

© Коллектив авторов, 2019
УДК 615.036
DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14160>
ISSN – 2073-8137

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ СТАТИНОВ. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ

Н. А. Румянцев^{1,2}, В. Г. Кукес^{1,2}, Д. О. Грапов¹

¹ Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова (Сеченовский Университет), Российская Федерация

² Научный центр экспертизы средств медицинского применения, Москва, Российская Федерация

EXPERIENCE IN THE IMPLEMENTATION OF PHARMACOGENETIC TESTING IN CLINICAL PRACTICE AT THE ADMINISTRATION OF STATIN GROUP DRUGS. ANALYSIS OF LONG-TERM THERAPY RESULTS

Rumyantsev N. A.^{1,2}, Kukes V. G.^{1,2}, Grapov D. O.¹

¹ I. M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Federation

² Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products, Moscow, Russian Federation

Проведена оценка распространенности носительства различных генотипов гена SLCO1B1 и возможного влияния генотипов гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность проводимой терапии статинами на госпитальном этапе, а также анализ отдаленных результатов проводимой терапии. Обсуждена целесообразность применения фармакогенетического тестирования у пациентов при назначении препаратов группы статинов и основные проблемы при их применении в клинической практике.

Ключевые слова: статины, персонализированная медицина, фармакогенетика

The prevalence of carriage of various genotypes of the SLCO1B1 gene and the possible effect of the genotypes of the SLCO1B1 gene on the effectiveness and safety of statin therapy at the hospital stage were assessed, as well as an analysis of the long-term results of the therapy. The feasibility of using pharmacogenetic testing in patients when prescribing drugs of the statin group and the main problems in their use in clinical practice are discussed.

Keywords: statins, personalized medicine, pharmacogenetics

Для цитирования: Румянцев Н. А., Кукес В. Г., Грапов Д. О. ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ ФАРМАКОГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ПРИ НАЗНАЧЕНИИ ПРЕПАРАТОВ ГРУППЫ СТАТИНОВ. АНАЛИЗ ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ПРОВОДИМОЙ ТЕРАПИИ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(4):646-649. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14160>

For citation: Rumyantsev N. A., Kukes V. G., Grapov D. O. EXPERIENCE IN THE IMPLEMENTATION OF PHARMACOGENETIC TESTING IN CLINICAL PRACTICE AT THE ADMINISTRATION OF STATIN GROUP DRUGS. ANALYSIS OF LONG-TERM THERAPY RESULTS. *Medical News of North Caucasus*. 2019;14(4):646-649. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14160> (In Russ.)

Препараты группы статинов за период своего применения доказали высокую эффективность в профилактике осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и являются препаратами «выбора» в лечении гиперхолестеринемии. Применение статинов в течение 3–6 лет позволяет достичь снижения риска развития инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии и смерти по данным причинам на 25–30 % [1], однако высокая профилактическая ценность применения препаратов данной группы сохраняется только на фоне постоянного и длительного их применения. По имеющимся данным, до 37 % пациентов, полу-

чающих статины, не достигают снижения уровня ЛПНП и общего холестерина до целевых значений, таким образом терапия статинами у них оказывается неэффективной [2]. Среди основных причин неэффективности терапии следует рассматривать следующие факторы: низкую приверженность к проводимой терапии со стороны пациента (несоблюдение рекомендованной диеты, нерегулярный прием статинов), возникновение нежелательных явлений, в том числе «мышечных» симптомов, на фоне терапии статинами. В ряде исследований продемонстрирована возможная взаимосвязь эффективности и безопасности при-

менения препаратов группы статинов со следующими факторами: возраст, раса, пол, курение, диета, сопутствующие заболевания и проводимая лекарственная терапия [3]. Кроме того, опубликованы данные о влиянии следующих генов на степень снижения ЛПНП, общего холестерина и концентрацию статинов: ABCB1, ABCG2, SLCO1B1, UGT1A1, UGT1A3, UGT2B7, CYP2C9, CYP2C19, CYP2C8, CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5, APOE, CETP, CLMN, CYP7A1, HMGCR, LDLR и LPA [4].

В большом количестве исследований установлена взаимосвязь между повышенным риском развития статин-опосредованного поражения мышечной ткани и наличием полиморфизма гена SLCO1B1 [5–8]. Кроме того, по данным, полученным в исследовании М. В. Солодун, установлена взаимосвязь между степенью снижения ЛПНП и общего холестерина на фоне применения статинов и носительством различных полиморфных вариантов гена SLCO1B1. Так, у носителей генотипов с.521ТТ и с.521ТС удавалось достичь более выраженного снижения ЛПНП по сравнению с пациентами, имеющими генотип с.521СС, у которых в большинстве случаев достичь значимого снижения ЛПНП не удавалось [9]. Вышеуказанные факторы были мотивом для проведения данного исследования, целью которого явилась оценка возможного влияния носительства различных генотипов гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность применения статинов в краткосрочной и долгосрочной перспективе, а также анализ возможных причин неэффективности проводимой терапии.

Материал и методы. Проведено пилотное исследование для оценки структуры и доз применяемых препаратов из группы статинов в условиях реальной клинической практики, а также распространенности выявления полиморфизма SLCO1B1 среди популяции пациентов города Москвы и определения возможного влияния гена SLCO1B1 на эффективность и безопасность проводимой терапии статинами. В исследовании и итоговый анализ включено 259 пациентов мужского и женского пола с гиперхолестеринемией и/или ишемической болезнью сердца, проходивших лечение в отделении персонализированной медицины ГКБ им. И. В. Давыдовского за период 2014–2015 гг.

Пациенты, включенные в исследование, не получали препараты статинов на момент госпитализации в стационар. Проводился забор венозной крови для оценки частоты встречаемости полиморфных вариантов SLCO1B1. На основании проведенного определения генотипа SLCO1B1 определялась максимальная допустимая доза статинов (таб.) [10], данные передавались лечащим врачам. Дальнейший выбор препарата группы статинов и режима дозирования определялся лечащим врачом. В дальнейшем для оценки отдаленных результатов проводимой терапии и их возможной взаимосвязи с носительством полиморфных вариантов SLCO1B1 было проведено анкетирование пациентов с помощью специально разработанных анкет-опросников, направленных на выявление возможных симптомов поражения мышц, а также оценки вероятной взаимосвязи симптомов с применением статинов. Группа «активного» сравнения не предусмотрена дизайном исследования, проведен внутригрупповой анализ среди всех пациентов в зависимости от выявленного генотипа SLCO1B1.

Исследование полиморфизма гена SLCO1B1 проводилось в лаборатории отдела персонализированной медицины и клинической фармакогенетики научного центра экспертизы средств медицинского применения. Определение полиморфизма гена SLCO1B1 выполнялось с помощью ПЦР пре-

паратов ДНК человека, полученных из периферической крови. Образцы крови, взятые у пациентов, доставлялись в лабораторию в течение 24 часов. На первом этапе проводилось выделение геномной ДНК из венозной крови с помощью реагента «ДНК-ЭКСПРЕСС-КРОВЬ» (НПФ «ЛИТЕХ»). Выделение ДНК выполнялось в соответствии с инструкцией к набору. Полученный супернатант исследовали на приборе iQ 5 фирмы BioRad с применением методики ПЦР Real time с использованием набора реагентов для определения полиморфизма SLCO1B1.

Таблица

Максимальные безопасные дозы статинов с учетом выявленного генотипа SLCO1B1 [10]

Препарат	с.521ТТ	с.521ТС	с.521СС
Симвастатин, мг/сутки	80	40	20
Аторвастатин, мг/сутки	80	40	20
Правастатин, мг/сутки	80	40	40
Розувастатин, мг/сутки	40	20	20
Флувастатин, мг/сутки	80	80	80

Результаты и обсуждение. Распространенность носительства генотипов SLCO1B1 среди пациентов, включенных в исследование, оказалась следующей: у 179 (69,1 %) выявлен генотип ТТ (1*1), у 66 пациентов (25,5 %) выявлен генотип ТС, у 14 пациентов (5,4 %) выявлено носительство генотипа СС (5*5) (рис.). При выявлении у пациентов носительства генотипа ТТ гена SLCO1B1 риск развития миопатии и «мышечных» симптомов, связанных с применением высоких доз статинов, расценивался как низкий, при ТС – как средний, СС – высокий.

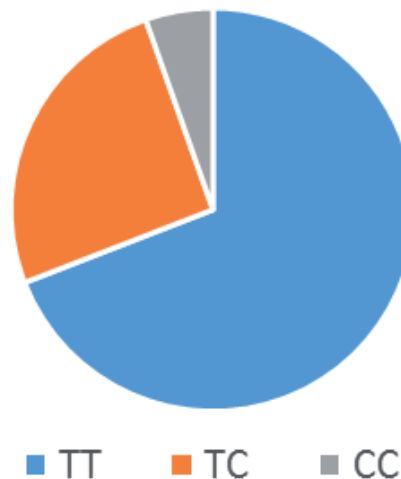


Рис. Распространенность генотипов гена SLCO1B1 (%)

По данным проведенного анализа не выявлено влияния полиморфизма гена SLCO1B1 на исходный уровень ЛПНП и общего холестерина у пациентов, включенных в исследование.

В дальнейшем был проведен анализ структуры назначенных препаратов группы статинов, а также выбранной дозы. Всем пациентам назначался аторвастатин и розувастатин в дозах 10–40 мг/сутки и 10–20 мг/сутки соответственно. При детальном анализе историй болезни алгоритм выбора доз и препарата группы статинов представлялся неясным и, по всей

видимости, выбор статина в большинстве случаев был обусловлен наличием/отсутствием определенного препарата на момент начала терапии.

При оценке отдаленных результатов средний срок применения статинов составил $12,9 \pm 0,8$ месяцев. При этом 95,7 % больных продолжали принимать препараты. Прекратили прием статинов 7 пациентов (2,7 %) сразу после выписки из стационара без видимых причин, 4 больных прекратили приём препаратов из-за боли в мышцах (1,5 %). Средний срок применения статинов (аторвастатина в дозе 20 мг/сутки) до возникновения «мышечных» симптомов составил $4,0 \pm 1,2$ месяца. Данные пациенты оказались носителями генотипа ТТ и относились к группе низкого риска поражения мышечной ткани. При опросе с использованием количественной шкалы диагностики статин-индуцированной миопатии взаимосвязь «мышечных» симптомов у данных пациентов и применения аторвастатина расценена как «маловероятная». Из остальных пациентов эпизоды дискомфорта и боли в мышцах за указанный период отметили 5,2 %. По результатам оценки жалоб с помощью шкалы диагностики миопатии взаимосвязь вышеперечисленных симптомов с терапией статинами также расценена как «маловероятная».

На основании анализа полученных данных не выявлено влияния полиморфизма гена *SLCO1B1* на безопасность применения статинов в отдаленной перспективе при назначении невысоких доз. Снижение уровня ЛПНП до целевых значений достигнуто в 75,28 % случаев (195 пациентов), однако взаимосвязи между носительством различных генотипов гена *SLCO1B1* и степенью снижения ЛПНП, общего холестерина также не выявлено. Следует отметить, что у 163 больных (65,72 %) из числа получавших препараты группы статинов на момент оценки отдаленных результатов требовалось увеличение принимаемой дозы препарата, что свидетельствует о достаточно высокой частоте применения неэффективных доз.

Частота носительства различных генотипов гена *SLCO1B1*, полученная у пациентов, включённых в данное исследование, оказалась сходной и значительно не отличалась от результатов других исследователей [10, 11] на территории Российской Федерации.

Согласно полученным данным полиморфизм гена *SLCO1B1* не оказывал влияния на безопасность применения статинов и частоту возникновения мышечных симптомов. Частота жалоб на боли в мышцах у пациентов, продолживших прием статинов, составила 5,2 %, что сопоставимо с частотой миалгий в группе плацебо в исследовании STOMP, где она достигала 4,6 % [12]. Однако полученные результаты не отвергают роль влияния гена *SLCO1B1* на безопасность применения статинов, так как наиболее часто статины назначались в недостаточно эффективных, низких до-

зах. У более чем половины больных после выписки из стационара назначенная доза статинов оказывалась недостаточной, что требовало её повышения.

По нашему мнению, несмотря на полученные результаты, определение полиморфизма гена *SLCO1B1* является целесообразным, ибо применение препаратов данного класса предполагает их пожизненный приём, при этом в ряде случаев не удастся достичь снижения ЛПНП до целевых значений, что, в свою очередь, требует повышения применяемой дозы статина вплоть до максимальной. Определение полиморфизма гена *SLCO1B1* позволяет оценить максимальные безопасные дозы препаратов, а в ряде случаев может способствовать выбору конкретного препарата из группы. Например, по данным J. A. Hubáček с соавт., полиморфизм гена *SLCO1B1* оказывал влияние на безопасность применения флувастатина [13]. Выявление у пациента генотипа СС гена *SLCO1B1* позволяет, по мнению авторов, рекомендовать выбор флувастатина с целью снижения риска нежелательных явлений, наряду с рекомендациями необходимости регулярного контроля маркеров безопасности терапии статинами.

Недостатки исследования. Дизайн исследования не предполагал осуществление постоянного контроля за изменением концентрации ЛПНП и общего холестерина на протяжении всего исследования. Для оценки эффективности и безопасности терапии статинами проведен анализ данных, полученных на госпитальном этапе, и обозначена одна конечная точка с целью оценки отдаленных результатов. Таким образом, в исследовании не проводилась оценка промежуточной динамики изменения концентрации ЛПНП, общего холестерина, не оценивались и изменения доз применяемых препаратов, не изучалась корреляция с выявленным генотипом гена *SLCO1B1*.

Закключение. Выявлена следующая частота носительства генотипов *SLCO1B1*: ТТ (1*1) – 69,11 %, ТС – 25,48 %, СС (5*5) – 5,4 %. Не получено данных о влиянии выявленного генотипа на отдаленные результаты проводимой терапии статинами с точки зрения профиля эффективности и безопасности применения. Однако эти данные не позволяют сделать вывод о нецелесообразности внедрения данной методики в клиническую практику, так как у большинства пациентов на стационарном этапе лечения выбранные дозы статинов были недостаточными и требовали дальнейшей коррекции, повышения дозы в процессе амбулаторного наблюдения. Целесообразность внедрения данной методики требует дальнейшего изучения на пациентах, у которых необходимо применение статинов в субмаксимальных и максимальных суточных дозах.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Schuster H. The GALAXY Program an update on studies investigating efficacy and tolerability of rosuvastatin for reducing cardiovascular risk. Investigating cardiovascular risk reduction – the Rosuvastatin GALAXY Programme Expert. *Rev. Cardiovasc. Ther.* 2007;5:177-193. <https://doi.org/10.1586/14779072.5.2.177>
- Ruiz Maldonado J. M., Lumberras B., Muñoz Jimenez H., Navarrete Carranza J. M., Anza Aguirrezabala I., Pastor Valero M. A pilot study in a community pharmacy to determine the efficiency and the effectiveness of statin prescriptions. *Aten Primaria.* 2015;47(5):294-300. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2014.05.016>
- Gryn S. E., Hegele R. A. Pharmacogenomics, lipid disorders, and treatment options. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2014;96:36-47. <https://doi.org/10.1038/clpt.2014.82>
- Canestaro W. J., Austin M. A., Thummel K. E. Genetic factors affecting statin concentrations and subsequent myopathy: a HuGENet systematic review. *Genet. Med.* 2014;16:810-819. <https://doi.org/10.1038/gim.2014.41>
- Tornio A., Vakkilainen J., Neuvonen M., Backman J. T., Neuvonen P. J., Niemi M. *SLCO1B1* polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of lovastatin acid. *Pharmacogenetics and genomics.* 2015;8(25):382-387. <https://doi.org/10.1097/fpc.000000000000148>
- Pasanen M. K., Fredrikson H., Neuvonen P. J., Backman J. T., Neuvonen P. T., Niemi M. Different Effects of *SLCO1B1* Polymorphism on the Pharmacokinetics of Atorvastatin and Rosuvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2007;82:726-733. <https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100220>
- Brunham L. R., Lansberg P. J., Zhang L., Miao F., Carter C. Differential effect of the rs4149056 variant in

- SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharm. J.* 2012;12(3):233-237. <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.92>
8. Carr D. F., O'Meara H., Jorgensen A. L., Campbell J., Hobbs M. [et al.]. SLCO1B1 Genetic Variant Associated With Statin-Induced Myopathy: A Proof-of-Concept Study Using the Clinical Practice Research Datalink. *Clinical Pharmacology & Therapeutics.* 2013;94(6):695-701. <https://doi.org/10.1038/clpt.2013.161>
 9. Солодун М. В., Якушин С. С. Особенности гиполипидемической терапии atorvastатином при инфаркте миокарда с позиций персонализированной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2015;1:31-35. [Solodun M. V., Yakushin S. S. Aspects of lipid-lowering therapy with atorvastatin in patients with myocardial infarction from the perspective of personalized medicine. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. – Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2015;11(1):31-35. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2015-11-1-31-35>
 10. Сычев Д. А., Шув Г. Н., Прокофьев А. Б. Прикладные аспекты применения фармакогенетического тестирования по SLCOB1 для прогнозирования развития статин-индуцированной миопатии и персонализации применения статинов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;9(6):698-700. [Sychev D. A., Shuev G. N., Prokofiev A. B. Applied aspects of SLCO1B1 pharmacogenetic testing for predicting of statin-induced myopathy and personalization of statins therapy. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii. – Ration. Pharmacother. Cardiol.* 2013;9(6):698-700. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2013-9-6-698-700>
 11. Шув Г. Н., Сычев Д. А., Грачев А. В. Полиморфизм гена SLCO1B1, ассоциированный с развитием статин-индуцированной миопатии, уровень витамина D у российских пациентов с гиперлипидемиями. *Креативная кардиология.* 2015;4:40-45. [Shuev G. N., Sychev D. A., Grachev A. V. Gene polymorphism of SLCO1B1, associated with the development of statin-induced myopathy, levels of vitamin d in russian patients with hyperlipidemia. *Kreativnaya kardiologiya. – Creat. Cardiology.* (In Russ.)]. <https://doi.org/10.15275/kreatkard.2015.04.05>
 12. Parker B. A., Capizzi J. A., Grimaldi A. S. Effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation.* 2013;127:96-103. <https://doi.org/10.3410/f.717969170.793516682>
 13. Hubáček J. A., Dlouhá D., Adámková V., Zlatohlavek L., Viklický O. SLCO1B1 polymorphism is not associated with risk of statin-induced myalgia/myopathy in a Czech population. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research.* 2015;21:1454-1459. <https://doi.org/10.12659/msm.893007>

Сведения об авторах:

Румянцев Николай Александрович, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней; тел.: 8919999649; e-mail: n.roumyancev@gmail.com

Кукес Владимир Григорьевич, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, научный руководитель, профессор кафедры; тел.: (4991)901818; e-mail: elmed@yandex.ru

Грапов Дмитрий Олегович, аспирант; тел.: 89037337361; e-mail: Grapov-rd@inbox.ru

© Коллектив авторов, 2019

УДК 616.314.18-002.4-08

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2019.14161>

ISSN – 2073-8137

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ВЫБОРА АНТИБАКТЕРИАЛЬНЫХ СРЕДСТВ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ПАРОДОНТИТА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОГО И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В. А. Григорян¹, М. Г. Перикова¹, С. В. Сирак¹, Е. В. Щетинин¹,
А. А. Долгалев¹, Д. В. Бобрышев¹, А. А. Ремизова², М. Г. Дзгоева²

¹ Ставропольский государственный медицинский университет,
Российская Федерация

² Северо-Осетинская государственная медицинская академия,
Владикавказ, Российская Федерация

FEATURES OF THE CLINICAL CHOICE OF ANTIBACTERIAL AGENTS IN CHRONIC GENERALIZED PERIODONTITIS TREATMENT BY THE RESULTS OF MICROBIOLOGICAL AND MOLECULAR GENETIC STUDY

Grigoryan V. A.¹, Perikova M. G.¹, Sirak S. V.¹, Shchetinin E. V.¹,
Dolgalev A. A.¹, Bobrishev D. V.¹, Remizova A. A.², Dzgoeva M. G.²

¹ Stavropol State Medical University, Russian Federation

² North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkas, Russian Federation

Представлены материалы микробиологического и молекулярно-генетического исследования видового состава микрофлоры зубодесневого кармана и корня языка, а также дана оценка ее чувствительности к различным антибактериальным средствам, используемым при лечении хронических пародонтитов. ПЦР-диагностика позволяет в более короткие сроки, с меньшими трудозатратами и с большей точностью выявлять наличие генетического матери-