

Фармакогенетика ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов): возможности индивидуализации терапии на основе генотипа

Д.А. Сычев^{1,2}, А.В. Семенов¹, Г.В. Раменская^{1,2}, И.В. Игнатьев², С.В. Пауков², В.Г. Кукес^{1,2}

¹Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова; ²Институт клинической фармакологии ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Росздравнадзора. Москва, Россия

Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors (statins): perspectives of individualized, genotype-based therapy

D.A. Sychev^{1,2}, A.V. Semenov¹, G.V. Ramenskaya^{1,2}, I.V. Ignatyev², S.V. Paukov², V.G. Kukes^{1,2}

¹I.M. Sechenov Moscow Medical Academy; ²Clinical Pharmacology Institute, Scientific Center for Medical Agents Expertise, Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, Russia

Преимущества статинов в лечении ишемической болезни сердца хорошо известны, однако их эффективность имеет существенные индивидуальные различия. Отчасти это объясняется генетическим полиморфизмом. Фармакологический ответ пациента на статины может зависеть от полиморфизма генов белков, ответственных за фармакокинетику статинов, за механизм их действия, а также белков, участвующих в патогенезе атеросклероза. Носители аллельных вариантов генов CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, MDR-1, OATP-C могут демонстрировать более выраженное гиполипидемическое действие и/или нежелательные лекарственные реакции вследствие изменения фармакокинетических параметров. Полиморфизмы генов HMGCR и CETP, кодирующих основные мишени статинов, также могут оказывать значимое влияние на их эффективность. Ряд белков, участвующих в патогенезе атеросклероза, (APO-E, ABCG5/G8, CYP7A1) имеют аллельные варианты, что может приводить к измененному ответу на терапию статинами. Для оптимизации терапии статинами необходимо большое количество исследований по изучению влияния полиморфизмов различных генов на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне их длительного применения.

Ключевые слова: статины, ишемическая болезнь сердца, полиморфизм генов, атеросклероз.

Statins' efficacy in coronary heart disease treatment is well known, but their effectiveness is a subject to substantial individual differences. Partially, it is explained by genetic polymorphism. Individual pharmacological response to statins might depend on genetic polymorphism of the proteins determining statins' pharmacokinetics and their mechanism of action, as well as proteins involved into atherosclerosis pathogenesis. People with alleles of CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, MDR-1, OATP-C genes could demonstrate more prominent hypolipidemic effects and/or more adverse events, due to modified pharmacokinetics. HMGCR and CETP polymorphism of the genes coding principal «targets» for statins, might affect the latter's effectiveness as well. Some proteins, involved into atherosclerosis pathogenesis (APO-E, ABCG5/G8, CYP7A1) have allele variants explaining different answers to statin treatment. To optimize long-term statin therapy, more studies on genetic polymorphism links to adverse cardiovascular events, are needed.

Key words: Statins, coronary heart disease, genetic polymorphism, atherosclerosis.

Положительное влияние ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) или статинов на прогноз больных ишемической болезнью сердца (ИБС) подтверждено в многоцентровых, контролируемых исследованиях последних двух десятилетий и не подвергается сомнению [1]. Однако, не у всех больных применение этих лекарственных средств (ЛС) оказывается эффективным; есть пациенты, у которых данные препараты вызывают нежелательные лекарственные реакции (НЛР), прежде всего со стороны печени, поэтому их назначение данной категории больных становится ограниченным [2,3]. Межиндивидуальные различия в реакции на лечение могут быть обусловлены различными причинами — пол, возраст, совместно применяемые ЛС, сопутствующие заболевания. Однако, по мнению ряда авторов, до 50% всех «неблагоприятных» реакций на ЛС — неэффективность или развитие НЛР, связаны с генетическими факторами [4]. Фармакогенетика как наука, изучающая роль генетических факторов в формировании фармакологического ответа организма человека на ЛС, является относительно молодой дисциплиной, возникшей на стыке фармакологии и генетики [4,5]. Хотя роль наследственности в формировании индивидуальной реакции на ЛС была известна давно, понимание механизмов влияния генетических факторов на эффективность и безопасность фармакотерапии стало возможным лишь в связи с развитием методов молекулярной биологии и реализацией международной программы «Геном человека» [5]. Фармакокинетические и фармакодинамические процессы статинов, протекающие с участием различных белков организма человека — ферментов, молекул-переносчиков, рецепторов и т.д., находятся под генетическим контролем [4,5]. 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 [4,5].

Гены, полиморфизмы которых, могут влиять на фармакологическую реакцию пациента на статины могут быть разделены на три группы (таблица 1):

- гены белков, ответственных за фармакокинетику статинов;
- гены белков, ответственных за механизм действия статинов;
- гены белков, участвующих в патогенезе атеросклероза.

Полиморфизмы генов, ответственных за фармакокинетику статинов

Фармакокинетика статинов значительно различается между собой. Правастатин, аторвастатин

и розувастатин попадают в гепатоциты из крови с помощью транспортера ОАТР-С. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, и только попав в печень, под действием карбоксиэстераз из них образуются активные метаболиты: β -гидроксикислоты. Аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин изначально являются активными соединениями. Аторвастатин, а также β -гидроксикислоты ловастатина и симвастатина в печени активно метаболизируются под действием CYP3A4, а β -гидроксикислота симвастатина еще и с участием CYP2D6. Флувастатин метаболизируется преимущественно CYP2C9. В активной секреции в желчь аторвастатина и β -гидроксикислоты ловастатина принимает участие транспортер гликопротеин-P [7].

Гены изоферментов цитохрома P-450, принимающих участие в биотрансформации статинов, полиморфны [7]. У носителей «медленных» аллельных вариантов этих генов 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 НЛР [6,7]. В работах [8] было показано, что площадь под фармакокинетической кривой (AUC) флувастатина значительно выше у лиц, несущих «медленный» аллель CYP2C9*3, определяющий низкую активность фермента и замедление метаболизма флувастатина. Однако отсутствовали различия в степени снижения общего холестерина (ОХС) у лиц с различным генотипом CYP2C9. Это может быть связано с одной стороны с коротким сроком наблюдения (2 недели), а также с тем, что метаболиты флувастатина — 5-гидроксифлувастатин и 6-гидроксифлувастатин, сохраняют свою активность. Авторы не отметили различий и в частоте НЛР у лиц с различным генотипом CYP2C9. Носительство аллельного варианта A290G (замена в нуклеотидной последовательности аденилового нуклеотида и гуанилового) гена CYP3A4 уменьшает экспрессию данного фермента, следствием чего является повышение концентрации аторвастатина в плазме крови и более выраженное снижение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛНП) [9]. Было продемонстрировано более интенсивное уменьшение уровней ОХС, ХС ЛНП, триглицеридов (ТГ) на фоне применения симвастатина у носителей «медленного» аллеля CYP3A4*4 (гетерозигот). У этой категории пациентов обнаружили сниженную активность CYP3A4 [10]. В работе [11] из 5 пациентов, которые являлись гомозиготами по «медленным» аллелям CYP2D6*3, CYP2D6*4, CYP2D6*5, 4 больным симвастатин был отменен из-за развития НЛР — повышения уровня трансаминаз, миалгии. Это было связано с тем, что у носителей этих аллельных вариантов был замедлен метаболизм симвастатина, что сопровождалось повышением его концентрации в плазме крови. Однако, в других исследованиях [12,13] не были обна-

Гены, полиморфизм которых может влиять на фармакологическую реакцию пациента на статины

Ген	Белок	Функция белка
Гены белков, ответственных за фармакокинетику статинов		
CYP3A4	Изофермент цитохрома P-450 3A4 (CYP3A4)	Участвует в биотрансформации в гепатоцитах, аторвастатина, β-гидроксикислот ловастатина и симвастатина
CYP2D6	Изофермент цитохрома P-450 2D6 (CYP2D6)	Участвует в биотрансформации в гепатоцитах β-гидроксикислоты симвастатина
CYP2C9	Изофермент цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9)	Участвует в биотрансформации в гепатоцитах флувастатина
MDR1	Гликопротеин-P	Участвует в активной секреции из гепатоцита в желчь аторвастатина, β-гидроксикислоты ловастатина
OATP-C	Полипептид, транспортирующий органические анионы C (OATP-C)	Участвует в «поглощении» гепатоцитами из крови правастатина, аторвастатина, розувастатина
Гены белков, ответственных за механизм действия статинов		
HMGCR	ГМГ-КоА-редуктаза (HMGCR)	«Ключевой» фермент биосинтеза холестерина. Статины ингибируют этот фермент.
СЕТР	Холестерин-этерифицирующий трансферный протеин (СЕТР)	Играет основную роль в метаболизме ЛВП. Предполагается, что статины снижают его активность.
Гены белков, участвующих в патогенезе атеросклероза		
APO-E	Аполипопротеин E	Принимает участие в захвате ЛНП клетками печени и сосудов
ABCG5/G8	АТФ-связывающий «кассетный» транспортер G5/G8 (ABCG5/G8)	Принимает участие в секреции холестерина в желчь
CYP7A1	Изофермент цитохрома P-450 7A1 (CYP7A1)	Принимает участие в синтезе желчных кислот из холестерина

ружены различия во влиянии полиморфизма гена CYP2D6 на динамику концентраций ОХС и ХС ЛНП на фоне приема симвастатина.

Среди полиморфизмов гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, наибольшее клиническое значение имеет аллельный вариант С3435Т (замена в нуклеотидной последовательности цитидилового нуклеотида на тимидиловый). У носителей этого аллельного варианта (как гетерозигот, так и гомозигот) наблюдается снижение экспрессии гена MDR1, что ведет к снижению количества гликопротеина-P в печени, кишечнике, почках и т.д. Снижение количества гликопротеина-P в гепатоцитах может повысить концентрации статинов в гепатоцитах, а в конечном итоге и в плазме крови, и привести к более выраженному гиполлипидемическому действию и/или НЛР [7]. При изучении ассоциации между носительством аллельного варианта С3435Т гена MDR1 и динамикой уровней ХС ЛНП и липопротеидов высокой плотности (ЛВП) на фоне терапии аторвастатином оказалось, что у больных с генотипом ТТ происходит более выраженное снижение ХС ЛНП и повышение ХС ЛВП [14].

Иная ситуация складывается с полиморфизмами гена OATP-C. У носителей аллельного варианта OATP-C*15 (С521Т) наблюдается снижение активности OATP-C, а, следовательно, угнетение поступления статинов из крови в гепатоциты. При этом

снижается концентрация статинов в гепатоцитах, но повышается в плазме крови. Следовательно, у этой категории пациентов можно ожидать уменьшения гиполлипидемического действия и увеличения риска НЛР статинов, прежде всего со стороны поперечно-полосатой мускулатуры [7]. При изучении фармакокинетики правастатина у здоровых добровольцев, являющихся гомозиготами по «дикому» аллелю, гомозиготами и гетерозиготами по аллельному варианту OATP-C*15 оказалось, что AUC правастатина была достоверно больше именно у гетерозигот, особенно у гомозигот по OATP-C*15 [15]. Были обнаружены еще 2 аллельных варианта OATP-C*1b (A388G) и OATP-C*5 (T521C), влияющих на фармакокинетику правастатина. У здоровых добровольцев, несущих данные аллельные варианты AUC правастатина оказалась также достоверно больше по сравнению с лицами, без таковых [16]. Описаны 2 новых аллельных варианта (T521C и G-11127A); у здоровых добровольцев, несущих данные аллельные варианты отмечались аналогичные изменения фармакокинетики правастатина [17]. У носителей (гетерозигот) аллельного варианта OATP-C*15 на фоне терапии статинами (правастатин, аторвастатин, симвастатин) уровни ОХС и ХС ЛНП снижались меньше, чем у пациентов без этого аллельного варианта [18].

В настоящее время отсутствуют исследования, в которых бы изучались ассоциации между поли-

морфизмами генов ферментов биотрансформации и транспортеров и редукцией сердечно-сосудистых событий на фоне терапии статинами.

Полиморфизмы генов, ответственных за механизм действия статинов

Известно, ключевой фермент биосинтеза ХС ГМГ-КоА-редуктаза является основной мишенью для статинов. Данные по влиянию полиморфизма гена ГМГ-КоА-редуктазы (HMGCR) на эффективность статинов противоречивы. В исследовании [19], включавшем 425 пациентов, отсутствовали различия в степени снижения уровня ХС ЛНП в зависимости полиморфизма гена HMGCR на фоне терапии статинами. Однако в другом исследовании [20] с участием 1536 пациентов, было показано, что у носителей аллельных вариантов гена HMGCR (12 аллельных вариантов) отмечается более значительное снижение уровня ХС ЛНП по сравнению с лицами, не несущими таковых – 25,2% vs 20,1% ($p=0,005$).

Сравнительно недавно выяснилось, что повышение содержания ХС ЛВП под действием статинов связано с тем, что эти ЛС угнетают активность холестерин-этерифицирующего трансферного протеина (СЕТР), играющего основную роль в метаболизме ЛВП [21]. Носительство 2 аллельных вариантов гена СЕТР приводит к более выраженному повышению ХС ЛВП на фоне применения аторвастатина [22]. В мультицентровом исследовании REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study) с участием 819 больных продемонстрировано, что у пациентов, несущих аллельный вариант гена СЕТР (Taq1 B) на фоне терапии правастатином произошло более значительное снижение частоты сердечно-сосудистых событий [23]. Однако в более крупных исследованиях WOSCOPS (West Of Scotland Coronary Prevention Study) с участием 2531 пациента и CARE (Cholesterol And Recurrent Events) с включением 3205 больных подобная зависимость не нашла подтверждения [24,25].

Полиморфизмы генов, ответственных за патогенез атеросклероза

В настоящее время среди полиморфизмов генов, ответственных за патогенез атеросклероза, наиболее хорошо изучено влияние полиморфизма гена АРО-Е на эффективность статинов. В многочисленных исследованиях показано, что носительство аллеля E4 ($\epsilon 4$) гена АРО-Е ассоциируется с большим процентом снижения ХС ЛНП на фоне терапии статинами, по сравнению с лицами, несущими аллель E3 ($\epsilon 3$) [26-29]. Одновременно носители аллеля E2 ($\epsilon 2$) демонстрируют меньшее снижение ХС ЛНП [30]. Однако в Роттердамском исследовании, где участвовали 7983 пациента, общая смертность при назначении статинов пациентам, несущим различные аллельные варианты АРО-Е, достоверно не различалась [31].

Активно изучается полиморфизм гена ABCG5/G8, кодирующего аденозинтрифосфат (АТФ)-связывающий «кассетный» транспортер G5/G8. Этот транспортер принимает участие в секреции ХС в желчь. Носители аллельного варианта D19H гена ABCG5/G8, демонстрируют более выраженное снижение концентрации ХС ЛНП при назначении аторвастатина [32].

У носителей (гетерозигот) аллельного варианта A-204C гена CYP7A1, кодирующего фермент синтеза желчных кислот, происходит более выраженное повышение уровня ХС ЛВП на фоне применения статинов [33].

В мультицентровом исследовании LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study) изучалась ассоциация между I/D полиморфизмом гена ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) и прогрессированием атеросклероза на фоне применения флувастатина. Оказалось, что у пациентов с DD генотипом АПФ флувастатин не вызывает регрессию атеросклеротических изменений сосудов по данным ангиографических исследований [34].

Заключение

Таким образом, фармакогенетика предоставляет перспективные возможности для индивидуализации фармакотерапии статинами, основанной на генотипе конкретного пациента. Выявление полиморфизмов генов, ответственных за фармакокинетику статинов – CYP2C9, CYP3A4, CYP2D6, MDR1, OATP-C, позволяет дифференцированно подойти к их назначению, выбирая статин, для которого прогнозируется максимальный гиполлипидемический эффект для данного пациента. С другой стороны, определение полиморфизмов генов, ответственных за механизм действия статинов (HMGCR, СЕТР) и патогенез атеросклероза (АРО-Е, ABCG5/G8, CYP7A1), может способствовать отбору пациентов, у которых прогнозируется недостаточный гиполлипидемический эффект статинов; у данной категории больных следует применять статины либо в больших дозах, либо в комбинации с другими ЛС (эзетимибом). Это позволит не только повысить эффективность статинов, но и снизить частоту возникновения НЛР. Однако, для внедрения таких подходов в клиническую практику необходимо провести большее количество исследований по изучению влияния полиморфизмов различных генов не только на фармакокинетику и фармакодинамику статинов, но и на риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на фоне их длительного применения. Необходимо доказать фармакоэкономическую обоснованность применения фармакогенетических тестов для оптимизации фармакотерапии статинами.

Литература

1. Лякишев А.А. Клиническое применение статинов. РМЖ 2003;11(4): 193-6.
2. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. Москва «Бином» 2002; 925 с.
3. Шевченко О.П., Шевченко А.О. Статины. Ингибиторы ГМГ–КоА–редуктазы. Москва «Реафарм» 2003.
4. Кулес В.Г. Клиническая фармакология. Москва «ГЕОТАР-МЕД» 2004; 154-68.
5. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. Москва «МИА» 2004; 303 с.
6. Kajinami K, Takekoshi N, Brousseau ME, Schaefer EJ. Pharmacogenetics of HMG-CoA reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart disease management. *Atherosclerosis* 2004; 177(2): 219-34.
7. Кулес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. Москва «Реафарм» 2004; 18-27, 55-65.
8. Kirchheiner J, Kudlicz D, Meisel C, et al. Influence of CYP2C9 polymorphisms on the pharmacokinetics and cholesterol-lowering activity of (–)-3S,5R-fluvastatin and (+)-3R,5S-fluvastatin in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74: 186-94.
9. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 2004; 93(1): 104-7.
10. Wang A, Yu BN, Luo CH, et al. Ile118Val genetic polymorphism of CYP3A4 and its effects on lipid-lowering efficacy of simvastatin in Chinese hyperlipidemic patients. *Eur J Clin Pharmacol* 2005; 60(12): 843-8.
11. Mulder AB, van Lijf HJ, Bon MA, et al. Association of polymorphism in the cytochrome CYP2D6 and the efficacy and tolerability of simvastatin. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 70(6): 546-51.
12. Nordin C, Dahl ML, Eriksson M, Sjoberg S. Is the cholesterol-lowering effect of simvastatin influenced by CYP2D6 polymorphism? *Lancet* 1997; 350(9070): 29-30.
13. Geisel J, Kivisto KT, Griese EU, Eichelbaum M. The efficacy of simvastatin is not influenced by CYP2D6 polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(5): 595-6.
14. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. Polymorphisms in the multidrug resistance-1 (MDR1) gene influence the response to atorvastatin treatment in a gender-specific manner. *Am J Cardiol* 2004; 93(8): 1046-50.
15. Nishizato Y, Ieiri I, Suzuki H, et al. Polymorphisms of OATP-C (SLC21A6) and OAT3 (SLC22A8) genes: consequences for pravastatin pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 73(6): 554-65.
16. Mwynyi J, John A, Bauer S, et al. Evidence for inverse effects of OATP-C (SLC21A6) 5 and 1b haplotypes on pravastatin kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 75(5): 415-21.
17. Niemi M, Schaeffeler E, Lang T, et al. High plasma pravastatin concentrations are associated with single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide-C (OATP-C, SLCO1B1). *Pharmacogenetics* 2004; 14(7): 429-40.
18. Tachibana-Iimori R, Tabara Y, Kusuhara H, et al. Effect of genetic polymorphism of OATP-C (SLCO1B1) on lipid-lowering response to HMG-CoA reductase inhibitors. *Drug Metab Pharmacokinet* 2004; 19(5): 375-80.
19. Ruano G, Messer C, Dain B. Variability in the ABCA1 but not HMG-CoA reductase predicts low-density lipoprotein lowering effects of statins. In: Presented at the 52nd Scientific Sessions of American College of Cardiology, 2003. (Ссылка на доклад).
20. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, et al. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004; 291(23): 2821-7.
21. Guerin M, Egger P, Le Goff W, et al. Atorvastatin reduces postprandial accumulation and cholesteryl ester transfer protein-mediated remodeling of triglyceride-rich lipoprotein subspecies in type IIb hyperlipidemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(11): 4991-5000.
22. van Venrooij FV, Stolk RP, Banga JD, et al.; DALI Study Group. Common cholesteryl ester transfer protein gene polymorphisms and the effect of atorvastatin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(4): 1216-23.
23. Jukema JW, van Boven AJ, Groenemeijer B, et al. The Asp9Asn mutation in the lipoprotein lipase gene is associated with increased progression of coronary atherosclerosis. REGRESS Study Group, Interuniversity Cardiology Institute, Utrecht, The Netherlands. Regression Growth Evaluation Statin Study. *Circulation* 1996; 94(8): 1913-8.
24. Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, et al. The cholesteryl ester transfer protein Taq1B gene polymorphism predicts clinical benefit of statin therapy in patients with significant coronary artery disease. *Am Heart J* 2003; 146(6): 1007-14.
25. de Grooth GJ, Zerba KE, Huang SP, et al. The cholesteryl ester transfer protein (CETP) Taq1B polymorphism in the cholesterol and recurrent events study: no interaction with the response to pravastatin therapy and no effects on cardiovascular outcome: a prospective analysis of the CETP Taq1B polymorphism on cardiovascular outcome and interaction with cholesterol-lowering therapy. *JACC* 2004; 43(5): 854-7.
26. Ojala JP, Helve E, Ehnholm C, et al. Effect of apolipoprotein E polymorphism and XbaI polymorphism of apolipoprotein B on response to lovastatin treatment in familial and non-familial hypercholesterolaemia. *J Intern Med* 1991; 230(5): 397-405.
27. Ordovas JM, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, et al. Effect of apolipoprotein E and A-IV phenotypes on the low density lipoprotein response to HMG CoA reductase inhibitor therapy. *Atherosclerosis* 1995; 113(2): 157-66.
28. Nestel P, Simons L, Barter P, et al. A comparative study of the efficacy of simvastatin and gemfibrozil in combined hyperlipoproteinemia: prediction of response by baseline lipids, apo E genotype, lipoprotein(a) and insulin. *Atherosclerosis* 1997; 129(2): 231-9.
29. Ballantyne CM, Herd JA, Stein EA, et al. Apolipoprotein E genotypes and response of plasma lipids and progression-regression of coronary atherosclerosis to lipid-lowering drug therapy. *JACC* 2000; 36(5): 1572-8.
30. Pedro-Botet J, Schaefer EJ, Bakker-Arkema RG, et al. Apolipoprotein E genotype affects plasma lipid response to atorvastatin in a gender specific manner. *Atherosclerosis* 2001; 158(1): 183-93.
31. Maitland-van der Zee AH, Stricker BH, Klungel OH, et al. The effectiveness of hydroxy-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors (statins) in the elderly is not influenced by apolipoprotein E genotype. *Pharmacogenetics* 2002; 12(8): 647-53.
32. Kajinami K, Brousseau ME, Nartsupha C, et al. ATP binding cassette transporter G5 and G8 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin. *J Lipid Res* 2004; 45(4): 653-6. Epub 2004
33. Kajinami K, Brousseau ME, Ordovas JM, Schaefer EJ. Interactions between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP7A1 on LDL cholesterol-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis* 2004; 175(2): 287-93.
34. Marian AJ, Safavi F, Ferlic L, et al. Interactions between angiotensin-I converting enzyme insertion/deletion polymorphism and response of plasma lipids and coronary atherosclerosis to treatment with fluvastatin: the lipoprotein and coronary atherosclerosis study. *JACC* 2000; 35(1): 89-95.

Поступила 11/04-2005