



Материал поступил в редакцию: 28-03-2016

Материал принят к печати: 21-06-2016

УДК 616.43; 616-008.9; 616.39

Analysis of genetic aspects of therapy with Rosuvastatin

Samat Kozhakhmetov, Almagul Kushugulova, Akbota Kakimova, Talgat Nurgozhin, Zhaksybay Zhumadilov

Nazarbayev University, National Laboratory Astana, Laboratory of Experimental and Clinical Pharmacology, Astana, Kazakhstan

Abstract

Statins widely used in clinical practice in decreasing the level of lipids in blood plasma. Difference of response for therapy may be associated with structural changes in genes of metabolism of drugs. Main polymorphisms of genes of metabolism which impact on effectiveness and security of rosuvastatin are studied in review.

Key words: Gene polymorphism – rosuvastatin - metabolic syndrome.

J Clin Med Kaz 2016; 2(40):22-26

Автор для корреспонденции: Кожухметов Самат Серикович, Назарбаев Университет, ЧУ «National Laboratory Astana», Лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии. Адрес: пр. Кабанбай батыра, Астана, 010000, Республика Казахстан. Тел.: +7 7059100932. E-mail: skozhakhmetov@nu.edu.kz

РОЗУВАСТАТИНМЕН ЕМДЕУДІҢ ГЕНЕТИКАЛЫҚ АСПЕКТІЛЕРІНІҢ АНАЛИЗІ

Кожухметов С.С., Кушугулова А.Р., Какимова А.Б., Нұрғожин Т.С., Жұмадиллов Ж.Ш.

Назарбаев Университеті, ЖМ «National Laboratory Astana», тәжірибелік және клиникалық фармакология кафедрасы, Астана, Қазақстан

Тұжырымдама

Статиндер препараттары клиникалық тәжірибеде қан плазмасының құрамындағы липидтер деңгейін төмендетуде жиі пайдаланылады. Емдеуге жауаптың әр түрлілігі дәрілік заттардың зат алмасу гендеріндегі құрылымдық өзгерістерге байланысты болуы мүмкін. Шолуда розувастиннің тиімділігі мен қауіпсіздігіне жауапты зат алмасу гендерінің негізгі полиморфиздері қарастырылады.

Маңызды сөздер: гендер полиморфизмі – розувастин – зат алмасудың бұзылуы синдромы.

АНАЛИЗ ГЕНЕТИЧЕСКИХ АСПЕКТОВ ПРИ ТЕРАПИИ РОЗУВАСТАТИНОМ

Кожухметов С.С., Кушугулова А.Р., Какимова А.Б., Нургожин Т.С., Жумадилов Ж.Ш.

Назарбаев Университет, ЧУ «National Laboratory Astana», Лаборатория экспериментальной и клинической фармакологии, Астана, Казахстан

Резюме

Препараты статинов широко используются в клинической практике для снижения уровня липидов в плазме крови. Различие ответа на терапию возможно связано с структурными изменениями в генах метаболизма лекарственных средств. В обзоре рассматриваются основные полиморфизмы генов метаболизма оказывающих влияние на безопасность и эффективность розувастина.

Ключевые слова: полиморфизм генов – розувастин - метаболический синдром.

Введение

Розувастин, высокоэффективный гидроксиметил глутарил кофермент А (HMG-CoA) редуктазы, широко используется при терапии гиперлипидемии. При назначении розувастина достигается значительное снижение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), сопровождается умеренного повышения липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и снижение триглицеридов в сыворотке крови.

Но достичь целевого эффекта в равной степени для всех пациентов не всегда удается. На это могут оказывать влияние особенности эндогенного метаболизма лекарственных средств. Актуальным остается вопрос полиморфизма генов, оказывающих влияния на уровень холестерина у пациентов получающих статины.

В настоящее время повышенный интерес вызывает розувастин, поскольку является одним из самых эффективных, что делает его одним из наиболее изучаемых статинов. Впервые данное средство разработала компания Shionogi (Япония). На международном рынке розувастин начал реализовываться с 2003 года. В настоящее время розувастин является наиболее безопасным препаратом среди статинов и отличается от ловастатина, симвастатина и аторвастатина

малым метаболизмом в печени [1]. В мире проводится ряд клинических исследований, результаты которых показывают, что розувастатин имеет высокую гиполипидемическую эффективность по сравнению с другими статинами. Это преимущество розувастатина было исследовано на пациентах с сахарным диабетом 2 типа (CORALL [2], ANDROMEDA [3], URANUS [4]).

Индивидуальная изменчивость в эффективности и безопасности лекарственных средств является одной из актуальных проблем в клинической практике. Известно, что генетические вариации являются фактором, определяющим индивидуальный ответ на лекарственную терапию. Имеется множество примеров причинно-следственных связей между генотипом и ответом на лекарственную терапию.

Исходя из вышесказанного, целью настоящего исследования является анализ состояния изученности фармакогенетических особенностей при терапии розувастатином.

Метаболический синдром

Возникновение метаболического синдрома обусловлено несколькими факторами генетического и экологического характера, а также их взаимодействия. К экологическим факторам относятся: образ жизни, высокий социальный статус, высококалорийная диета и малоподвижность [5]. Так, Cameroun с соав. (2004) пришли к выводу, что различия в питании, курение, уровне физической нагрузки, семейный анамнез сахарного диабета и образование влияет на распространенность метаболического синдрома [6]. Несмотря на это, наследственность также вносит существенный вклад в возникновение метаболического синдрома. Это объясняется общими нуклеотидными полиморфизмами (SNP) (46% для соотношения бедер к талии, 30% для метаболизма глюкозы, 34% триглицеридов, 25% для ЛПВП и 80% для систолического артериального давления) [7].

Метаболический синдром широко распространен в различных популяциях и вносит существенный вклад в длительную и стойкую потерю трудоспособности, смертность у лиц молодого возраста. Впервые он был отмечен в 60-х гг. и включил в себя сочетание гиперлипидемии, инсулинзависимого сахарного диабета и подагры. Многочисленные исследования показали причинно-следственную связь развития сердечно-сосудистых заболеваний с метаболическим синдромом. Распространенность этого заболевания в Соединенных Штатах среди взрослых равна 38,5% [8], 21,1% во Франции [9], 54,8% в Мексике [10], 35,73% в Марокко [11], 21,3-39% в Китае [12]. В Азиатском регионе, распространенность, так же достаточно высока, 21% в Саудовской Аравии [13], 33,5% в Турции [14], и 21,9-32% в Иране [15]. По другим источникам в зависимости от места проживания, пола, возраста, этнической принадлежности, а также метода определения, распространенность метаболического синдрома в мире составляет от 10 до 84% [16,17]. В Казахстане метаболический синдром (МС) встречается у 30–40 % взрослого населения и 6 % детского населения [18]. В целом по данным IDF метаболический синдром наблюдается у четверти населения мира [1]. По данным программы National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) метаболический синдром наблюдался у 5% людей с нормальным весом, у 22% с избыточным весом, у 60%

страдающих ожирением [20]. Он также увеличивается с возрастом (10% у лиц в возрасте 20-29 лет, 20% в возрасте 40-49 лет лиц, и 45% в возрасте 60-69 лет).

Гены системы биотрансформации и статинопосредованных реакций

Определение основной причины метаболического синдрома является вызовом экспертам, значимыми факторами считаются резистентность к инсулину и центральное ожирение [21, 22]. Генетика, гиподинамия, старение, провоспалительный статус и гормональные изменения также могут иметь причинно-следственные связи, роль их может варьироваться в зависимости от этнической группы [23, 24].

Как уже упоминалось выше, немаловажную роль играет генетический фактор. Имеются различия в уровне экспрессии генов связанных с метаболизмом липопротеинов [25], а также полиморфизм Pro12Pro в гене PPAR- γ 2 ответственным за секрецию инсулина и т.д. [26].

В терапии пациентов с метаболическим синдромом, согласно применяемым протоколам лечения, необходимым звеном являются ингибиторы ГОМК-редуктазы (статины). Эти препараты считаются наиболее эффективными для снижения уровня холестерина, а также обладают плеотропными эффектами. Применение их в терапии приводит к снижению частоты развития, такого заболевания как, инфаркт миокарда и смерти от патологии коронарных сосудов до 40% [27]. Также статины способны снизить заболеваемость инфарктом миокарда, инсультом более чем на 33% [28].

Механизм действия статинов хорошо исследован. Эти препараты тормозят активность фермента гидроксиметилглутарил-коэнзим А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы), который превращает ацетил коэнзим А в мевалонат:

Ацетил коэнзим А \rightarrow мевалонат \rightarrow 5 пиродифосфомевалонат \rightarrow изопентилпиродифосфат \rightarrow 3,3 диметилпиродифосфат \rightarrow геранилпиродифосфат \rightarrow фарнезилпиродифосфат \rightarrow сквален \rightarrow ланостерол \rightarrow холестерин

Общепринятой классификации статинов нет. Но по выраженности гиполипидемического действия их можно расположить в следующем порядке (MERCURY I):

Розувастатин = > Аторвастатин = > Симвастатин = > Правастатин.

Розувастатин, последний из статинов внедренных в клиническую практику, обладает рядом важных особенностей. Выраженное гиполипидемическое действие препарата связывают с высокой тропностью к ГМГ-КоА-редуктазе и продолжительным периодом полувыведения 19 ч.

Сравнительный анализ показал, что терапия розувастатином в дозе от 10 до 40 мг/сут. позволило достичь целевого уровня липидов в 82-89% случаев, тогда как аторвастатин в дозе 10-80 мг/сут – в 69-85% случаев [29].

В связи с отсутствием аналогов и широким спектром показаний для проведения лечения важным аспектом является безопасность назначаемого препарата.

Розувастатин демонстрирует этническую вариабельность в фармакокинетических свойствах. Это вряд ли может быть вызвано диетическими предпочтениями,

условиями внешней среды и т.д. Огромный вклад в это вносят полиморфизмы в генах системы биотрансформации лекарственных средств, а также статинов опосредованных реакций окисления липидов.

Большинство статинов метаболизируются системой цитохрома P450 [30]. Большинство транспортеров, как OATP-C, OATP2B1 и OATP1B3 осуществляют транспорт и метаболизм розувастатина в печени. Другие, такие как MDR1, BCRP и MRP2 несут ответственность за желчевыведение розувастатина [31]. Понимание точных механизмов отвечающих за параметры фармакокинетики населения очень важно, так как составляет межиндивидуальные различия в отзывчивости на препараты и позволит свести к минимуму риск их токсичности [32]. Полиморфизмы в генах транспортерах могут привести к серьезным последствиям. Изменение одного нуклеотида (с.521T>C, приводящего к изменению аминокислоты р.V174A, rs4149056) в SLCO1B1 гене, снижает транспортную активность OATP1B1, в результате чего заметно повышается концентрация статинов в плазме. Так, генетический вариант органического анион-транспортного полипептида 1B1 снижает печеночное поглощение многих статинов, увеличивая риск миопатии. Гаплотипы с низкой активностью SLCO1B1 *5 *15 имеют общую аллельную частоту ~ 15-20% у европеоидов, 10-15% у азиатов и 2% африканцев проживающих к югу от Сахары и афро-американцев. SLCO1B1 *1B гаплотип имеет частоту ~ 25-30% у европеоидов, 40% в Южной / Центральной Азии, 60% в Восточной Азии, у 80% африканцев к югу от Сахары и афро-американцев [33].

У некоторых пациентов с семейной гиперхолестеринемией, транспортные варианты PCSK9 R46L и N157K были связаны с большим ответом на статины. Статины, как было показано, повышают уровень PCSK9. Так, исследование JUPITER продемонстрировало что розувастатин повышает уровень PCSK9 на 35% у женщин и 28% у мужчин, сопровождается значительным уменьшением Tc, LDL-C и триглицеридов в сравнении с плацебо [2]. Аллель R46L (rs11591147) связана с 19% снижением активности PCSK9 и снижением уровня LDL-C и риска сердечно-сосудистых заболеваний [35].

Комбинированный анализ GWA трех клинических исследований, с участием почти 4000 человек, препаратов симвастатина, правастатина и аторвастатина, выявил ассоциацию полиморфизма CLMN (rs8014194), изменение величины снижения общего холестерина и ЛПНП под действием статиновой терапии [36].

Многие гены участвуют в фармакодинамике (ABCA1,

ABCG5 и ABCG8) и фармакокинетики (ABCB1, ABCC2, ABCG2 и ABCB11) статинов [37]. Так выявлено, что G2 (ABCG2) с.421C>A rs2231142 влияет на эффективность розувастатина. Исследование на 305 китайских пациентах привело к выводу, что генотип с.421AA (rs2231142) приводит на 6,9% большему снижению уровня ЛПНП, что эквивалентно удвоению дозы [38]. По данным Hu M, (2010) кроме полиморфизма 421C>A с уровнем ЛПНП были связаны 18281G>A (V257M) в гене FMO3, 1421C>G, гене LPL и rs4420638 в генном кластере Apo E/C-I/C-IV/C-II [39]. Hubacek J.A. с соав. (2009) показали, что носители Аполипопротеин А5 генотипа TT-1131 демонстрировали лучшие показатели при лечении статинами в сравнении с C-1131 носителями аллеля [40].

Проводились исследования с целью определения важных генов и их SNP, которые могли бы объяснить возможные факты этнического разнообразия при применении препарата розувастатина. Исследовались SNP с генами BCRP, CYP3A4, OATP-C и MDR1 [41].

Такие существенные различия населения вряд ли могли быть вызваны различиями в рационе питания, веса и т.д., все это имеет генетическую основу (SNP, расположенные в определенных генах) для этнической изменчивости фармакокинетики розувастатина. Именно поэтому настоящий механизм остается неизвестным. Многие статины метаболизируются цитохромом P450 системой [30].

В настоящее время настоящие механизмы этнической разнообразности при применении розувастатина неизвестны, и SNP расположенные в вышеуказанных генах, широко используются в исследованиях по всему миру. Понимание точного механизма данного факта, очень важно для определенных фармакокинетических особенностей определенной популяции [31].

Выводы

Таким образом, показано, что генные полиморфизмы, участвующие в метаболизме липидов влияют на эффект терапии статинами. Оценка генотипа может помочь определить возможную реакцию пациента на лечение. Таким образом, выявление генотипов пациентов, имеющих различный ответ на статины, может улучшить соотношение риска и выгод при терапии. Тем не менее, полиморфизм генов требует дальнейших исследований для представления окончательных выводов.

Литература

1. Meshkov A.N. Gipolipidemicheskaya effektivnost' rosuvastatina v sravnenii s drugimi statinami (Lipid-lowering efficacy of rosuvastatin compared with other statins), *Ratsyonal'naya farmakoterapiya v kardiologii*, 2012, Vol. 8, No 5, pp. 691-693.
2. Wolffenbittel B.H., Franken A.A., Vincent H.H. Cholesterol-lowering effects of rosuvastatin compared with atorvastatin in patients with type 2 diabetes - CORALL study, *J Intern Med.*, 2005, Vol. 257, No.6, pp. 531-539.
3. Betteridge D.J., Gibson J.M., Sager P.T. Comparison of effectiveness of rosuvastatin versus atorvastatin on the achievement of combined C-reactive protein (<2 mg/L) and low-density lipoprotein cholesterol (< 70 mg/dl) targets in patients with type 2 diabetes mellitus (from the ANDROMEDA study), *Am J Cardiol.*, 2007, Vol. 100, No. 8, pp. 1245-1248.
4. Berne C., Siewert-Delle A. Comparison of rosuvastatin and atorvastatin for lipid lowering in patients with type 2 diabetes mellitus: results from the URANUS study, *Cardiovasc Diabetol.*, 2005, Vol. 4, p.7.
5. Wijndaele K., Duvigneaud N., Matton L. et al. Sedentary behaviour, physical activity and a continuous metabolic syndrome risk score in adults, *Eur J Clin Nutr.*, 2009. Vol. 63, No 3, pp. 421-429.
6. Cameron A.J., Shaw J.E., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome: prevalence in worldwide populations, *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2004, Vol. 33, No 2, pp. 351-375.

7. Vattikuti S., Guo J., Chow C.C. Heritability and genetic correlations explained by common SNPs for metabolic syndrome traits, *PLoS Genet.*, 2012, Vol. 8, No 3, pp. e1002637.
8. Ford E.S., Li C., Zhao G. Prevalence and correlates of metabolic syndrome based on a harmonious definition among adults in the US, *J Diabetes*, 2010, Vol. 2, No 3. pp. 180-193.
9. Vernay M., Salanave B., de Peretti C. et al. Metabolic syndrome and socioeconomic status in France: The French Nutrition and Health Survey (ENNS, 2006-2007), *Int J Public Health*, 2013, Vol. 58, No 6. pp. 855-864.
10. Salas R., Bibiloni Mdel M., Ramos E. et al. Metabolic syndrome prevalence among Northern Mexican adult population, *PLoS One*, 2014, Vol. 9, No 8. pp. e105581.
11. El Brini O., Akhouayri O., Gamal A. et al. Prevalence of metabolic syndrome and its components based on a harmonious definition among adults in Morocco, *Diabetes Metab Syndr Obes.*, 2014, Vol. 7. pp. 341-346.
12. Xi B., He D., Hu Y. et al. Prevalence of metabolic syndrome and its influencing factors among the Chinese adults: the China Health and Nutrition Survey in 2009, *Prev Med.*, 2013, Vol. 57, No 6. pp. 867-871.
13. Aljohani N. Metabolic syndrome: Risk factors among adults in Kingdom of Saudi Arabia, *J Family Community Med.*, 2014, Vol. 21, No 3, pp. 170-175.
14. Gundogan K., Bayram F., Capak M. et al. Prevalence of metabolic syndrome in the Mediterranean region of Turkey: evaluation of hypertension, diabetes mellitus, obesity, and dyslipidemia, *Metab Syndr Relat Disord.*, 2009, Vol. 7, Vol. 9, No 5. pp. 427-434.
15. Azizi F., Salehi P., Etemadi A. et al. Prevalence of metabolic syndrome in an urban population: Tehran Lipid and Glucose Study, *Diabetes Res Clin Pract.*, 2003, Vol. 61, Vol. 9, No 1. pp. 29-37.
16. Desroches S., Lamarche B. The evolving definitions and increasing prevalence of the metabolic syndrome, *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2007, Vol. 32, No 1. pp. 23-32.
17. Kolovou G.D., Anagnostopoulou K.K., Salpea K.D. et al. The Prevalence of Metabolic Syndrome in Various Populations, *The American Journal of the Medical Sciences*, 2007, Vol. 333, No 6. pp. 362-371.
18. Abylayuly Zh., Dzhusipov A.K., Berkinbayev C.F. et al. Proekt konsensusa po diagnostike i vedeniu metabolicheskogo sindroma v RK. Razrabotan po rezul'tatam rezolutsii Respublikanskoj nauchno-prakticheskoy konferentsii "Metabolicheskij sindrom. Realii i perspektivy v kardiologii i endokrinologii" (Draft consensus on the diagnosis and management of metabolic syndrome in the Republic of Kazakhstan. A resolution on the results of the Republican scientific-practical conference «The metabolic syndrome. Realities and Perspectives in Cardiology and Endocrinology»), *Terapevticheskij vestnik*, 2008, Vol. 4, No 20. pp. 27-32.
19. Zimmet P., Alberti K.G.M.M., Kaufman F. et al. The metabolic syndrome in children and adolescents – an IDF consensus report, *Pediatric Diabetes*. 2007, Vol. 8, pp. 299-306.
20. Park Y., Zhu S., Palaniappan L. et al. The metabolic syndrome: Prevalence and associated risk factor findings in the us population from the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994, *Archives of Internal Medicine*, 2003, Vol. 163, No 4. pp. 427-436.
21. Hu G., Qiao Q., Tuomilehto J. et al. Plasma insulin and cardiovascular mortality in non-diabetic European men and women: a meta-analysis of data from eleven prospective studies, *Diabetologia*, 2004, Vol. 47, No 7. pp. 1245-1256.
22. Carr D.B., Utschneider K.M., Hull R.L. et al. Intra-abdominal fat is a major determinant of the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III criteria for the metabolic syndrome, *Diabetes*, 2004, Vol. 53, Vol. 9, No 8. pp. 2087-2094.
23. Saad M.F., Lillioja S., Nyomba B.L. et al. Racial differences in the relation between blood pressure and insulin resistance, *N Engl J Med.*, 1991, Vol. 324, No 11. pp. 733-739.
24. Anderson P.J., Critchley J.A., Chan J.C. et al. Factor analysis of the metabolic syndrome: obesity vs insulin resistance as the central abnormality, *Int J Obes Relat Metab Disord.*, 2001, Vol. 25, No 12. pp. 1782-1788.
25. Laakso M. Gene variants, insulin resistance, and dyslipidaemia, *Current Opinion in Lipidology*, 2004, Vol. 15, No 2, pp. 115-120.
26. Poulsen P., Levin K., Petersen I. et al. Heritability of insulin secretion, peripheral and hepatic insulin action, and intracellular glucose partitioning in young and old Danish twins, *Diabetes*, 2005, Vol. 54, No 1. pp. 275-283.
27. Koh K.K. Effects of statins on vascular wall: vasomotor function, inflammation, and plaque stability, *Cardiovasc Res.*, 2000, Vol. 47, No 4. pp. 648-657.
28. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report, *Circulation*, 2002, Vol. 106, No 25. pp. 3143-3421.
29. Jones P.H., Davidson M.H., Stein E.A. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR* Trial), *Am J Cardiol.*, 2003, Vol. 92, No 2. pp. 152-160.
30. Kim R.B. 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors (statins) and genetic variability (single nucleotide polymorphisms) in a hepatic drug uptake transporter: what's it all about? *Clin Pharmacol Ther.*, 2004, Vol. 75, No 5. pp. 381-385.
31. Kitamura S., Maeda K., Wang Y. et al. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin, *Drug Metab Dispos.*, 2008, Vol. 36, No 10. pp. 2014-2023.
32. Ho R.H., Kim R.B. Transporters and drug therapy: implications for drug disposition and disease, *Clin Pharmacol Ther.*, 2005, Vol. 78, No 3. pp. 260-277.
33. Pasanen M.K., Neuvonen P.J., Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1, *Pharmacogenomics*, 2008, Vol. 9, No 1. pp. 19-33.
34. Awan Z., Seidah N.G., MacFadyen J.G. et al. Rosuvastatin, proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 concentrations, and LDL cholesterol response: the JUPITER trial, *Clin Chem.*, 2012, Vol. 58, No 1. pp. 183-189.

-
35. Ference B.A., Yoo W., Alesh I. et al. Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease: a Mendelian randomization analysis, *J Am Coll Cardiol.*, 2012, Vol. 60, No 25. pp. 2631-2639.
 36. Barber M.J., Mangravite L.M., Hyde C.L. et al. Genome-wide association of lipid-lowering response to statins in combined study populations, *PLoS One*, 2010, Vol. 5, No 3. pp. e9763.
 37. Mangravite L.M., Thorn C.F., Krauss R.M. Clinical implications of pharmacogenomics of statin treatment, *Pharmacogenomics J.*, 2006, Vol. 6, No 6. pp. 360-374.
 38. Tomlinson B., Hu M., Lee V.W. et al. ABCG2 polymorphism is associated with the low-density lipoprotein cholesterol response to rosuvastatin, *Clin Pharmacol Ther.*, 2010, Vol. 87, No 5. pp. 558-562.
 39. Hu M., Lui S.S., Mak V.W. et al. Pharmacogenetic analysis of lipid responses to rosuvastatin in Chinese patients, *Pharmacogenet Genomics*, 2010, Vol. 20, No 10. pp. 634-637.
 40. Hubacek J.A., Adamkova V., Prusikova M. et al. Impact of apolipoprotein A5 variants on statin treatment efficacy, *Pharmacogenomics*, 2009, Vol. 10, No 6. pp. 945-950.
 41. Lee E., Ryan S., Birmingham B. et al. Rosuvastatin pharmacokinetics and pharmacogenetics in white and Asian subjects residing in the same environment, *Clin Pharmacol Ther.*, 2005, Vol. 78, No 4. pp. 330-341.