doi: 10.17116/terarkh201789182-87

©Коллектив авторов, 2017

Использование фармакогенетического тестирования для предотвращения нежелательных лекарственных реакций при терапии статинами

Н.А. РУМЯНЦЕВ[1, 2], В.Г. КУКЕС[1, 2], Р.Е. КАЗАКОВ[2], А.А. РУМЯНЦЕВ[3], Д.А. СЫЧЕВ[4]

[1]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия; [2]ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России; [3]ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия; [4]ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Число пациентов, получающих статины, увеличивается с каждым годом, и в связи с необходимостью их пожизненного приема проблема безопасности применения статинов выходит на первый план. В статье проанализирована проблема безопасности применения препаратов данной группы, обсуждаются вопросы диагностики миопатий, индуцированных статинами, а также проблема возникновения иммуноопосредованных статиновых миопатий. Рассмотрен персонализированный подход к назначению статинов, проанализирован отечественный и зарубежный опыт применения фармакогенетики с целью снижения риска развития миопатий, опубликованы результаты собственного опыта внедрения фармакогенетического тестирования в клиническую практику в условиях функционирования стационара, проведен анализ отдаленных результатов использования определения полиморфизма гена *SLCO1B1* для прогнозирования риска развития нежелательных явлений при применении статинов, оценки степени соблюдения пациентами схем назначенного лечения.

Ключевые слова: статины, SLCOB1, фармакогенетика, миопатия, нежелательные лекарственные реакции, осложнения.

Use of pharmacogenetic testing to prevent adverse drug reactions during statin therapy

N.A. RUMYANTSEV[1, 2], V.G. KUKES[1, 2], R.E. KAZAKOV[2], A.A. RUMYANTSEV[3], D.A. SYCHEV[4]

[1]I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [2]Research Center for Examination of Medical Products, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia; [3]N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia; [4]Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

The number of patients receiving statins increases every year and due to the fact that they should take statins during their lives, the problem of their safety use comes to the forefront. The paper analyzes the safety of using the medications of this group and discusses the diagnosis of myopathies induced by statins and the occurrence of immune-mediated statin myopathies. It considers a personalized approach to prescribing statins, analyzes Russian and foreign experience in using pharmacogenetics to reduce the risk of myopathies, publishes the results of the authors' experience in clinically introducing pharmacogenetic testing at hospitals, and analyzes the long-term results of determining the polymorphism of the *SLCO1B1* gene for the prediction of the risk of adverse events when using statins and estimating patient compliance to prescribed treatment.

Keywords: statins, SLCO1B1, pharmacogenetics, myopathy, compliance, adverse drug reactions, complications.

АН-МИС — аутоиммунная некротизирующая миопатия, индуцированная статинами
КФК — креатинфосфокиназа
ЛПНП — липопротеиды низкой плотности
МИС — миопатия, индуцированная статинами
НЛР — нежелательные лекарственные реакции

Нежелательные лекарственные реакции (НЛР) при применении статинов. Статины обладают благоприятным профилем безопасности и хорошо переносятся пациентами, однако на фоне применения этих препаратов следует учитывать возможность возникновения нечастого, но потенциально опасного и трудно диагностируемого осложнения — миопатии, индуцированной статинами (МИС). Частота поражения мышечной ткани, по данным различных исследований, варьирует в широком диапазоне — от 0 до 16% [1, 2]. МИС может существенно отличатся от «самолимитирующей миопатии», проявляющейся повышением уровня креатинфосфокиназы (КФК) и/или от миалгиями, легкой или средней степени, полностью регрессирующей на фоне прекращения приема статинов до явного рабдомиолиза, который разрешается в течение недель или месяцев после прекращения терапии статинами. Индуцированные статинами миопатические синдромы очень распространены и должны быть сразу предположены у пациентов с миалгиями, мышечной слабостью или по-

Сведения об авторах:

Румянцев Николай Александрович — ассистент каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ПМГМУ им. И.М. Сеченова, эксперт ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ

Казаков Руслан Евгеньевич — к.б.н., нач. отд. персонализированной медицины и клинической фармакогенетики

Румянцев Алексей Александрович — аспирант

Сычев Дмитрий Алексеевич — д.м.н., проф., зав. каф. клинической фармакологии и терапии, чл.-корр. РАН

Контактная информация:

Кукес Владимир Григорьевич — акад. РАН, проф., зав. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, рук. научного направления по клинической фармакологии ФГБУ НЦЭСМП МЗ РФ; тел.: +7(495)915-0836

вышением активности мышечных ферментов после начала холестеринснижающей терапии. В большинстве случаев симптомы разрешаются после прекращения применения статинов, но для полного разрешения симптомов и нормализации уровня мышечных ферментов может потребоваться несколько месяцев.

Согласно определению Американской ассоциации кардиологов (АНА) МИС, включает следующее:

— бессимптомное повышение уровня КФК: стойкое повышение уровня КФК без симптомов мышечной слабости и других мышечных симптомов;

— миалгии без повышения уровня КФК;

— миопатии/миозит без повышения уровня КФК;

— рабдомиолиз, индуцированный статинами: повышение уровня КФК более чем в 10 раз от максимальных референтных значений, повышение уровня креатинина и эпизодическая миоглобинурия (коричневый цвет мочи);

— аутоиммунную некротизирующую миопатию, индуцированную статинами (АН-МИС), — редкое осложнение, сопровождающееся прогрессирующей миопатией без лабораторных признаков значительного воспаления мышечной ткани.

Наибольшую сложность представляет диагностика миалгии, ассоциированной со статинами, так как мышечные симптомы не сопровождаются повышением уровня КФК, при том что большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями — пожилого возраста, у которых хроническая боль, в том числе в мышцах, возникает достаточно часто. Существует несколько исследований, в которых предприняты попытки измерения мышечной силы при развитии МИС [3, 4]. В 2012 г. B. Parker [5] описано изменение мышечной функции у пациентов с развившейся миопатией на фоне терапии статинами, которое может приводить к снижению мышечной силы и повышенному риску падений. С учетом данного предположения J. Mallinson и соавт. [4] выполнено исследование для оценки взаимосвязи МИС и снижения мышечной силы у пожилых пациентов. Кроме того, проведено исследование изменений мышечной массы, белкового обмена в мышцах и чувствительности к инсулину. Исследование выполнено у 18 человек — у 9 с резвившейся миопатией на фоне применения статинов (71,5±0,9 года) и у 9 здоровых добровольцев группы сравнения (70,4±0,7 года). Проводилось определение общего распределения глюкозы и распределения глюкозы в области ног, исследование синтеза миофибрильного белка мышц с помощью эугликемического клэмп-метода с дальнейшей биопсией мышц. Участники исследования выполняли сведения ног по 30 раз в ходе упражнения. По данным биопсии мышц разницы в мышечной массе, синтезе миофибрильного мышечного белка и силе мышц не выявлено, однако в ходе выполнения первых 3 изокинетических сокращений до достижения максимальной пиковой нагрузки у группы пациентов с миопатиями выявлено снижение работоспособности мышц на 19%. У пациентов с миопатиями обнаружены повышенная инсулинорезистентность, более выраженное абдоминальное ожирение и измененная экспрессия 33 мышечных РНК, 6 из которых возникли в результате митохондриальной дисфункции и апоптоза [4].

G. Panza [3] выполнены 3 исследования максимальной изометрической мышечной силы, в том числе с использованием кистевой динамометрии в положении сидя. Для участия в первом исследовании проведен скрининг 420 участников, из которых 28 соответствовали критериям миалгии, 18 из них получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут, 10 — плацебо. Снижение мышечной силы выявлено у 5 пациентов группы статинов и у 4 группы плацебо. Таким образом, значительных различий по мышечной выносливости, силе кисти и времени восстановления мышц не получено. Во второе исследование включены 18 участников с подтвержденным диагнозом статиновой миопатии, получавших симвастатин в дозе 20 мг/сут, статистически значимых различий с группой сравнения не получено. В третье исследование включено 11 пациентов с подтвержденной статиновой миопатией в анамнезе, у 7 участников прием статинов отменен, 4 пациента продолжали прием статинов, значительных различий при выполнении кистевой динамометрии, мышечной выносливости и времени восстановления мышц не получено. В ходе всех трех исследований получены сходные результаты, на основании чего сделан вывод, что краткосрочный (все пациенты получали статины не более 6 мес) прием статинов не влияет на мышечную силу, для более точной оценки требуются более крупные и продолжительные исследования.

Иммуноопосредованная статиновая миопатия. АН-МИС получила свое название из-за патологических особенностей, наблюдаемых при гистологическом исследовании ткани, и классифицируется как аутоиммунная из-за тесной взаимосвязи с антителами к антигидроксиметилглутарил-КоА-редуктазе и необходимостью проведения иммуносупрессивной терапии. При электромиографии и биопсии мышц определяются признаки некротизирующей миопатии, антитела к гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазе **(табл. 1)**.

АН-МИС встречается с частотой 1 на 100 000 человек, чаще у женщин. В двух исследованиях выявлено, что среди пациентов старше 50 лет 58 и 73% составили женщины [6, 7].

M. Needham и соавт. [9] опубликовали данные о 8 пациентах с миопатией, у которых сохранялись мышечные симптомы на фоне отмены статинов, и их выраженность уменьшилась только на фоне назначения глюкокортикостероидов. P. Grable-Esposito и соавт. [10] опубликовали данные о 25 пациентах с симптомами мышечной слабости, сопровождающиеся повышением уровня КФК и некротизирующей миопатией без выраженных признаков воспаления мышц по данным биопсии, у которых также не отмечено регрессирования мышечных симптомов на фоне прекращения приема статинов и потребовалось добавление иммуносупрессивной терапии [10]. Эффективными оказались преднизолон, метотрексат, азатиоприн, микофенолятмофетилом, ритуксимаб, циклоспорин и внутривенное введение иммуноглобулинов. С учетом того что случаи развития АН-МИС зарегистрированы на фоне приема различных статинов, таких как симвастатин, ловастатин, правастатин, флувастатин и аторвастатин, вполне очевидно, что данный побочный эффект не связан с приемом отдельных препаратов, а является общим для всех препаратов данной группы. Иммуноопосредованная статиновая миопатия может развиваться через несколько месяцев или несколько лет после начала терапии статинами, только 50% от всех случаев развивались в течение 1-го года лечения.

Следует отметить, что риск развития МИС, включая редкие иммуноопосредованные некротические миопатии, очень низкий по сравнению с пользой от их применения с учетом снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Патогенез иммуноопосредованных некротических миопатий в настоящее время неясен, однако обсуждается роль генетического полиморфизма в их развитии. У всех пациентов с прогрессирующей мышечной слабостью и/или выраженным повышением уровня КФК, несмотря на прекращение приема статинов, нужно предполагать возможность развития АН-МИС.

***Таблица 1.* Основные клинические признаки АН-МИС [8]**

Параметр	Симметричная проксимальная слабость рук или ног, распространенная миалгия с дисфагией или артралгией либо без таковых
Мышечные ферменты	Высокий уровень КФК (>10 верхних границ референтных значений)
ЭМГ	«Болезненная» миопатия в сочетании с некротической миопатией
Биопсия мышц	Некротические мышечные волокна без значительного воспалительного инфильтрата вокруг клетки ненекротических волокон; диффузные или фокальные до регулирования МНС в ненекротических волокнах
МРТ	Мышечный и фасциальный отек, атрофия и жировой резонанс, замена изображения

Примечание. ЭМГ — электромиография; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Таблица 2. **Клиническая вероятность диагноза МИС [5]**

Клинические симптомы	Число баллов
Локализация болей	
Симметричные боли в мышцах бедер или голени	3
Симметричные боли в икроножных мышцах	2
Симметричные боли в проксимальных мышцах верхних конечностей	2
Неспецифические, асимметричные, интермиттирующие боли	1
Продолжительность болей	
Появление симптомов <4 нед назад	3
Появление симптомов 4—12 нед назад	2
Появление симптомов >12 нед назад	1
Уменьшение болей	
Уменьшение болей через <2 нед после отмены препарата	2
Уменьшение болей через 2—4 нед после отмены препарата	1
Отсутствие уменьшения болей через >4 нед после отмены препарата	0
Возникновение болей	
Возвращение аналогичных симптомов через <2 нед после возобновления приема препарата	3
Возвращение аналогичных симптомов через 2—4 нед после возобновления приема препарата	1

Примечание. 9—11 баллов — МИС вероятна; 7—9 баллов —МИС возможна; <7 — МИС маловероятна.

B.A. Pazner и соавт. [5] провели двойное слепое клиническое исследование STOMP, включавшее группы пациентов, которые получали аторвастатин в дозе 80 мг/сут, и группу плацебо. Продолжительность исследования составила 6 мес, с пациентами 2 раза в месяц по телефону контактировал врач с целью расспроса о субъективных ощущениях пациента в ходе лечения. В результате данного исследования разработана специальная диагностическая шкала-опросник для оценки вероятности развития миопатии на фоне приема статинов **(табл. 2)**.

Патогенез развития МИС. Вопрос патогенеза МИС остается неясным. В настоящее время активно обсуждается роль CoQ_{10} в развитии поражения мышц на фоне терапии статинами. Известно, что транспорт CoQ_{10} главным образом происходит с помощью липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), но на фоне применения статинов снижение уровня CoQ_{10} обнаружено также в тромбоцитах и лимфоцитах, поэтому высказано предположение, что статины ингибируют синтез CoQ_{10} [11]. Статины также ингибируют синтез пирофосфата — промежуточного продукта синтеза CoQ_{10}. На основании этих данных и роли CoQ_{10} в производстве энергии в митохондриях выдвинуто предположение, что в патогенезе МИС дефицит CoQ_{10} имеет значение [12]. Показано, что терапия статинами в высоких дозах приводила к снижению уровня и снижению активности дыхательной цепи митохондрий миоцитов. Имеются данные, что при исходно низком уровне CoQ_{10} начатая терапия статинами может значительно снижать содержание CoQ_{10} в плазме и тканях.

Кроме того, показано, что статиновая миопатия связана с умеренным снижением содержания CoQ_{10} в мышечной ткани, при этом при биопсии мышц у большинства пациентов не выявлены гистохимические или биохимические признаки поражения митохондрий, а также морфологические признаки апоптоза. Концентрация CoQ_{10} в мышцах не отличалась от контрольной группы пациентов. Таким образом, на влияние статинов на уровень CoQ_{10} и роль CoQ_{10} в развитии МИС остается неясным. Выполнено несколько исследований, в которых предпринимались попытки назначения CoQ_{10} с целью оценки его влияния на выраженность мышечных симптомов, однако дополнительное назначение CoQ_{10} не улучшало переносимость статинов и не влияло на выраженность миалгии [13].

Существуют данные, что дефицит витамина D ассоциирован с риском развития МИС: у группы, включавшей 21 пациента с мышечными симптомами, вызванными приемом статинов, выявлен дефицит витамина D. На фоне начатой терапии витамином D у 15 (71%) из них терапия статинами была возобновлена, отмечена хорошая переносимость терапии, только у 1 пациента сохранялись слабовыраженные мышечные симптомы, не требующие отмены статинов. Проведен ретроспективный анализ, включавший группу из 64 больных, которые получали статины, из них 39 (61%) отмечали миалгии, у большинства выявлен дефицит витамина D, поэтому при возникновении жалоб на миалгии у пациентов целесообразно определение уровня 25(OH)D. Несмотря на то что по этим данным возможно предположить роль дефицита витамина D в развитии миопатий, в ходе дальнейших исследований обнаружено, что миопатии развиваются примерно одинаково часто у пациентов с низким и нормальным уровнем 25(OH) D (59 и 63% соответственно) [14].

Таким образом, имеющиеся данные о снижении уровня CoQ_{10} и 25(OH)D и их роли в развитии МИС неоднозначны и не проясняют вопроса патогенеза возникновения МИС.

Фармакогенетический подход. Методика фармакогенетического тестирования пациентов в практике клинициста используется нечасто, несмотря на то что применение данного метода дает возможность определения максимальной безопасной дозы статинов у каждого отдельного пациента, и как следствие может позволить уменьшить частоту НЛР. Экспертами Европейского научного фонда рекомендовано выполнение исследования генотипов по аллельному варианту *SLCO1B1* для всех пациентов, которым планируется назначение препаратов группы статинов.

Ген *SLCO1B1* кодирует полипептид OATP1B1 — мембранный белок, отвечающий за транспорт органических анионов, принимающий участие в выделении статинов в желчь [15]. У пациентов — носителей аллельных вариантов *SLCO1B1* отмечается высокий риск развития нежелательных лекарственных реакций вплоть до рабдомиолиза и АН-МИС [16]. Развитие миопатий регистрируется у 60% носителей аллельного варианта SLCO1B1*5 при применении высоких доз статинов [17] **(табл. 3)**.

Частота аллельных вариантов ТС и СС, при выявлении которых пациенты имеют высокий риск возникновения мышечных симптомов, в российской популяции встречается, по разным данным, с частотой от 30 до 45% [19]. Так, в исследовании, выполненном Г.Н. Шуевым и соавт. [18], включавшем 1071 пациента, генотип ТТ выявлен у 665 (62%), ТС — у 346 (32%), СС — у 60 (6%).

Сходные данные получены в исследовании А.М. Сироткиной и соавт. [20], включавшем 389 пациентов в возрасте 52,47±12,27 года: генотип ТС выявлен в 29%, а генотип СС — в 4% случаев. Установлено, что кроме генетического полиморфизма *SLCO1B1* в развитии МИС играет роль длительность приема препаратов. В исследовании В.И. Петрова и соавт. [21], включавшем 258 пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца, получающих статины, среди опрошенных 31 (12%) пациент отметили боли в мышцах, с высокой степенью достоверности связанные с приемом статинов. Выяснено, что предиктором развития МИС являлась длительность применения статинов более 12 мес и применение высоких доз статинов. В результате генотипирования по аллельному варианту SLCO1B1*5 в 1-й группе об-

Таблица 3. **Максимальные безопасные дозы статинов с учетом выявленного генотипа *SLCO1B1* [18], мг/сут**

Препарат	*c.521TT*	*c.521TC*	*c.521CC*
Симвастатин	80	40	20
Аторвастатин	80	40	20
Правастатин	80	40	40
Розувастатин	40	20	20
Флувастатин	80	80	80

Таблица 4. **Плейотропные эффекты статинов [32, 33]**

Тип клеток	Плейотропный эффект	Аторвастатин	Флувастатин	Ловастатин	Питавастатин	Правастатин	Розувастатин	Симвастатин
Тромбоциты	Снижение активации	Да	Да		Да		Да	
	Снижение агрегации		Да		Да			
Эндотелиальные клетки	Увеличение экспрессии/активности eNOS			Да	Да			
	Снижение перекисного окисления		Да		Да		Да	Да
	Увеличение предшественников клеточной продукции эндотелия	Да						Да
Гладкомышечные клетки стенки сосудов	Снижение пролиферации					Да	Да	Да
	Снижение миграции						Да	Да
	Увеличение апоптоза	Да	Да	Да	Да	Да		Да
Макрофаги/моноциты	Снижение пролиферации						Да	Да
	Снижение матричной металлопротеиназы					Да	Да	
	Снижение уровня окисленных ЛПНП			Да	Да			
Внутрисосудистое воспаление	Снижение уровня большого гистосовместимого комплекса-2	Да	Да	Да	Да	Да		
	Снижение уровня С-реактивного белка		Да	Да	Да	Да	Да	

наружено 18 (58%) носителей аллеля С (генотипы ТС и СС), во 2-й группе — 10 (37%), в третьей — 13 (37%), все случаи высоких уровней общей КФК выявлены в 1-й группе у носителей аллеля С, в 3-й группе у 3 из 4 пациентов с повышенным уровнем КФК также выявлен аллель С.

Кроме того, получены данные, свидетельствующие, что выполнение фармакогенетического тестирования может не только повысить безопасность терапии статинами, но и выполнять роль предиктора ответа на лечения. Так, в исследовании М.В. Солодун и С.С. Якушина [22] в группе из 65 пациентов в возрасте от 45 до 75 лет, перенесших острый инфаркт миокарда, через 3 мес после начала терапии аторвастатином у носителей генотипа SLCO1B1 c.521CC не выявлено достоверного снижения уровня ЛПНП, в то время как пациенты — носители генотипов ТТ и ТС достигли статистически значимого снижения уровня ЛПНП (p<0,05). Общая частота выявления генотипов составила: ТТ — 55,3% (n=36), ТС — 37% (n=24), СС — 7,7% (n=5); аллель Т — 73,8%, аллель С — 26,2% [23].

Сопоставимые данные продемонстрированы и в зарубежных исследованиях. В метаанализе, выполненном I. Postmus и соавт. [24] и включавшем данные 6 рандомизированных (8421 пациент) и 10 обсервационных (10 175 пациентов) исследований, показано значительное влияние генома на выраженность эффекта гиполипидемической терапии. У пациентов — носителей минорного аллеля r2900478 (SLCO1B1) отмечены меньшая эффективность липиднижающей терапии статинами, менее выраженное снижение уровня ЛПНП. В исследованиях по оценке эффективности применения симвастатина в дозе 40 мг у пациентов — носителей аллеля СС площадь по фармакокинетической кривой симвастатина была на 221% больше, чем у носителей генотипа ТТ rs4149056, получавших аторвастатин (20 мг) или розувастатин (40 мг). Эти изменения объясняются более медленным захватом статинов печенью, обусловленным генетическим полиморфизмом. У гомозиготных носителей гена *SLCO1B1* риск поражения мышечной ткани на фоне терапии статинами в 16,9 раза выше. При выполнении фармакогенетического тестирования можно также оценить прогнозируемую эффективность дальнейшей гиполипидемической терапии статинами. У пациентов — носителей минорного аллеля rs445925 отмечено более быстрое и выраженное снижение уровня ЛПНП [24]. Всего по состоянию на 1 января 2015 г. в мире, по данным системного обзора, опубликована 871 статья, в их числе 166 исследований, среди которых 25 (15%) исследований посвящено *SCLCO1B1*. Отмечено, что НЛР применения статинов развивались у пациентов — носителей полиморфизма c.521CC (по данным 20 публикаций, одна из которых включала более 20 тыс. участников). У носителей гполиморфизма s4149056 SLCO1B1 также зарегистрирована сниженная эффективность терапии статинами [25]. Необходимо отметить, что в большинстве исследований более высокая частота развития миопатий у пациентов — носителей полиморфизма SLCO1B1 c.521CC выявлялась при применении симвастатина, чем при применении розувастатина/аторвастатина [26—28]. В настоящее время Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США рекомендовано ограничить применение симвастатина в дозе 80 мг/сут, так как риск развития миопатий при применении симвастатина в дозе 80 мг/сут составляет 0,9% по сравнению с 0,02% при применении в дозе 20 мг/сут [http://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm257884.htm].

В ряде исследований показано влияние полиморфизма гена *SLCO1B1* на фармакокинетику статинов. В исследовании Mikko Niemi [29] показано влияние полимофизма *SLCO1B1* на фармакокинетику правастатина — у мужчин с генотипом c.521CC средняя $AUC_{0-\infty}$ была на 274% больше, чем у лиц с генотипом c.521TT, и на 102% больше, чем у носителей генотипа c.521TC; у женщин на 147 и 142% соответственно. При этом данных о влиянии полиморфизма гена *SLCO1B1* на фармакокинетику флувастатина не получено. В исследовании A. Tornio [30] сходные данные получены для симвастатина [29, 31]: у пациентов — носителей генотипа c.521CC C_{max} на 162 и 200% выше, чем у носителей генотипа c.521TT и c.521TC соответственно. Влияние полиморфизма гена *SLCO1B1* также описано для аторвастатина и розувастатина, причем его полиморфизм в наибольшей степени изменяет фармакокинетику аторвастатина, чем липофильного розувастатина [30]. Описанные выше изменения могут приводить к повышению частоты НЛР у носителей c.521CC генотипа, также изменение фармакокинетики препаратов может приводить к снижению их плейотропных свойств **(табл. 4)**.

В данном исследовании проанализировано 35 историй болезни пациентов, получавших статины, с гиперлипидемиями IIа и IIв и находившихся на стационарном лечении в Центре персонализированной медицины ГКБ №23 им. Медсантруд в 2014—2015 гг. В результате генотипирования по аллельному варианту

SLCO1B1*5 из 35 пациентов 16 (45,7%) имели генотип ТТ, 13 (37%) — генотип СТ, 6 (17,1%) — СС, что в целом совпадает с данными, полученными нашими коллегами [21].

При интерпретации результатов фармакогенетического тестирования выявленный генотип СТ следует расценивать как средний риск развития миопатий, генотип СС — как высокий. Таким образом, почти 51,8 % обследованных пациентов российской популяции имеют средний и высокий риск развития миопатий и более низкий терапевтический эффект при назначении статинов. В дальнейшем проведен опрос пациентов, выписанных из стационара, с помощью специально разработанных анкет, 5 пациентов самостоятельно отменили прием статинов, хотя не отметили возникновения мышечных симптомов, продолжают прием статинов остальные 32, среди которых 26 получают терапию в рекомендованных дозах на протяжении более 12 мес.

Заключение

Пациентам до начала терапии статинами следует выполнять исследование исходного уровня КФК, особенно у пациентов с повышенным риском развития побочных эффектов, с личным или семейным анамнезом непереносимости статинов, другими заболеваниями мышечной ткани в анамнезе. В будущем возможно широкое внедрение генетического тестирования — генотипирование гена *SLCO1B1*, что сможет обеспечить оценку риска, связанного с терапией статинами. Пациенты, попадающие в группу высокого риска, должны быть предупреждены о возможном риске развития МИС. Альтернативным вариантом ведения пациентов группы риска является применение более низких доз статинов или других холестеринснижающих препаратов.

Несмотря на относительно небольшую выборку пациентов, полученные данные в процентном отношении сопоставимы с данными, полученными в более крупных исследованиях. С учетом того, что 25% пациентов самостоятельно прекращают прием препаратов через полгода, а около 60% через 2 года [19], можно отметить повышение точности соблюдения пациентами схем назначенной терапии при применении фармакогенетического тестирования.

Конфликт интересов отсутствует.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mora S, Ridker PM. Justification for the Use of Statins in Primary Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)—Can C-reactive protein be used to target statin therapy in primary prevention? *The American journal of cardiology*. 2006;97(2):33-41.

   doi:10.1016/j.amjcard.2005.11.014

2. Ridker PM et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein *New England Journal of Medicine*. 2008;359(21)2195.

   doi:10.1016/j.jvs.2008.12.037

3. Panza GA et al. Changes in muscle strength in individuals with statin-induced myopathy: A summary of 3 investigations. *Journal of clinical lipidology*. 2015;9(3):351-356.

   doi:10.1016/j.jacl.2015.01.004

4. Mallinson JE et al. Statin myalgia is not associated with reduced muscle strength, mass or protein turnover in older male volunteers, but is allied with a slowing of time to peak power output, insulin resistance and differential muscle mRNA expression. The *Journal of physiology*. 2015;593(5):1239-1257.

   doi:10.1113/jphysiol.2014.285577

5. Parker BA et al. The effect of statins on skeletal muscle function. *Circulation*. 2012;1:96-103.

   doi:10.1161/circulationaha

6. Klein M, Mann H, Plestilova L, et al. Increasing incidence of immunemediated necrotizing myopathy: single-centre experience. *Rheumatology*. 2015;54(11):2010-2014.

   doi:10.1093/rheumatology/kev229

7. Mammen AL, Chung T, Christopher Stine L, et al. Autoantibodies against 3hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*atology. 2011;63(3):713-721.

   doi:10.1002/art.30156

8. Loganathan P, Oddis CV, Aggarwal R. Immune-mediated statin myopathy *Expert review of clinical immunology.* 2016;12(1):33-38.

   doi:10.1586/1744666x.2016.1103181

9. Needham M, Fabian V, Knezevic W, et al. Progressive myopathy with up-regulation of MHC-I associated with statin therapy. *Neuromuscular Disorders NMD.* 2007;17(2):194-200.

   doi:10.1016/j.nmd.2006.10.007

10. Grable-Esposito P, Katzberg HD, Greenberg SA, et al. Immune-mediated necrotizing myopathy associated with statins. *Muscle Nerve.* 2010;41(2):185-190.

    doi:10.1002/mus.21486

11. Littarru GP, Langsjoen P. Coenzyme Q 10 and statins: biochemical and clinical implications *Mitochondrion*. 2007;7:168-174.

    doi:10.1016/j.mito.2007.03.002

12. Marcoff L, Thompson PD. The role of coenzyme Q10 in statin-associated myopathy: a systematic review *Journal of the American College of Cardiology.* 2007; 49(23):2231-2237.

    doi:10.1016/j.jacc.2007.02.049

13. Caso G et al. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *The American journal of cardiology.* 2007;99(10):1409-1412.

    doi:10.1016/j.amjcard.2006.12.063

14. Linde R et al. The role of vitamin D and SLCO1B1 gene polymorphism in statin-associated myalgias. *Dermato-endocrinology.* 2010;2(2):77-84.

    doi:10.4161/derm.2.2.13509

15. *Метаболизм лекарственных средств: научные основы персонализированной медицины*. Под ред. Кукеса В.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008; ISBN: 9785970407295

16. Carr DF, O'Meara H, Jorgensen AL 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.

    doi:10.1038/clpt.2013.1611

17. Сычев Д.А. Рекомендации по применению фармакогенетического тестирования в клинической практике *Качественная клиническая практика*. 2011;1:3-10.

18. Шуев 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.

    doi:10.15275/kreatkard.2015.04.05

19. Воскобойников А.М. и др. Фармакогенетическое тестирование по аллельному варианту SLCO1B1* 5: значение для персонализации дозирования статинов у пациентов с гиперлипидемиями. *Бюллетень медицинских Интернет-конференций*. 2013;3(6):975. ISSN 2224-6150

20. Сироткина А.М., Хохлов А.Л., Могутова И.С. Распространенность полиморфного маркера гена SLCO1B1 у пациентов с гиперлипидемией и некоторых полиморфных вариантов генов у больных с артериальной гипертензией *Наука и современность*. 2013;24:90-96.

21. Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013;3:247-250.
doi:10.20996/1819-6446-2013-9-3-247-250

22. Солодун М.В., Якушин С.С. Особенности гиполипидемической терапии аторвастатином при инфаркте миокарда с позиций персонализированной медицины. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;1:31-35.
doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-31-35

23. Драпкина О.М., Чернова Е.М. — Миопатия как побочный эффект терапии статинами: механизмы развития и перспективы лечения. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2015;21:96-101.
doi:10.20996/1819-6446-2015-11-1-96-101

24. Postmus I et al. Pharmacogenetic meta-analysis of genome-wide association studies of LDL cholesterol response to statins. *Nature communications*. 2014;5.
doi:10.1038/ncomms6068

25. Leusink M et al. Seventeen years of statin pharmacogenetics: a systematic review. *Pharmacogenomics*. 2016;17(2):163-180.
doi:10.2217/pgs.15.158

26. Li JH et al. Genetically guided statin therapy on statin perceptions, adherence, and cholesterol lowering: a pilot implementation study in primary care patients. *Journal of personalized medicine*. 2014;4(2):147-162.
doi:10.3390/jpm4020147

27. Ramsey LB et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1 and Simvastatin-Induced Myopathy: 2014 Update. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2014;96(4):423-428.
doi:10.1038/clpt.2014.125

28. Hou Q et al. Association between SLCO1B1 gene T521C polymorphism and statin-related myopathy risk: a meta-analysis of case—control studies. *Medicine*. 2015;94(37).
doi:10.1097/md.0000000000001268

29. Niemi Mikko. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2006;16(12):873-879.
doi:10.1097/01

30. Tornio A et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of lovastatin acid. *Pharmacogenetics and Genomics*. 2015;25(8):382-387.
doi:10.1111/j.1365-2125.2011.04139.x

31. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. Different Effects of SLCO1B1 Polymorphism on the Pharmacokinetics of Atorvastatin and Rosuvastatin. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2007;82:726-733.
doi:10.1038/sj.clpt.6100220

32. Sadowitz B, Maier KG, Gahtan V. Basic science review: statin therapy — Part I: the pleiotropic effects of statins in cardiovascular disease. *Vasc Endovascular Surg*. 2010;44:241-251.
doi:10.1177/1538574410362922

33. Davignon J. Pleiotropic effects of pitavastatin. *British journal of clinical pharmacology*. 2012;73(4):518-535.

Поступила 14.04.2016

doi: 10.17116/terarkh201789188-93

© Коллектив авторов, 2017

Фиброз миокарда: современные аспекты проблемы

В.Н. КАРЕТНИКОВА[1], В.В. КАШТАЛАП[2], С.Н. КОСАРЕВА[2, 3], О.Л. БАРБАРАШ[1, 2]

[1]ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», Кемерово, Россия; [2]ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» Минздрава России, Кемерово, Россия; [3]МБУЗ «Кемеровский кардиологический диспансер», Кемерово, Россия

Аннотация

Фиброз — один из главных компонентов в прогрессировании большинства сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе ишемической болезни сердца, вызывает структурные изменения миокарда и сосудистой стенки. Количественные и качественные характеристики фиброза миокарда ответственны за снижение его эластических свойств с развитием диастолической дисфункции, ухудшением сократимости миокарда с формированием систолической дисфункции с развитием нарушений ритма сердца и ухудшением коронарного кровотока у пациентов с сердечной недостаточностью различной этиологии. Важным аспектом изучения фиброза является не только его интерпретация в качестве типового патологического процесса, но и рассмотрение как системного поражения различных органов и тканей. При этом особый интерес представляет выявление биомаркеров фиброза миокарда, доступных для определения в циркулирующей крови. С момента доказательства роли фиброза в развитии дисфункции различных органов, обеспечении системности большинства заболеваний, особенно на конечных стадиях развития, процесс фиброза стали рассматривать в качестве перспективной терапевтической мишени. Представляется актуальным дальнейшее изучение фиброза миокарда, что направлено на повышение эффективности диагностики и прогнозирования его течения, а также патогенетически обоснованной терапии.

Ключевые слова: фиброз миокарда, сердечно-сосудистые заболевания, биомаркеры фиброза миокарда, ремоделирование сердца.

Myocardial fibrosis: Current aspects of the problem

V.N. KARETNIKOVA[1], V.V. KASHTALAP[2], S.N. KOSAREVA[2, 3], O.L. BARBARASH[1, 2]

[1]Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia; [2]Kemerovo State Medical Academy, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; [3]Kemerovo Cardiology Dispensary, Kemerovo, Russia

Fibrosis is one of the main components in the progression of most cardiovascular diseases, including coronary heart disease, by causing structural changes in the myocardium and vascular wall. The quantitative and qualitative characteristics of fibrosis of the myocardium are responsible for decreasing its elastic properties, developing diastolic dysfunction, impairing myocardial contractility, developing systolic dysfunction and cardiac arrhythmias, and worsening coronary blood flow in patients with heart failure of different etiologies. The important aspect of studying fibrosis is not only its interpretation as a model of the typical pathological process, but also its consideration as a systemic lesion of various organs and tissues. At the same time, the identification of myocardial fibrosis biomarkers that are available for their determination in circulating blood is of particular interest. Since there was evidence for the role of fibrosis in developing dysfunction of various organs and ensuring the systematicity of most diseases, especially at their development stages, the process of fibrosis came to be regarded as a promising therapeutic target. It is relevant to further investigate myocardial fibrosis, which is aimed at increasing the efficiency of its diagnosis and predicting its course and pathogenetically sound therapy.

Keywords: myocardial fibrosis, cardiovascular diseases, myocardial fibrosis biomarkers, cardiac remodeling.

ГКМП — гипертрофическая кардиомиопатия
ДКМП — дилатационная кардиомиопатия
ИБС — ишемическая болезнь сердца
ЛП — левое предсердие
ММП-1 — матриксная металлопротеиназа-1
МРТ — магнитно-резонансная томография
ОФК — объемная фракция коллагена
СН — сердечная недостаточность
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
FGF — фактор роста фибробластов
PICP — С-концевой пропептид проколлагена I типа
PIIINP — N-концевой пропептид проколлагена III типа
TGF-1β — трансформирующий 1β-фактор роста

На протяжении последних 40 лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции среди причин общей смертности в нашей стране и во всем мире [1, 2]. Несмотря на некоторое снижение смертности от ССЗ в последние годы, по данным ВОЗ, в 2014 г. $^1/_3$ смертельных исходов имела причиной ССЗ, а в России 60% умерших страдали болезнями системы кровообращения [3]. При этом основой прогрессирования большинства ССЗ, включая ишемическую болезнь сердца (ИБС), являются структурные изменения миокарда и сосудистой стенки, ключевым компонентом которых служит фиброз [4].

Фиброз миокарда характеризуется преобладанием синтеза коллагена I и III типов над его деградацией, что приводит к аккумуляции избытка волокон. Выделяют два различных варианта аккумуляции коллагена при фиброзе миокарда: очаговый фиброз, при котором происходит замещение погибших кардиомиоцитов с формированием рубцов (заместительный фиброз), и диффузный фиброз, который развивается в интерстициальном или периваскулярном пространстве и, как правило, не сопровождается существенной потерей функционирующих клеток (реактивный фиброз) [5]. Оба варианта фиброза можно наблюдать после перенесенного инфаркта миокарда, однако диффузный фиброз наиболее характерен для хронических заболеваний сердца, в частности гипертонической болезни, гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП), аортального стеноза [4]. Кроме различных инициирующих факторов развития диффузного и очагового фиброза, следует отметить, что в первом случае для фиброзной тка-