

Махмудова У.Р., Хошимов Ш.У., Абдуллаева Г.Ж., Шек А.Б., Курбанов Р.Д.

## ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СТАТИНАМИ В ЛЕЧЕНИИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА И АТЕРОСКЛЕРОЗА

Республиканский специализированный центр  
кардиологии МЗ РУз,  
Ташкентская медицинская академия,  
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Makhmudova U.R., Hoshimov Sh.U., Abdullayeva G.J., Shek A.B., Kurbanov R.D.

### PERSONALIZED STATIN THERAPY IN IMPROVING THE TREATMENT OF CORONARY ARTERY DISEASE AND ATHEROSCLEROSIS

Republican Specialized Center of Cardiology,  
Tashkent Medical Academy,  
Tashkent, Republic Uzbekistan

#### РЕЗЮМЕ

В обзоре рассматриваются возможности персонализированной фармакотерапии статинами, основанной на генотипе конкретного пациента. Выявление полиморфизмов генов, ответственных за метаболизм и транспорт статинов в печени – CYP3A5, CYP2C9, SLC01B1, BCRP позволяет дифференцировано подойти к их назначению, выбирая статин, для которого прогнозируется максимальный гиполипидемический эффект для данного пациента. Это позволит не только повысить эффективность статинов, но и избежать серьезных побочных эффектов, в первую очередь статин-индуцированной миопатии и токсического гепатита.

**Ключевые слова:** статины, полиморфизмы генов метаболизма печени, персонализированная фармакотерапия.

#### SUMMARY

This review examines the possibility of personalized pharmacotherapy with statins, based on the genotype of the individual patient. Identification of polymorphism of genes, responsible for the metabolism of the liver CYP3A5, CYP2C9 and transport of statins into the liver SLC01B1, BCRP allows differentiated approach to their appointment and choice. This will not only increase the effectiveness of statins, but also to avoid serious side effects, primarily statin-induced myopathy and toxic hepatitis.

**Key words:** statins, hepatic metabolism genes polymorphisms, personalized pharmacotherapy.

#### Сведения об авторах:

Махмудова Умида Рахматходжаевна	магистр кафедры кардиологии Ташкентской Медицинской Академии (ТМА), e-mail: dr.umida@mail.ru
Хошимов Шавкат Уразалиевич	к.м.н., научный сотрудник лаборатории ишемической болезни сердца Республиканского специализированного центра кардиологии (РСЦК МЗ РУз), тел. (99871) 2373415
Абдуллаева Гузаль Жалаловна	к.м.н., м.н.с. лаборатории Артериальной гипертензии Республиканского Специализированного Центра Кардиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан, тел.+99894-644-95-36
Шек Александр Борисович	д.м.н., руководитель лаборатории ишемической болезни сердца Республиканского специализированного центра кардиологии (РСЦК МЗ РУз), тел. (99871) 2373816
Курбанов Равшанбек Давлатович	д.м.н., профессор, директор Республиканского специализированного центра кардиологии Министерства Здравоохранения Республики Узбекистан (РСЦК МЗ РУз), тел. тел. (99871) 2373816
Ответственный за связь с редакцией: Шек Александр Борисович	100052, г. Ташкент, Мирзо-Улугбекский, улица Осие, дом 4 e-mail: cardiocenter@mail.ru, shek-999@mail.ru тел. +99890-3219967, факс: (99871) 2341667

Ингибиторы 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктаза (ГМГ-КоА-редуктазы), известные как статины, широко используются в клинической практике для снижения холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) уже на протяжении двух десятилетий. Клиническая значимость этих препаратов определяется их способностью снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность. У большинства больных, принимающих статины, отмечаются хорошая переносимость и существенный гиполипидемический эффект [1]. Тем не менее, у ряда пациентов наблюдается значительная вариабельность ответной реакции организма на прием этих лекарственных препаратов. Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой персонализированной (персонализированной) медицины [2]. В основе этих технологий лежит индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования, прежде всего с учетом генетических факторов, влияющих на фармакологический ответ, у конкретного пациента. Эти генетические особенности представляют собой полиморфные участки генов белков, определяющих фармакокинетику или фармакодинамику ЛС.

Фармакокинетические и фармакодинамические процессы статинов, протекающие с участием различных белков организма человека – ферментов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д., находятся под генетическим контролем [3, 4]. Различные наследуемые изменения (мутации) в генах, кодирующих эти белки, могут изменить фармакокинетику и/или фармакодинамику статинов, в результате чего меняется фармакологический ответ организма. Такие мутации могут, передаваясь из поколения в поколение, распространяться в популяции. Явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название генетического полиморфизма [3, 4].

Гены, полиморфизм которых может влиять на фармакологический ответ пациента на статины, составляют три группы:

1. Гены белков, ответственных за фармакокинетику статинов (изоформы цитохрома Р-450 (Сур3А5, Сур2С9, SLC01В1), Р-гликопротеин, OATP-С, OAT3). Гены, кодирующие ферменты биотрансформации генов транспортеров, участвующих во всасывании, распределении и выведении ЛС из организма.

2. Гены белков, ответственных за механизм действия статинов (ГМГ-КоА-редуктаза, холестерин-этерифицирующий трансферный протеин).

3. Гены белков, участвующих в патогенезе атеросклероза (АТФ-связывающий «кассетный» транспортер O5/O8, изофермент цитохрома Р-450).

Цитохром Р-450 (Сур), клеточный хромофор, назван так в 1961 г. из-за характерного спектрального пика этого пигмента (Р), 450 нм, когда он образует комплекс с окисью углерода. В 80-х годах прошлого века F.J. Gonzalez и соавт. впервые выделили кДНК, кодирующую цитохром Р-450 [5]. Полагают, что значительное сходство сиквенса цитохрома Р-450 человека и бактерий свидетельствует о прохождении этого суперсемейства от общего гена-родоначальника 3 млрд. лет назад [6]. У человека описано около 60 разных ферментов [7]. Значительная экспрессия этих белков отмечается в эндоплазматической сети гепатоцитов и клеток кишечника.

Белки цитохрома Р-450 классифицируют в семейства и подсемейства на основе степени идентичности (гомологии)

аминокислотной последовательности [6, 8]. Ферменты, идентичность аминокислотной последовательности которых составляет 40% и более, объединяют в отдельное семейство, которое обозначают арабской цифрой (например, Сур3), тогда как ферменты с идентичностью 55% и более составляют отдельное подсемейство, обозначаемое буквой (например, Сур3А). Последняя арабская цифра описывает отдельный фермент, называемый изоформой или изоэнзимом [9].

В настоящее время идентифицированы 57 индивидуальных генов, образующих 18 семейств [10]. Ферменты суперсемейства цитохрома Р-450 в количественном отношении являются наиболее важными для метаболизма лекарственных веществ, и считается, что более 50% всех лекарственных препаратов – это субстраты Сур-ферментов [11]. Что касается сердечно-сосудистых препаратов, то в метаболизм, по меньшей мере, 50 из них вовлечены ферменты цитохрома Р-450 [12]. У носителей «медленных» аллельных вариантов генов изоферментов цитохрома Р-450 наблюдается снижение активности соответствующих ферментов, а, следовательно, следует ожидать повышение концентрации статинов в гепатоцитах, и в конечном итоге в плазме крови, и более выраженного гиполипидемического действия и/или нежелательной лекарственной реакции (НЛР) [13].

Так как печень является первичной точкой приложения метаболизма статинов и их действия на ингибирование гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА), однонуклеотидный полиморфизм генов внутри семейства фермента цитохрома Р-450 и генов печёночного транспорта играет потенциально важную роль в поддержании концентрации статинов в плазме и гепатоцитах, а следовательно определяет клиническую эффективность и переносимость терапии статинами. Это особенно хорошо продемонстрировали результаты недавних исследований, указывающие на связь генетического полиморфизма транспортера печени SLC01В1 с увеличением частоты побочных эффектов на мышцы среди пациентов, получавших высокую дозу (80 мг/сут) симвастатина [14]. В дополнение к этому предполагается, что однонуклеотидный полиморфизм гена Сур3А5 связан с различным липидснижающим действием некоторых статинов [15].

Симвастатин обладает липофильностью, поэтому поступает в гепатоциты путём пассивной диффузии. Установлено, что симвастатин метаболизируется как через Сур3А4, так и Сур3А5, поэтому ингибирование этих энзимов не только эритромицином, но и например грейпфрутовым соком существенно повышает его концентрацию в крови. Очень важно, что наряду с полиморфизмом Сур3А4, который является многочисленным, но с низкой частотой встречается, есть наиболее общий полиморфизм Сур3А5, детерминированный однонуклеотидным SNP (6986А>G), в результате влияния которого на Сур3А5, он либо является существующим и функциональным (3А5\*1), либо полностью отсутствует (3А5\*3) [16].

В отличие от симвастатина, особенности фармакокинетики розувастатина детально не изучены. Считается, что его метаболизм в гепатоцитах частично осуществляется через Сур2С9 и Сур2С19, что было установлено в исследованиях на здоровых волонтерах [17]. Однако Сур2С9 имеет 3 распространённые аллели, детерминированные 2 SNP. Среди них «дикий» тип (Сур2С9\*1) наиболее распространён и проявляет полную ферментную активность. Сур2С9\*2 (430С>Т) проявляет примерно 12% активности и Сур2С9\*3 всего лишь 5% от активности «дикого» типа.

В исследовании GEOSTAT-1 (The genetic effects on statins study) была изучена эффективность статинов в зависимости от генетических вариантов их метаболизма в печени [18]. Однако проведение анализа методом мультивариантной логистической регрессии обнаружило, что у пациентов по крайней мере с 1 вариантом CYP3A5\*1 и/или BCRP 421 A аллели (n=186) было более вероятным достигнуть целевого уровня ХС ЛПНП (ОР: 2.289; 95% ДИ: 1.157, 4.527; P=0.017) – в группе розувастатина 54,0% достигли цели, а симвастатина – 33,7%. При этом не наблюдалось различий среди пациентов в зависимости от вариантов полиморфизма CYP2C9, CYP2C19, что может указывать на первостепенную роль активного транспорта в захвате препарата гепатоцитами и неизвестную роль CYP3A5 в метаболизме розувастатина. При этом авторы подчёркивают, что в исследовании наблюдали только белых, у которых меньше частота CYP3A5 и/или BCRP 421A аллели, чем среди выходцев из Азии, и поэтому результаты исследования невозможно экстраполировать на азиатскую популяцию. Это подтверждено результатами исследования Lee E. et al. (2005), в котором установлена более высокая концентрация розувастатина среди больных, и это настолько серьёзно, что послужило поводом для FDA США рекомендовать уменьшить стартовую дозу розувастатина для азиатской популяции.

### ИЗОФЕРМЕНТ ЦИТОХРОМА CYP2C9

CYP2C9 представляет собой белок, состоящий из 490 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 55 кДальтон. Ген цитохрома 2C9 находится в 10 хромосоме, локусе 10q24.1-24.3. Цитохром 2C9 находится, в основном, в печени [19].

CYP2C9 обладает генетическим полиморфизмом. Так, уже давно было замечено, что при применении ЛС-субстратов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 у части пациентов (“медленные” метаболизаторы) снижен клиренс этих препаратов и, соответственно, у них чаще наблюдались нежелательные лекарственные реакции. Мутация CYP2C9\*2 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в 430 положении цитозинового нуклеотида на тимидиновый, результатом чего является замена в аминокислотной последовательности CYP2C9 в 144 положении аргинина на цистеин. При этом образуется белок CYP2C9.2 со сниженной активностью (на 5% ниже активности нормального CYP2C9.1.). Мутация CYP2C9\*3 представляет собой замену в нуклеотидной последовательности в 1075 положении аденинового нуклеотида на цитозин, результатом чего является замена в аминокислотной последовательности CYP2C9 в 359 положении изолейцина на лейцин. При этом образуется белок CYP2C9.3, со сниженной активностью, его активность на 12% ниже нормального CYP2C9.1. Распространенность гомозиготного носительства “медленных” аллелей гена CYP2C9 среди европейского населения 3-5%. Общая частота CYP2C9\*2 в различных популяциях колеблется 8-18%, частота CYP2C9\*3 – 4-10% [20].

Kirchheiner и соавт. (2003) показали, что площадь под фармакокинетической кривой как активного (+)-3R.5S энантиомера флувастатина, так и не активного (-) 3R.5S энантиомера была значительно выше у лиц с генотипом CYP2C9\*1/CYP2C9\*3, и особенно с генотипом CYP2C9\*3/CYP2C9\*3. Однако не было различий в степени снижения общего холестерина у лиц с различным генотипом CYP2C9 [21].

### ИЗОФЕРМЕНТ ЦИТОХРОМА CYP3A5

CYP3A5 представляет собой белок, состоящий из 502 аминокислотных остатков, имеющий молекулярную массу 57 кДальтон, по аминокислотной последовательности CYP3A5 идентичен цитохрому 3A4 на 85%.

Ген CYP3A5 находится в 7 хромосоме, локусе 7q22.1. CYP3A5 экспрессируется во внепеченочных тканях на более высоком уровне, чем CYP3A4, включая легкие, почки, молочные железы, предстательную железу и полиморфно-ядерные лейкоциты [22].

Основной причины вариабельной экспрессии CYP3A5 в гепатоцитах человека считают аллель CYP3A5\*3. У носителей этого аллеля имеется мутация в 3-м интроне, которая ведет к преждевременному стоп-кодону, что сопровождается почти нулевой экспрессией белка CYP3A5 [23]. Существует 10 гаплотипов (CYP3A5\*3A-J), которые являются вариантами аллеля CYP3A5\*3, и все они ассоциируются с низкой экспрессией белка CYP3A5. Это самый частый аллель (85-95%) среди представителей европеоидной расы, найденный во всех этнических популяционных исследованиях, что свидетельствует о его древнем происхождении. Не исключено, что наличие аллеля CYP3A5\*3 представляет собой наиболее значимый вклад из всех аллелей CYP3A в общую вариабельность клиренса субстратов CYP3A. Хотя вариант CYP3A5\*3 не может служить объяснением общей вариабельности экспрессии белков CYP3A, его присутствие уже ассоциировано в ряде исследований со снижением клиренса некоторых субстратов CYP3A, включая статины (ловастатин, симвастатин и аторвастатин). Так, K.T Kivisto и соавт. [24] изучали ассоциацию экспрессии CYP3A5 с ослабленным гипополипидемическим ответом на статины у пациентов европеоидной расы. Ловастатин, симвастатин и аторвастатин были значимо менее эффективны у экспрессирующих CYP3A5, чем у лиц, не экспрессирующих его. Средняя концентрация общего ХС в сыворотке после терапии в течение 1 года была на 23% выше (p=0,0014), а средняя концентрация ХС ЛНП – на 24% выше (p=0,036) у лиц с аллелем CYP3A5\*1 (CYP3A5-экспрессоры, n=7), чем у гомозиготных носителей аллеля CYP3A5\*3 (неэкспрессоры, n=39). Среднее снижение уровня общего ХС сыворотки в процентах от исходного было существенно меньше у CYP3A5-экспрессоров, чем у неэкспрессоров (17% против 31%; p=0,026). Не отмечено никакой ассоциации между гипополипидемической эффективностью и полиморфизмом CYP3A5 среди 25 пациентов, получавших статины, метаболизм которых не связан с CYP3A5 (флувастатин, правастатин). Эти данные свидетельствуют о том, что CYP3A5 может быть одним из определяющих генетических факторов гетерогенности ответа на статины у пациентов.

В исследовании ACCESS среди пациентов, принимавших аторвастатин, также было выявлено статистически значимое (p=0,0024) различие по степени снижения уровня ЛНП в зависимости от генотипа CYP3A5. Так, у носителей генотипа A/A среднее снижение уровня ЛНП в плазме составило 29,6%, тогда как у носителей генотипа A/G – 38,8% [25].

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ SLC01B1

Транспортёры органических анионов представляют собой трансмембранные белки, ответственные за перенос через мембрану эндогенных веществ и ксенобиотиков с различ-

ными химическими свойствами. Они участвуют в абсорбции, распределении и выведении из организма лекарственных препаратов, функционируя в тесной связи с ферментами биотрансформации [26]. Транспортёры органических анионов представлены двумя семействами: OAT (organic anion-transporters) и OATP (organic anion-transporting polypeptides).

Ген SLC01B1 находится на 12-й хромосоме и кодирует транспортёр растворимых носителей органических анионов (также известный как OATP1B1). Продукт данного гена – мембран-связанный белок на мембране гепатоцитов, осуществляет захват эндогенных веществ и ксенобиотиков, в том числе статинов. В экспериментах *in vitro* установлено, что OATP1B1 транспортирует таурохолевую кислоту, дегидроэпи-андростеронсульфат, эстрадиол-17 $\beta$ -глюкуронид, эстрон-3-сульфат, простагландин E2, тромбоксан B2, лейкотриены, тироксин, трийодтиронин [27], а из ЛС кроме статинов – сартаны, репаглинид, троглитазон, метотрексат и др. [28]. Полиморфизм гена SLC01B1, кодирующего OATP-С, влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизируемых в печени. Скринингом кодирующей области гена было идентифицировано более 20 нуклеотидных замен, причем ряд аллельных вариантов сопровождается снижением транспортной активности OATP-С.

В исследовании SEARCH у 85 пациентов со статин-индуцированной миопатией (90 пациентов без данного осложнения составили группу контроля) был выявлен полиморфизм SLC01B1\*5 (с.521T>C) как генетический маркер развития данного осложнения. Так, у пациентов с генотипом CC миопатия при применении симвастатина в дозе 80 мг развивалась в 17 раз чаще по сравнению с пациентами с генотипом TT, а у пациентов с генотипом CT миопатия развивалась в 2,5 раза чаще по сравнению с пациентами с генотипом TT [29]. Объяснением этого феномена является тот факт, что полипептид, транспортирующий органические анионы, кодирующийся геном SLC01B1, локализован на апикальной мембране гепатоцита и осуществляет захват статинов из крови. При этом у пациентов с генотипами CT, и, особенно CC по полиморфному маркеру SLC01B1\*5, активность данного транспортёра низкая, что приводит к нарушению транспорта статинов в гепатоцит (где они должны действовать), накоплению их в системном кровотоке и поражению поперечнополосатой мускулатуры.

Петров В.И. и соавт. обнаружили взаимосвязь между носительством С аллеля и повышенным уровнем КФК при применении статинов у 31 пациента с мышечными симптомами [30].

При выявлении гетерозиготного (генотип с.521TC) или гомозиготного (генотип с.521CC) носительства аллельного варианта SLC01B1\*5 (с.521T>C) максимальная доза статинов должна быть ниже по сравнению с носителями генотипа с.521TT (дикий тип). На основании нескольких исследований финскими коллегами был разработан алгоритм выбора максимальной безопасной дозы статинов на основе данных по генотипам по SLC01B1\*5, который поддерживается практическими рекомендациями по внедрению фармакогеномики в клиническую практику, разработанными экспертами Европейского научного фонда [31].

Очевидно, что у носителей CC и CT генотипов будет отмечаться не только повышение риска миопатии при применении статинов в высоких дозах, но и недостаточная эффективность в плане достижения целевых значений холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП)], поэтому у этой категории

пациентов при недостижении целевых значений холестерина ЛПНП при применении в максимально безопасных дозах рекомендуется не увеличивать дозу статина, а комбинировать его с блокатором всасывания холестерина эзетимибом. Из всех статинов это особенно актуально для симвастатина. При этом по мнению экспертов Европейского научного фонда, фармакогенетическое тестирование по SLC01B1 необходимо использовать в следующих случаях:

- для подтверждения наличия генетической предрасположенности к развитию статин-индуцированной миопатии;
- для установления максимальной безопасной дозы статинов у пациентов с высоким риском статин-индуцированной миопатии.

Частота встречаемости медленного аллеля SLC01B1\*5 в европейской популяции 15,0–21,6%. Наличие одного медленного аллеля в исследовании [32] повышало вероятность статин-индуцированной миопатии в 4,5 раза (95% CI 2,6–7,7) и при гомозиготном носительстве – более чем в 16 раз (95% CI 4,7–61,1). У пациентов с генотипом CC концентрация статинов в плазме выше, чем у носителей TT-генотипа, что является фактором риска миопатий и рабдомиолиза. Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (FDA, США) включило в инструкцию к симвастатину рекомендацию о проведении предварительного генетического тестирования гена SLC01B1, для носителей SLC01B1\*5 рекомендована половинная доза – 40 мг, а при гомозиготном носительстве – 20 мг, либо рекомендовано выбрать другой препарат. Для розувастатина генотип SLC01B1\*5 также является фактором риска миопатий и рабдомиолиза. Данный локус гена SLC01B1 может модифицировать фармацевтический ответ и других групп препаратов.

### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ BCRP

Белок – переносчик ABCG2 или BCRP (Breast Cancer Resistance Protein) является транспортёром, обеспечивающим выведение метаболитов в желчь. Полиморфный локус rs2231142 C/A (альтернативное название с.421C>A) приводит к снижению активности ABCG2 и является фактором нежелательных лекарственных реакций. Аллель 421A ассоциирован с более высокой концентрацией розувастатина и аторвастатина и не влияет на концентрацию правастатина [33]. Вариант А встречается в европейской популяции – 7,4–11,1%, в азиатской – 26,6–35,0 %, что коррелирует с достоверно более частым развитием НЛР на фоне приема статинов у азиатов. Эти различия учтены в рекомендации FDA к розувастатину: для азиатов начальная доза составляет 5 мг, тогда как для европеоидов – 10 мг.

Носители ABCG2 rs2231142 C/A CC при назначении розувастатина: 1) могут иметь более низкие плазменные концентрации статина; 2) имеют меньшую вероятность достичь целевой уровень ЛПНП, по сравнению с пациентами-носителями варианта AA AA: имеют более высокую концентрацию препарата, лучший терапевтический эффект, большую вероятность НЛР (рекомендованы минимальные терапевтические дозы). Аторвастатин, Флувастатин, Симвастатин – ассоциации выявлены только с концентрацией препарата, но не с его терапевтическим эффектом или риском НЛР.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фармакогенетика предоставляет перспективные возможности для индивидуализации фармакотерапии статинами, основанной на генотипе конкретного пациента. Так, выявление полиморфизма генов, ответственных за метаболизм в печени – CYP3A5, CYP2C9 и транспорт статинов в печень – SLC01B1, BCRP, позволяет дифференцировано подойти к их назначению, выбирая статин, для которого прогнозируется максимальный гиполипидемический эффект для данного пациента. Это позволяет не только повысить эффективность статинов, но и избежать серьезных побочных эффектов, в первую очередь статин-индуцированной миопатии и токсического гепатита.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Karjane K., Takekoshi N., et al. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors; exploring the potential for genotype-based individualization of coronary disease management. *Atherosclerosis* 2004, 177(2). 219-234.
2. Бочков П.Г. Генетические подходы к оценке безопасности и эффективности лекарственных средств. *Клинические исследования лекарственных средств в России* 2002; 2: 4-6.
3. Кукес В.Г. *Клиническая фармакология*. Москва «ГЕОТАР-МЕД» 2004;154- 168.
4. Середенин С.Б. *Лекции по фармакогенетике*. Москва «МИА» 2004; 303 с.
5. Gonzalez F.J., Mackenzie P.I., Kimura S. et al. Isolation and characterization of mouse full-length cDNA and genomic clones of 3-methylcholanthrene-inducible cytochrome P1-450 and P3-450. *Gene* 1984. 29.281-292.
6. Nebert D.W., Gonzalez F.J., P450 genes, structure, evolution and regulation. *Annu Rev Biochem* 1987. 56. 945-993.
7. Nelsen D.R. Cytochrome P450 Homepage. ([http://drnelson.utmem.edu/Cytochrome P450.html](http://drnelson.utmem.edu/Cytochrome%20P450.html)).
8. Nebert D.W., Adesnik M., Coon M.J., et al. The P450 gene superfamily: recommended nomenclature. *DNA* 1987; 6: 1-11.
9. Малышев П.П. Мальмакова З.Ю. и др. Влияние полиморфизма генов цитохрома P450 и аполипопротеина E на терапевтическую эффективность статинов. *Кардиология* 8.2010. 69-75.
10. Nebert D.W., Russel D.W. Clinical importance of cytochromes P450. *Lancet* 2002;360:1155-1162.
11. Bertz R.J., Granneman G.R. use of in vivo data to estimate the likelihood of metabolic pharmacokinetic interactions. *Clin Pharmacokinet* 1997;32:210-258.
12. Molden E. Variability in cytochrome P450-mediated metabolism of cardiovascular drugs; clinical implications and practical attempts to avoid potential problems. *Heart Drug* 2004;55-79.
13. Кукес В.Г. *Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты*. Москва «Реафарм» 2004; 18-27, 55-65.
14. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy - a genome-wide study by SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, Matsuda F, Gut I, Lathrop M, Collins R in *The New England journal of medicine* (2008).
15. Kivisto KT, Niemi M, Schaeffeler E, Pitkala K, Tilvis R, Fromm MF, Schwab M, Eichelbaum M, Strandberg T. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics*. 2004 Aug;14(8):523-5.
16. Kim KA, Park PW, Lee OJ, Kang DK, Park JY. Effect of polymorphic CYP3A5 genotype on the single-dose simvastatin pharmacokinetics in healthy subjects. *J Clin Pharmacol*. 2007; 47(1):87-93.
17. Martin PD, Warwick MJ, Dane AL, Hill SJ, Giles PB, Phillips PJ, et al. Metabolism, excretion, and pharmacokinetics of rosuvastatin in healthy adult male volunteers. *Clin Ther* 2003; 25:2822-2835.
18. Hepatic metabolism and transporter gene variants enhance response to rosuvastatin in patients with acute myocardial infarction: the GEOSTAT-1 Study. *Circulation. Cardiovascular genetics*, 3 (3). pp. 276-85. ISSN 1942-3268.
19. Кукес В.Г., Фисенко В.П., Стародубцев А.К., Раменская Г.В., Сычев Д.А., Рейхарт Д.В. *Метаболизм лекарственных препаратов под ред. Академика РМН, проф Кукеса В.Г. Палея-М.* 2001.
20. Сычев Д.А. *Клиническая фармакогенетика. Клиническая фармакология под редакцией академика РАМН, проф Кукеса В.Г. М.ГЕОТАР-МЕД.* 2004.
21. Kircheiner J, Kudliez D, Meisel C, Bauer S, Meinke I, Brockmiller J. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (-)-3S,5R-fluvastatin and (+)3S/5R-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003;74.
22. Lin Y.S., Dowling A.L., Quigley S.D., et al. Co-regulation of CYP3A4 and CYP3A5 and contribution to hepatic and intestinal midazolam metabolism. *Mol Pharmacol* 2002;62:162-172.
23. Kuehl P., Zhang J., Lin Y. et al. Sequence diversity in CYP3A promoters and characterization of the genetic basis of polymorphic CYP3A5 expression. *Nature Genet* 2001;27:383-391.
24. Kivisto K.T., Neimi M., Schaeffeler E. et al. Lipid-lowering response to statins is affected by CYP3A5 polymorphism. *Pharmacogenetics* 2004;14:523-525.
25. Thompson J.F., Man M., Johnson K.J. et al. An association study of SNPs in 16 candidate genes with atorvastatin response. *Pharmacogenetics J* 2006;6:360-374.
26. Marzolini C., Tirona R.G., Kim R.B. Pharmacogenomics of the OATP and OAT families. *Pharmacogenomics*. 2004, 5(3), 273-282.
27. Abe T., Kakyō M., Tokui T. Identification of a novel gene family encoding human liver-specific organic anion transporter LST-1 // *J. Biol. Chem.* - 1999. - Vol. 274 (24). - P. 17159-17163.
28. Kalliokoski A., Neuvonen M., Neuvonen P.J. Different effects of SLC01B1 polymorphism on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide and nateglinide // *J. Clin. Pharmacol.* - 2008 - Vol. 48.
29. Link E, Parish S, Armitage J, et al., SEARCH Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy a genome-wide study. *The New England Journal of Medicine* 2008;359(8):789-99.
30. Петров В.И., Смусева О.Н., Соловкина Ю.В. Комплексная оценка предикторов статин-ассоциированного мышечного поражения мышечной ткани у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2013;9 (3): 247-50).
31. Becquemont L, Alfirevic A, Amstutz U, et al. Pharmacogenomics. Practical recommendations for pharmacogenomics-based prescription: 2010 ESF-UB Conference on Pharmacogenetics and Pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2011;12(1):113-24.
32. Search Collaborative Group. SLC01B1 variants and statin-induced myopathy - a genome-wide study // *N. Engl. J. Med.* - 2008. - Vol. 359 (8). - P. 789-799.
33. Keskitalo J.E., Zolk O., Fromm M.F., Kurkinen K.J. et al. ABCG2 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin // *Clin. Pharmacol. Ther.* - 2009 - Vol. 86 (2). - P. 197-203.