP3A5*. Отсюда можно предположить, что токсичные метаболиты образуются по другому пути [возможно, с участием CYP2C8, белка множественной лекарственной резистентности II (MRP2) или УДФ-глюкоронозилтрансферазы (UGT 1A1 и 1A2)], а активность ферментов *SLCO1B1* и *MDR1* в большей степени отвечает за клиническую эффективность аторвастатина [12].

Исследования, в которых бы изучалась связь между полиморфизмами генов ферментов биотрансформации, белков-транспортеров и числом сердечно-сосудистых событий на фоне терапии аторвастатином, до настоящего времени отсутствуют.

Цель исследования – выявить влияние полиморфизмов генов *SLCO1B1* и *MDR1* на фармакокинетику и фармакодинамику аторвастатина у пациентов с первичной гиперхолестеринемией.

Материал и методы

В исследовании принял участие 21 пациент (9 мужчин и 14 женщин, средний возраст 57 лет; все – европеоидной расы) с первичной гиперхолестеринемией (по критериям NCEP) и концентрацией общего холестерина более 5,9 ммоль/л после 4-недельной гиполипидемической диеты. В исследование не включались пациенты с гипертриглицеридемией, гипоти-

реозом и сахарным диабетом. За неделю до начала приема аторвастатина (Тулип, ЛЕК, Словения) оценивался исходный уровень общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой и высокой плотности, активность аланиновой и аспарагиновой трансаминаз (АСТ и АЛТ). Повторная оценка указанных показателей проводилась после 3-х мес приема аторвастатина в дозе 10 мг в сутки. Для оценки фармакокинетики в первый день лечения пациентам назначался аторвастатин в дозе 80 мг с забором проб крови до приема препарата (0) и через 0,3, 0,6, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 25, 37 и 49 ч после его приема.

Плазму отделяли с помощью центрифугирования. Методом жидкостной хроматографии исследовали концентрацию аторвастатина в плазме. Площадь под кривой концентрация-время (AUC) вычисляли трапецидальным методом.

Для генетического анализа из форменных элементов венозной крови была получена ДНК и с помощью полимеразной цепной реакции проведен скрининг на наличие полиморфизмов генов *MDR1* и *SLCO1B1*.

Статистическую значимость различий показателей до и на фоне терапии оценивали с помощью парного критерия Вилкоксона, а в разных группах (в зависимости от генотипа) – с помощью критерия Манна-Уитни.

Таблица 1. Содержание общего холестерина и холестерина ЛПНП (ммоль/л) до и после лечения аторвастатином в зависимости от генотипа *SLCO1B1*

Параметр		Генотип <i>SLCO1B1</i>		
		.c521TT	.c521TC	.c521CC
Общий ХС	До лечения	7,7±1,0	7,5±1,1	7,6±1,5
	После лечения	4,2±0,9	4,1±1,0	4,9±1,1
	Δ%	45,5%	45,3%	35,5%*
ХС ЛПНП	До лечения	6,18±1,1	6,06±1,3	6,12±1,9
	После лечения	3,6±0,8	3,5±0,9	3,9±1,1
	Δ%	42%	41,8%	35,9%*

Примечание: * – p=0,04

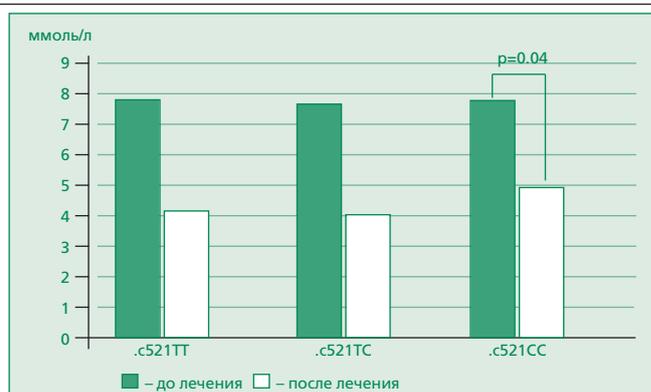


Рисунок 3. Концентрация общего холестерина (ммоль/л) на фоне лечения аторвастатином в зависимости от генотипа *SLCO1B1*

Результаты и обсуждение

Генотип *SLCO1B1* .c521CC выявлен у 14,3% пациентов (n=3), .c521TT – у 47,6% (n=10), .c521TC – у 38,1% (n=8). Для полиморфизма *MDR1* частота выявления аллели 3435CC составила 28,6% (n=6), 3435TT – 19% (n=4) и 3435CT – 52,4% (n=11). Площадь под кривой концентрация-время (AUC) у носителей генотипа *SLCO1B1* .c521CC была на 144% (p<0,05) больше по сравнению с носителями генотипов .c521TT и .c521TC (рис. 2).

Стаж в двух группах существенно не различались.

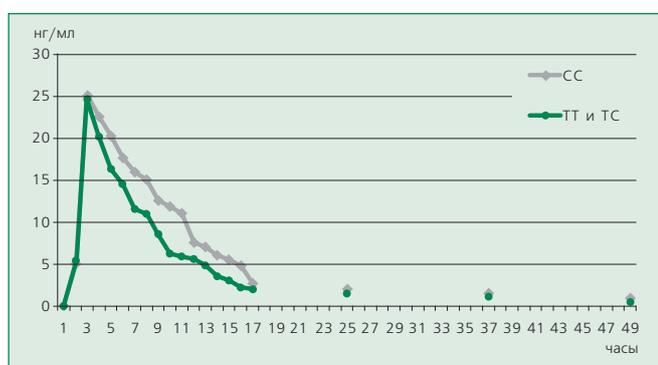


Рисунок 2. «Фармакокинетические кривые» (график отношения концентрация-время) аторвастатина после однократного приема в дозе 80 мг у носителей различных генотипов *SLCO1B1*

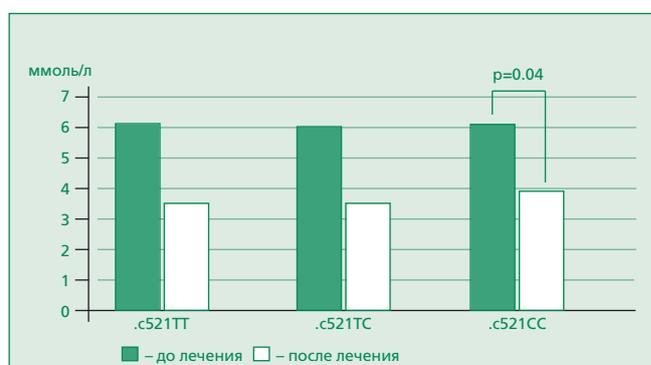


Рисунок 4. Концентрация холестерина ЛПНП (ммоль/л) на фоне лечения аторвастатином в зависимости от генотипа *SLCO1B1*

Таблица 2. Активность АСТ, АЛТ и КФК до и после лечения аторвастатином в зависимости от генотипа *SLCO1B1* и *MDR1*

Параметр		Генотип <i>SLCO1B1</i>			Генотип <i>MDR1</i>		
		.c521TT	.c521TC	.c521CC	3435TT	3435TC	3435CC
АСТ, МЕ/л	До лечения	34±10	36±11	33±9	31±10	32±10	34±10
	После лечения	28±15	25±12	30±9	34±15	33±14	29±13
АЛТ, МЕ/л	До лечения	24±12	23±13	25±15	25±12	22±12	25±14
	После лечения	28±9	29±9	30±11	26±9	25±10	28±14
КФК, МЕ/л	До лечения	103±31	105±22	104±30	109±35	106±29	107±31
	После лечения	119±25	120±24	122±28	125±30	121±29	130±25

Эффективность терапии была ниже в группе носителей генотипа .c521CC, чем у носителей генотипов .c521TT и .c521TC. Снижение концентрации общего холестерина и холестерина липопротеидов низкой плотности на фоне лечения было менее выражено в группе носителей генотипа .c521CC ($p < 0,05$) по сравнению с носителями генотипа .c521TT, тогда как различия между носителями генотипов .c521TT и .c521TC не обнаружено (рис. 3 и 4, табл. 1).

Нами также было изучено влияние полиморфизма *MDR1* на фармакокинетику и эффективность аторвастатина. Изучаемые показатели существенно не различались между носителями разных аллелей этого гена. Однако в группе носителей генотипа .3435CC выявлено некоторое повышение концентрации аторвастатина в плазме. В этой же группе обнаружена тенденция к менее выраженному ответу на лечение, однако различия были статистически недостоверными.

Переносимость терапии была хорошей: ни одному больному не потребовалось отмены препарата в свя-

зи с его побочным действием. Измерения активности АСТ, АЛТ и КФК на фоне терапии не выявили достоверных различий между группами (табл. 2).

Как видно, полиморфизмы *SLCO1B1* и *MDR1* не влияли на динамику АСТ, АЛТ и КФК на фоне применения аторвастатина.

Заключение

Носительство полиморфных аллелей генов, кодирующих белки-транспортёры лекарственных средств, в первую очередь ОАТP-C, может существенно изменять фармакокинетические параметры (AUC) аторвастатина и индивидуальный ответ на лечение. Носительство генотипа *SLCO1B1* .c521CC ассоциировано с достоверно меньшей эффективностью по сравнению с носителями генотипов .c521TT и .c521TC. Не выявлено достоверного влияния полиморфизмов генов *SLCO1B1* и *MDR1* на частоту развития нежелательных лекарственных реакций.

Литература

1. Baigent C., Keech A., Kearney P.M. et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomized trials of statins. *Lancet* 2005; 366: 1267-78.
2. Macin S.M., Perna E.R., Farías E.F. et al. Atorvastatin has an important acute anti-inflammatory effect in patients with acute coronary syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am Heart J* 2005; 149(3):451-7.
3. Kinlay S., Schwartz G.G., Olsson A.G. et al. Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effect of atorvastatin on risk of recurrent cardiovascular events after an acute coronary syndrome associated with high soluble CD40 ligand in the Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study. *Circulation* 2004; 110(4):386-91.
4. Horwich T., MacLellan W.R., Fonarow G. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and non-ischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):642-8.
5. Young-Xu Y., Jabbour S., Goldberg R. et al. Usefulness of statin drugs in protecting against atrial fibrillation in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92:1379-83.
6. Newman C.B., Palmer G., Silbershatz H., Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 completed trials in 9,416 patients. *Am J Cardiol* 2003; 92(6):670-6.
7. Kajinami K., Takekoshi N., Brousseau M.E., Schaefer E.J. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis* 2004; 177(2):219-34.
8. Kajinami K., Brousseau M.E., Ordovas J.M., Schaefer E.J. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93(1):104-7.
9. Kajinami K., Brousseau M.E., Ordovas J.M., Schaefer E.J. Polymorphisms in the *MDR1* gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol* 2004; 93:1046-50.
10. Rodrigues A.C., Rebecchi I.M.M., Bertolami M.C. et al. High baseline serum total and LDL cholesterol levels are associated with *MDR1* haplotypes in Brazilian hypercholesterolemic individuals of European descent. *Braz J Med Biol Res* 2005; 38(9):1389-97.
11. Kameyama Y., Yamashita K., Kobayashi K., Hosokawa M., Chiba K. Functional characterization of *SLCO1B1* (OATP-C) variants, *SLCO1B1*5*, *SLCO1B1*15* and *SLCO1B1*15+C1007G*, by using transient expression systems of HeLa and HEK293 cells. *Pharmacogenet Genomics* 2005; 15(7):513-22.
12. Hermann M., Boggsrud M.P., Molden E. et al. Exposure of atorvastatin is unchanged but lactone and acid metabolites are increased several-fold in patients with atorvastatin-induced myopathy. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 79(6):532-9.