

DOI: [https://doi.org/10.34287/MMT.3\(42\).2019.13](https://doi.org/10.34287/MMT.3(42).2019.13)**I. М. Фуштей, Є. В. Сідь, В. В. Литвиненко***Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України»  
Запоріжжя, Україна***I. M. Fushtey, E. V. Sid, V. V. Litvinenko***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine*

## РОЛЬ ПОЛІМОРФІЗМІВ ГЕНІВ У ІНДИВІДУАЛЬНІЙ ЗМІНІ ЛІПІДНОГО ПРОФІЛЮ У ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ПІД ВПЛИВОМ СТАТИНОТЕРАПІЇ

### The role of gene polymorphisms in individually changing of the lipid profile among patients with coronary artery disease under the influence of the statin therapy

#### Резюме

Ішемічна хвороба серця (ІХС) являє собою одну з актуальніших проблем сучасної кардіології, що пов'язано з широким розповсюдженням інвалідизації та смертності переважно молодого та працездатного віку. Терапевтичний ефект лікарських препаратів має індивідуальний характер і залежить від генетичних особливостей пацієнта. У статті розкрито роль поліморфізму генів ліпідного профілю у пацієнтів з ІХС під впливом статинотерапії. В клінічній практиці на фоні прийняття статинів при абсолютному комплаєнсі пацієнтів та усуненні всіх модифікуючих факторів показники ліпідного обміну не завжди нормалізуються, що свідчить про генетичні особливості пацієнтів. Особливо важливе значення має вплив генотипу на фармакотерапію за допомогою білків-транспортних переносників ендogenous з'єднань чи ксенобіотиків через біологічні мембрани за допомогою пасивних чи активних механізмів. Однонуклеотидні поліморфізми транспортних білків можуть змінювати ступінь вираженості поглинання та виведення лікарських препаратів та їх метаболітів. Поліпептиди мембранних транспортних білків органічних аніонів, які регулюють поглинання клітинами деяких ендogenous речовин та лікарських препаратів, кодуються генами *SLCO*. Одним з основних абсорбційних білків-транспортних є – *OATP1B1*. Встановлено, що ефекти деяких *SLCO1B1* поліморфізмів на транспортну функ-

#### Abstract

Ischemic heart disease is one of the urgent problems in modern cardiology, which is associated with a wide spread of disability and mortality mainly among young and employable aged people. The therapeutic drugs effect is individual and depends on the genetic characteristics of the patient.

The aim of the study. Analysis of modern literature sources related to the role of gene polymorphisms in individual lipid profile changing among patients with coronary artery disease under the influence of the statin therapy.

Literature review. Pharmacotherapy while ischemic heart disease (IHD) provides for mandatory preventive services aimed at the eliminating of modifying risk factors of coronary heart disease. One of the most important indicators of successful treatment of patients with IHD is a lipid metabolism state, that is why treatment can't be imagined without the inclusion of statins in therapeutic schemes of dyslipidemia correction. The current understanding of the statins effectiveness is based on the knowledge of molecular mechanisms underlying the pharmacokinetics and pharmacodynamics processes. In clinical practice, while taking statins with absolute compliance of patients and elimination of all modifying factors, lipid metabolism parameters are not always normalized, this indicates characteristics of the patients' genetic. Of particular importance is the effect of genotype on pharmacotherapy using protein transporters, carriers of endogenous compounds or

цію є субстрат залежними, так найбільш вивченими серед них – є *c.521T>C* та *c.388A>G*. Одні з перших досліджень достовірно показали, що поліморфізми гену *SLCO1B1* були пов'язані зі зниженням поглинання статинів. В подальших дослідженнях виявили пов'язане з ними збільшення концентрації в плазмі людини статинів, що призводить до розвитку таких небажаних реакцій як, міалгії, міопатії, рабдоміоліз, безсимптомне підвищення трансаміназної активності та болі в животі. Дослідження фармакогенетики *SLCO1B1* виявили, що порушення функції білка-транспортера призводить до зниження поглинання клітинами печінки, підвищення концентрації в плазмі та зміну відповіді організму на статинотерапію. Терапевтичний ефект статинів в сукупності з генетичними поліморфізмами може мати індивідуальний вплив на фармакокінетику цих препаратів.

**Ключові слова:** ішемічна хвороба серця, статинотерапія, поліморфізм генів, білки-транспортери, персоналізована терапія.

*xenobiotics through biological membranes assisted by passive or active mechanisms. Single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of transport proteins can change the absorption and excretion degree of drugs and their metabolites. Polypeptides of organic anions membrane transporters that regulate cell uptake of certain endogenous substances and drugs are encoded by *SLCO* genes. One of the main absorption protein transporters is *OATP1B1*. It is established that the effects of some *SLCO1B1* SNPs on transport function are substrate dependent, and the most studied among them are *c.521T>C* and *c.388A>G*. The *c.521T>C* and *c.388A>G* polymorphisms *c.521T>C*". Ho *c.521T>C* are in an intermittent contact with each other, and despite this they exist in a variety of *SLCO1B1*-haplotypes. The *c.388A-521T* haplotypes known as \*1A ones, *c.388G-521T* as \*1B, *c.388A-521C* as \*5 and *c.388G-521C* as \*15. One of the first studies showed that \*5 and \*15 haplotypes were associated with a decrease in the absorption of statins. In further studies of *c.521C* allele it was found a related increase of the statins concentration in human plasma, which leads to the progression of undesirable reactions such as myalgia, myopathy, and even rhabdomyolysis, asymptomatic increase transaminase activity and abdominal pain. The study of *SLCO1B1* pharmacogenetics found that dysfunction of the protein-transporter leads to reduced absorption by the liver cells, the increasing of plasma concentrations and the change in the body's response to stationery.*

**Conclusion.** Analysis of the literature indicates that the therapeutic effect of statins in combination with genetic polymorphisms may have an individual effect on the pharmacokinetics of these drugs. To study the influence of *SLCO1B1 c.521T>C* gene polymorphism there are needed the further researches in populations with IHD. A more detailed study of this polymorphism from the perspective of personalized therapy will allow developing individual approaches to the appointment of statins.

**Keywords:** coronary heart disease, statin therapy, gene polymorphism, transporter proteins, personalized therapy.

## ВСТУП

Незважаючи на те що профілактика та лікування ішемічної хвороби серця (ІХС) досягли значних успіхів, вона як і раніше являє собою одну з актуальніших проблем сучасної кардіології, як в Україні, так і в багатьох країнах світу. Це в першу чергу пов'язано з широким розповсюдженням інвалідизації та смертності переважно молодого та працездатного віку. В Україні, за даними офіційної статистики Державного комітету статистики України більше ніж половина усіх смертей зумовлено хворобами системи кровообігу (ХСК) – 67,2% серед усіх летальних випадків

в Україні. При цьому внесок ІХС серед усіх смертей зумовлених ХСК становить 71,1% [1–3.]

На теперішній час загальновідомо, що терапевтичний ефект лікарських препаратів має індивідуальний характер і залежить від таких факторів як: вік, стать, спосіб життя та стан здоров'я. Згідно з даними деяких авторів генетичні особливості індивідуума визначають від 50 до 90% несприятливих фармакологічних ефектів лікарських препаратів. Для індивідуальної персоналізації фармакотерапії первинне значення має визначення генетичних відмінностей, які обумовлюють різну відповідь організму людини на той чи інший препарат [4].

В основі персональної фармакотерапії лежить: виявлення поліморфних маркерів асоційованих зі зміною реакції організму на лікарські препарати, розробка методів генотипування хворих та впровадження персоналізованого підходу в практичну медицину. Так, в кардіології, фармакогенетичне тестування широко розповсюджене для діагностики небажаної медикаментозної реакції та для визначення стартових доз лікарських препаратів [5–8].

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Аналіз сучасних літературних джерел, пов'язаних з роллю поліморфізму генів у індивідуальній зміні ліпідного профілю у пацієнтів з ІХС під впливом статинотерапії.

## ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Серед етіологічних факторів розвитку ІХС, значну роль має атеросклеротичне ураження коронарних артерій і як наслідок порушення кровопостачання серцевого м'яза, що призводить до дисбалансу між перфузією та метаболічними потребами міокарда. Фармакотерапія при ІХС передбачає обов'язкове проведення профілактичних заходів направлених на усунення модифікуючи факторів ризику ішемічної хвороби серця. Одним з найважливіших показників успішного лікування пацієнтів з ІХС є стан ліпідного обміну, саме тому лікування не можливо уявити без включення статинів до терапевтичних схем корекції дисліпідемії. У пацієнтів з ІХС статини зарекомендували себе, як препарати, що позитивно впливають на клінічний результат. Однак, фактичного їх призначення недостатньо, необхідно прагнути досягти цільових показників ліпідів в крові. Згідно сучасних рекомендацій у пацієнтів дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень рівень загального холестерину повинен бути менше за 4,0 ммоль/л, а рівень ліпопротеїдів низької щільності не повинен перевищувати 1,8 ммоль/л [9].

Сучасне уявлення про ефективність статинів базується на знанні молекулярних механізмів, які лежать в основі процесів фармакокінетики та фармакодинаміки. Між тим показники ліпідного обміну не завжди нормалізуються при статинотерапії в реальній клінічній практиці, навіть при абсолютному комплаенсі пацієнтів та усуненні всіх модифікуючих факторів здатних негативно впливати на ліпідознижуючий ефект статинів. В такому випадку основною причиною подібної терапевтичної відповіді на лікування можуть бути генетичні особливості пацієнтів, які також можуть бути застосовані й до розвитку небажаних лікарських реакцій які можливі при застосуванні статинів, а саме: міалгії, міопатії, рабдоміолізу, безсимптомного підвищення тран-

саміназної активності та болі в животі [10, 11].

Саме ці небажані реакції, підтверджують неможливість вирішення недостатньої терапевтичної ефективності шляхом підвищення дозування статинів. Генетичний поліморфізм ферментів, які метаболізують лікарські препарати пов'язаний з відмінністю відповідей на терапію та появи її ускладнень. Особливо важливе значення має вплив генотипу на фармакотерапію за допомогою білків-транспорттерів. Білки-транспорттери це переносники ендogenous з'єднань чи ксенобіотиків через біологічні мембрани, за допомогою пасивних чи активних механізмів. У геномі людини є більш ніж 400 мембранних транспорттерів, які представлені двома основними групами: транспорттери розчинених речовин (Solute carriers, SLC) та АТФ-зв'язуючі білки транслокатори (АТФ-binding cassette, ABC) [12].

Ступінь експресії генів, що кодують білки-транспорттери впливає на біодоступність та фармакокінетику фармпрепаратів. Окрім того, однонуклеотидні поліморфізми (SNPs – single nucleotide polymorphisms) транспортних білків можуть змінювати ступінь вираженості поглинання та виведення лікарських препаратів та їх метаболітів [13].

Поліпептиди мембранних транспорттерів органічних аніонів (the organic anion transporting polypeptid, OATP), які регулюють поглинання клітинами деяких ендogenous речовин та лікарських препаратів, кодуються генами SLCO. Під час аннотипування гену SLCO було виявлено, що поліпептид OATP людини налічують 11 членів: OATP1A2, OATP1B1, OATP1B3, OATP1C1, OATP2A1, OATP2B1, OATP3A1, OATP4A1, OATP4C1, OATP5A1, та OATP6A1 [14, 15].

Одним з основних абсорбційних білків-транспорттерів є OATP1B1, який експресується на базолатеральній мембрані гепатоцитів людини. OATP1B1 це глікопротеїн, який складається з 691 амінокислотних залишків, 12 пронизуючих мембрану доменів та великою п'ятою екстрацелюлярною петлею. Як і інші OATP білки-транспорттери OATP1B1 має місця N-гліколізування в екстрацелюлярних петлях 2 та 5 й так званий «підпис» суперсімейства OATP. Фактично, його єдина експресія в печінці людини свідчить про те, що він має ключову роль в печінковому поглинанні та кліренсі амфіфільних органічних з'єднань [12, 16, 17].

Гени, що кодують сімейство OATP1 розташовані на короткому плечі 12-ї хромосоми (локус гена 12p12), де вони упорядковані наступним чином: SLCO1C1, SLCO1B3, SLCO1B1 і SLCO1A2. Між генами SLCO1B3 та SLCO1B1 розташовано ген LST-3TM12, функції та експресія якого досконально не вивчені [12]. В сучасній літературі та в базі даних dbSNP зафіксовано більш ніж 50 різноманітних поліморфізмів цих генів. Більшість одноклітинних поліморфізмів пов'язана в першу чергу зі змінами транспортної

функції білка OATP1B1 [18].

Встановлено, що ефекти деяких SLC01B1 поліморфізмів на транспортну функцію є субстрат залежними. Одним з найбільш вивчених та характерних поліморфізмів SLC01B1 – є с.521T>C, для якого характерна заміна аланіна на валін в 174 положенні амінокислотної послідовності (Val174Ala) білка. Іншим розповсюдженим одноклітинним поліморфізмом є с.388A>G, який призводить до заміни амінокислоти аспарагін на аспартат в 130 положенні амінокислотної послідовності (Asn130Asp). Поліморфізми с.521T>C та с.388A>G знаходяться в нестійкому зв'язку один з одним, та не зважаючи на це співіснують разом в різноманітних SLC01B1-гаплотипах. Гаплотипи с.388A-521T відомі як \*1A, с.388G-521T як \*1B, с.388A-521C як \*5 та с.388G-521C як \*15 [15, 19].

Одні з перших досліджень достовірно показали, що гаплотипи \*5 та \*15 були пов'язані зі зниженням поглинання статинів, а саме: аторвастатину, церивастатину та правастатину. В подальших дослідженнях алеля с.521T>C виявили пов'язане з ним збільшення концентрації в плазмі людини правастатину та кислотної форми симвастатину [19–21, 25].

За результатами досліджень пацієнтів, що приймали аторвастатин та розурвастатин виявили, що генотип SLC01B1 має більш виражений ефект на аторвастатин, ніж на гідрофільний розурвастатин [22]. Поліморфізм с.521T>C також має виражений вплив на фармакокінетику інших статинів, в серії досліджень була виявлена лінійна залежність пітавастатину в широкому діапазоні доз препарату (1-8 мг) [23, 24]. Ступінь фармакокінетичного зв'язку між аторвастатином та рифампіцином також залежить від генотипу SLC01B1 [26].

В серії фармакокінетичних досліджень вивчався вплив поліморфізму с.521T>C на терапевтичний ефект флувастатину, правастатину, симвастатину, аторвастатину та розувастатину в одній групі практично здорових осіб молодого віку. Таким чином, з'явилася можливість прямого порівняння статинів між собою. Варто відзначити, що найбільш виражений ефект відзначався у симвастатину, активною формою якого є гідроксикислота [22, 27].

В багатьох дослідженнях генотип с.521T>C визначений, як низько активний, оскільки доведено, що при цьому варіанті поліморфізму гену SLC01B1 відмічено вірогідне зниження поглинання великої кількості субстратів OATP1B1 та помітне збільшення концентрації препаратів в плазмі пацієнтів. Варто відмітити, що найбільший ефект від поліморфізму гену SLC01B1 був відмічено у симвастатину (середня область під плазмовою кривою залежності час-концентрація у гомозиготних носіїв с.521T>C збільшилася у 3,2 рази), також поліморфізми

цього гену вплинули на аторвастатин, дещо менший ефект вони мали на правастатин та розувастатин, але не мали суттєвого впливу на флувастатин. Дані розбіжності між статинами можуть бути частиною обумовлені вкладом інших абсорбційних транспортерів печінки, а також фізикохімічними та фармакокінетичними властивостями статинів. Зважаючи на висновки вищезазначених досліджень та на залежність негативних наслідків статинів від концентрації препаратів, вірогідно, що низька активність SLC01B1 гаплотипів \*5 та \*15 пов'язана зі збільшенням ризику статин-залежної міопатії [21, 28].

Найбільш вірогідні показники клінічного значення поліморфізмі SLC01B1 отриманні від дослідження всього геному від 2008 року. Дослідники вивчали генетичні варіанти у пацієнтів з міопатією на фоні вживання симвастатину та групу контролю без розвитку даного ускладнення при вживанні відповідного препарату. За результатами дослідження було достовірно виявлено, що поліморфізм гену SLC01B1 с.521T>C збільшує ризик розвитку міопатій у 4,5 рази. Більш ніж 60% випадків міопатії виникло, як наслідок носійства поліморфізму с.521T>C. Окрім того, с.521T>C алель був пов'язаний зі зниженням ефекту симвастатину на холестерин, а с.388A>G алель – з декілько збільшеним ефектом [29].

Останні дослідження довели, що навіть при низьких концентраціях статинів (симвастатин, аторвастатин та правастатин) поліморфізм с.521T>C опосередковує виникнення побічних ефектів, а статин-залежна міопатія пов'язана з поліморфізму с.521T>C та набагато частіше виникає на фоні вживання симвастатину [30, 31].

Таким чином, статини зазвичай добре переносяться та мають виражений гіполіпідемічний ефект, але в деяких випадках викликають міопатію, яка виникає на фоні високої концентрації препаратів. Дослідження фармакогенетики SLC01B1 виявили, що порушення функції білка-транспортера призводить до зниження поглинання клітинами печінки, підвищення концентрації в плазмі та зміну відповіді організму на статинотерапію.

## ВИСНОВОК

Аналіз літератури вказує на те, що терапевтичний ефект статинів в сукупності з генетичними поліморфізмами може мати індивідуальний вплив на фармакокінетику цих препаратів.

## ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

З метою вивчення впливу поліморфізму гену SLC01B1 с.521T>C потрібні подальші дослідження у популяції з ІХС. Більш детальне вивчення даного поліморфізму з позиції персоналізованої терапії надасть змогу розробити індивідуальні підходи до призначення статинів.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Vishnevsky AG, Andreev EM, Timonin SA. Mortality from circulatory system diseases and life expectancy in Russia. *Demograficheskoye obozreniye*. 2016; 3 (1): 6–34.
2. European statistical data base «Zdorovya dlya vsikh». <http://medstat.gov.ua/ukr/normdoc.html>.
3. Melnyk PS, Slabky GO, Dzyuba OM et al. (editorial board). Report annual on the state of health of the population, the sanitary-epidemic situation and the results of the health care system of Ukraine. 2016 / Ministry of Health of Ukraine, SI «UISS Ministry of Health of Ukraine». Kyiv, 2017.
4. Ozdemir V, Kalow W, Tang BK et al. Evaluation of the genetic component of variability in CYP3A4 activity: a repeated drug administration method. *Pharmacogenetics*. 2000; 10 (5): 373–388.
5. Turner RM, Pirmohamed M. Cardiovascular pharmacogenomics: expectations and practical benefits. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014; 95 (3): 281–293. DOI: 10.1038/clpt.2013.234.
6. Blake CM, Kharasch ED, Schwab M, Nagele P. A meta-analysis of CYP2D6 metabolizer phenotype and metoprolol pharmacokinetics. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2013. 94 (3): 394–399. DOI: 10.1038/clpt.2013.96.
7. Brugts JJ, Simoons ML. Genetic influences of angiotensin-converting enzyme inhibitor response: an opportunity for personalizing therapy? *Expert Rev. Cardiovasc. Ther*. 2012. 10 (8): 1001–1009.
8. Link E, Parish S, Armitage J et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy a genomewide study. *N Engl J Med*. 2008; 359 (8): 789–799. DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.
9. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129: S1–S45.
10. Canestaro WJ., Brooks DG., Chaplin D et al. Statin Pharmacogenomics: Opportunities to Improve Patient Outcomes and Healthcare Costs with Genetic Testing. *Journal of Personalized Medicine*. 2012; 2 (4): 158–174. DOI: 10.3390/jpm2040158.
11. FDA Expands Advice on Statin Risks// [http://www.fda.gov/downloads/for\\_Consumers/Consumer\\_Updates/UCM293705](http://www.fda.gov/downloads/for_Consumers/Consumer_Updates/UCM293705).
12. Giacomini KM, Huang SM, Tweedie DJ et al. Membrane transporters in drug development. *Nat. Rev Drug Discov*. 2010; 9 (3): 215–236. DOI: 10.1038/nrd3028.
13. Huang Y, Sadee W. Membrane transporters and channels in chemoresistance and sensitivity of tumor cells // *Cancer Letters*. 2006; 239 (2): 168–182. DOI: 10.1016/j.canlet.2005.07.032.
14. Hagenbuch B, Meier PJ. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/functional properties. *Pflugers. Arch*. 2004; 447 (5): 653–665. DOI: 10.1007/s00424-003-1168-y.
15. König J, Seithel A, Gradhand U et al. Pharmacogenomics of human OATP transporters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2006; 372 (6): 432–443. DOI: 10.1007/s00210-006-0040-y.
16. Briz O, Romero MR, Martinez-Becerra P et al. OATP8/1B3-mediated cotransport of bile acids and glutathione: an export pathway for organic anions from hepatocytes? *J Biol Chem*. 2006; 281 (41): 30326–30335.
17. Tamai I, Nezu J, Uchino H et al. Molecular identification and characterization of novel members of the human organic anion transporter (OATP) family. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000; 273 (1): 251–260. DOI: 10.1006/bbrc.2000.2922.
18. SNPs database of National Center for Biotechnology Information (NCBI). URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>.
19. Iwai M, Suzuki H, Ieiri I et al. Functional analysis of single nucleotide polymorphisms of hepatic organic anion transporter OATP1B1 (OATP-C). *Pharmacogenetics*. 2004; 14 (11): 749–757.
20. Kameyama Y, Yamashita K, Kobayashi K et al. 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): 513–522.
21. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics*. 2006; 16 (12): 873–879. DOI: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90.
22. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ et al. Different effects of SLCO1B1 polymorphism on the pharmacokinetics of atorvastatin and rosuvastatin. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 82 (6): 726–733. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100220.
23. Deng JW, Song IS, Shin HJ et al. The effect of SLCO1B1\*15 on the disposition of pravastatin and pitavastatin is substrate dependent: the contribution of transporting activity changes by SLCO1B1\*15. *Pharmacogenet Genomics*. 2008; 18 (5): 424–433. DOI: 10.1097/FPC.0b013e3282fb02a3.

24. Ieiri I, Suwannakul S, Maeda K et al. SLCO1B1 (OATP1B1, an uptake transporter) and ABCG2 (BCRP, an efflux transporter) variant alleles and pharmacokinetics of pitavastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007; 82 (5): 541–547. DOI: 10.1038/sj.clpt.6100190.
25. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ et al. SLCO1B1 polymorphism markedly affects the pharmacokinetics of simvastatin acid. *Pharmacogenet Genomics.* 2006; 16 (12): 873–879. DOI: 10.1097/01.fpc.0000230416.82349.90.
26. He YJ, Zhang W, Chen Y et al. Rifampicin alters atorvastatin plasma concentration on the basis of SLCO1B1 521T>C polymorphism. *Clin Chim Acta.* 2009; 405 (1–2): 49–52. DOI: 10.1016/j.cca.2009.04.003.
27. Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. SLCO1B1 polymorphism and sex affect the pharmacokinetics of pravastatin but not fluvastatin. *Clin Pharmacol Ther.* 2006; 80 (4): 356–366. DOI: 10.1016/j.clpt.2006.06.010.
28. Morimoto K, Oishi T, Ueda S et al. A novel variant allele of OATP-C (SLCO1B1) found in a Japanese patient with pravastatin-induced myopathy. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2004; 19 (6): 453–455.
29. Link E, Parish S, Armitage J et al. SLCO1B1 Variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med.* 2008; 359 (8): 789–799. DOI: 10.1056/NEJMoa0801936.
30. Voora D, Shah SH, Spasojevic I et al. The SLCO1B1\*5 genetic variant is associated with statin-induced side effects. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54 (17): 1609–1616. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.04.053.
31. Brunham LR, Lansberg PJ, Zhang L. Differential effect of the rs4149056 variant in SLCO1B1 on myopathy associated with simvastatin and atorvastatin. *Pharmacogenomics J.* 2012; 12 (3): 233–237. DOI: 10.1038/tpj.2010.92.

*Стаття надійшла до редакції 16.02.2019*