

Farmakogenetika léčby statiny – můžeme připravit pacientům „terapii na míru“?

Hubáček J. A.^{1,2,3}, Adámková V.¹, Hirschfeldová K.³, Češka R.³, Zlatohlávek L.³,
Štulc T.³, Hořínek A.³, Vrablík M.³

¹Institút klinické a experimentální medicíny, Praha

²Centrum výzkumu chorob srdce a cév, Praha

³III. interní klinika 1. LF UK a VFN, Praha

SOUHRN

Snížení vysokých hladin plazmatického cholesterolu a triglyceridů je velice důležité v prevenci a léčbě kardiovaskulárních onemocnění. U většiny jedinců je léčba změnou životního stylu (úpravou dietních zvyklostí a zvýšenou fyzickou aktivitou) nedostatečná a je nutné přistoupit k farmakologické terapii. Statiny, inhibitory enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym-A reduktázy, jsou dobře tolerovaným lékem první volby u pacientů s dyslipidemií. U různých pacientů s identickou terapií je ale prokázána velká variabilita účinku statinů a zdá se, že příčinou je především odlišná genetická predispozice každého jedince. Regulace odpovědi na hypolipidemickou léčbu je pod polygenní kontrolou. Analýza kombinací variant účastněných genů může pomoci detekovat existenci „hyper-“ a „hypo-“ responderů, tj. jedinců, kteří na léčbu reagují dobře (a je možno začít s nižší dávkou medikamentu), nebo špatně či vůbec (zde nebude statin lékem první volby), případně může napomoci identifikovat nemocné náchylné k nežádoucím vedlejším účinkům. Mezi geny s popsáním efektem na účinnost farmakologické léčby hyperlipidemií patří mimo jiné geny pro cytochromy, apolipoproteiny E a A1 a cholesterol 7- α hydroxylázu.

Klíčová slova: statiny, dyslipidémie, polymorfismus, farmakogenetika.

SUMMARY

**Hubáček J. A., Adámková V., Hirschfeldová K., Češka R., Zlatohlávek L., Štulc T., Hořínek A., Vrablík M.:
Pharmacogenetics of statin treatment – can it be tailored?**

Reduction of high plasma levels of cholesterol and triglycerides is one of the most important steps in the prevention and treatment of cardiovascular disease. In most cases, changes in lifestyle (improvement of diet, increased physical activity) are not sufficient and it is necessary to initiate pharmacological treatment. Statins, inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme-A reductase are well-tolerated drugs of choice in hyperlipidaemic patients. Nevertheless, the effect of statins substantially differs between individuals and it is clear that these differences are caused mostly by the genetic predisposition. The regulation of statin efficacy is definitely under polygenic control. Detailed analysis of gene-gene interaction could help to detect „hyper-“ and „hypo-“ responders – individuals, who respond well to the treatment (and therefore lower drug doses can be used), or those who respond poorly (then statin would not be the drug of first choice). Also patients susceptible to side effects can be identified. There are several studies showing that some genes (and their variants) (e.g. genes coding for cytochromes, apolipoproteins E and A1, and cholesterol 7- α hydroxylase) are important genetic determinants of statin treatment efficacy.

Key words: statins, dyslipidemia, polymorphism, pharmacogenetics.

Úvod

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou v průmyslových zemích nejčastější příčinou úmrtí (v České republice zodpovídají za více než 50 % úmrtí dospělých osob). Rizikové faktory KVO se dělí na neovlivnitelné (věk, pohlaví, genetická informace) a ovlivnitelné (dyslipidémie, kouření, nadváha, hypertenze). Mezi nejzávažnější z těch, které lze ovlivnit, patří vysoká hladina lipidů (cholesterolu – TC) a triglyceridů (TG) v krevní plazmě [1].

Hladiny krevních lipidů určují jak faktory genetické, tak vnější (fyzická aktivita a složení diety) a redukce příjmu živočišných tuků a cholesterolu je prvním nezbytným doporučením pro pacienty s dyslipidemií.

Tam, kde dietní intervence nepřinese žádoucí účinky, či kde jsou počáteční hodnoty lipidů příliš vysoké, je nutno nasadit farmakologickou léčbu. U těchto nemocných jsou lékem první volby blokátory (inhibitory) enzymu 3-hydroxy-3-methylglutaryl koenzym-A reduk-

tázy (HMG-CoA) – statiny. Jejich primárním účinkem je snížení jaterní syntézy cholesterolu. Pokles koncentrace cholesterolu v jaterních buňkách indukuje zvýšení počtu LDL receptorů na povrchu buněk a následně zvýšené vychytávání LDL-částic z plazmy. Statiny příznivě ovlivňují celé lipoproteinové spektrum (snižují např. i syntézu apolipoproteinu B) a kromě příznivého účinku na hladiny krevních lipidů, mají další vlastnosti, které se podílejí na snižování kardiovaskulárního rizika [2–5]. Řada intervenčních studií prokázala jejich účinnost v primární i v sekundární prevenci KVO.

U různých pacientů se stejnou terapií je prokázána vysoká variabilita účinku statinů (pokles LDL-C o 8–55 % a triglyceridů o 7–30 %, nárůst HDL-C o 0–10 %) [2, 3]. I rychlost nástupu účinku se významně liší. Individuálně je ale odpověď na léčbu hypolipidemiky v čase relativně stabilní a jistě je regulována geneticky [6, 7].

Současné intervenčně/asociační studie vycházejí z podrobné analýzy předem zvoleného „kandidátního“

genů (genů), u kterého se předpokládá příčinná souvislost s účinkem statinů.

Z publikovaných výsledků je jasné, že genetická determinace účinku hypolipidemické léčby je polygenní, tzn. že je ovlivněna běžnými variantami/polymorfismy řady různých, na sobě nezávislých genů. Varianty genů interagují nejen mezi sebou (gen–gen interakce), ale i s faktory vnějšího prostředí (hlavně s dietou – nutri-genetika a fyzickou aktivitou – actigenetika) [8].

Genetické varianty zasahují jak do farmakokinetiky (vliv na absorpci a transport léčiva, jeho metabolismus a eliminaci léku z organismu), tak do farmakodynamiky (je nutné vědět, které biochemické procesy jsou látkou ovlivněny). V prvním případě se jedná např. o geny pro ABC transportéry, enzymatické složky cytochromu P450, či transmembránové transportní systémy, ve druhém pak např. o varianty v genech pro HMG-CoA reduktázu, cholesterol 7- α hydroxylázu a apolipoproteiny E a A1.

Farmakogenetika v současné době

V současné době se výzkum v oblasti farmakogenetiky statinů pochopitelně koncentruje na zodpovězení dvou základních otázek. V první řadě se hledají jedinci, kteří na statiny nereagují dostatečně, a u těch tedy statiny nebudou lékem první volby (na toto téma je prozatím publikováno nejvíce studií), v druhé řadě se hledají genetické varianty zodpovědné za sice vzácné, ale přece existující nežádoucí účinky statinů (zejména svalové poškození – myopatie, rhabdomyolýza). Protokoly takových studií jsou ve své podstatě velice jednoduché.

V budoucnu se však jistě objeví i (mnohem složitější) potřeba detekovat další skupiny jedinců [9].

V první řadě – statiny jsou v primární prevenci léčeny desetitisíce lidí, ale řada z nich kardiovaskulární příhodu neprodělá. Je pravděpodobné, že část těchto pacientů by ale vaskulární příhodu nedostala ani v případě, že by statiny léčení nebyli. Z různých hledisek (zdravotního, sociálního i ekonomického) by bylo ideální, mít možnost detekovat právě tuto skupinu osob, u které by léčba nebyla nutná.

Další skupina nemocných je např. akutní koronární příhodou postižena, přestože statiny užívá. Určit osoby, které na léčbu neodpovídají (jsou k ní rezistentní), je velice komplikované. Detekci mimo jiné velice znesnadňuje časový faktor – nelze odhadnout, jaký časový posun v manifestaci vaskulární příhody terapie způsobila (zdali by k příhodě bez léčby nedošlo podstatně dříve) apod.

Teoreticky bychom potřebovali umět určit i osoby (jistě velmi vzácně se vyskytující, pokud vůbec existující), které přes léčbu prodělají akutní vaskulární příhodu a přitom bez terapie by ke vzniku příhody nedošlo. V současné době nemáme žádnou možnost tyto jedince detekovat a tyto úvahy jsou v rovině spekulací.

Genetické faktory ve farmakokinetice účinku statinů

CYP3A4 (katabolizuje lovastatin, simvastatin a atorvastatin) a CYP2C9 (katabolizuje fluvastatin)

jsou klíčové enzymy ovlivňující metabolismus statinů. AA homozygoti G-290>A varianty v CYP3A4 měli horší odpověď na léčbu statiny [10], podobně jako CYP2C9 záměna Ile359>Leu byla u heterozygotů spojena s poklesem efektivity odbourávání fluvastatinu na 40–75 %, a v homozygotním stavu dokonce na necelých 25 % v porovnání s Leu359Leu homozygoty [11].

ABCB-1 (alias MDR-1 – multidrug resistance-1 protein) je membránově asociovaný protein s významnou úlohou při navození lékové rezistence. Protein působí jako ATP dependentní pumpa pro řadu xenobiotik a jeho varianty C3435>T, G2677>A/T a C1236>T ovlivňují úspěšnost léčby simvastatinem [12].

Dalšími kandidátními geny farmakogenetiky léčby jsou především geny kódující membránové transportní systémy podílející se na absorpci, distribuci a vylučování léků (OATPs, OCT, PEPT, MCT, ...).

Genetické faktory ve farmakodynamice účinku statinů

Více genů bylo analyzováno ve vztahu k farmakodynamice účinku statinů. Sem patří geny kódující enzymy cholesterolového metabolismu, geny kódující apolipoproteiny (stavební kameny lipoproteinů) a geny pro buněčné receptory.

Nejrozsáhlejší publikovaná studie (1536 jedinců různého etnického původu léčených pravastatinem) se zabývala analýzou HMG-CoA reduktázy [13]. Méně četné alely dvou (v silné vazebné nerovnováze) intronových variant byly spojeny s výraznějším poklesem celkového (~ o 22 %) i LDL cholesterolu (~ o 20 %).

Přítomnost defektního LDL receptoru snižuje efektivitu statinové léčby [14]. Odlišné třídy mutací v LDL receptoru mohou mít na účinnost léčby různý vliv. Významný rozdíl v efektivitě účinku léčby atorvastatinem byl pozorován ve studii [15] porovnávající:

- a) pacienty s familiární hypercholesterolémií vyvolanou jednak mutacemi způsobujícími poruchu transportu LDL receptoru na plazmatickou membránu,
- b) pacienty s defektní recyklací LDL receptoru.

Cholesterol 7 α -hydroxyláza (CYP7A1) je klíčový enzym degradace cholesterolu na žlučové kyseliny a aktivita enzymu je ovlivněna A-204C variantou v promotoru. C-204C homozygoti mají nejlepší odpověď na dietní změny [16, 17]. U 337 hypercholesterolemických pacientů (202 mužů a 135 žen léčených 52 týdnů 10 mg atorvastatinu denně) byl popsán vliv interakcí mezi variantami v genu pro CYP7A1 a v genech pro APOE (e2, e3 a e4 alely) [18] a ABCG8 transportér (Asp19>His) [19] na efekt statinů.

Varianta A-204>C v genu pro CYP7A1 ovlivnila nezávisle snížení LDL-cholesterolu – ten poklesl u AA homozygotů o 39 %, u CA heterozygotů o 37 % a u CC homozygotů o 34 % ($p < 0,0001$ pro trend). Rozdíly byly patrnější u mužů než u žen.

U mužů byla nejvýhodnější kombinace genotypů A-204A a APOE3E3 (pokles LDL-cholesterolu o 41 %). Naopak relativně rezistentní byli jedinci s genotypy

C-204C a APOE2 nebo APOE4 (pokles pouze o 28 %). U žen nebyla tato interakce mezi geny pro *CYP7A1* a *APOE* pozorována.

Podobným způsobem (ale ne sex-specificky) interaguje *CYP7A1A-204C* varianta s *ABCG8 Asp19>His* polymorfismem. *ABCG8* transportér je exprimován ve střevní stěně a reguluje jak absorpci rostlinných sterolů, tak exkreci sterolů obecně. Přítomnost alespoň jedné alely His19 byla spojena s větším poklesem LDL-cholesterolu ($\Delta - 3,0$ %). Redukce je ještě markantnější za přítomnosti *CYP7A1 A-204A* genotypu ($\Delta - 4,5$ %). U ostatních genotypů je snížení minimální ($\Delta - 1,8$ % pro A-204C heterozygoty a $\Delta - 0,2$ % pro C-204C homozygoty).

Apolipoprotein E (*APOE*) a jeho tři varianty (E2, E3 a E4): polymorfismus je patrně nejčastěji sledovaným genem ve vztahu jak k hladinám cholesterolu *per se* [20], tak k efektu statinů na snížení cholesterolu [21]. Z dostupných studií [revidováno 21] je patrné, že k největšímu poklesu hladin plazmatického cholesterolu dochází u nositelů alely E4 a k nejmenšímu poklesu pak u nositelů alely E2. Nicméně, přibližně polovina studií analyzujících tento gen nenalezla žádné významné rozdíly. Zdá se, že tento gen hraje důležitější roli v populacích s obecně vysokou hladinou plazmatického cholesterolu a v populacích s vysokou dietní spotřebou nasycených tuků a cholesterolu.

APOA1 je hlavní součástí HDL částic. V promotoru genu je popsána funkční varianta G-75>A. U pacientů s GG genotypem byl pozorován vzestup HDL cholesterolu po podání statinů o 5 %, zatímco u AA homozygotů se HDL cholesterol nezměnil [22].

V jednotlivých studiích byly dále sledovány např. varianty v genech pro hepatickou lipázu, *CETP* (cholesteryl ester transfer protein), *SREBP* (sterol regulatory element-binding factor), *SCAP* (SREBP cleavage-activating protein).

Rizika spojená s terapií statiny a genetika

Jak ukázala rozsáhlá metaanalýza 35 studií s téměř 80 000 pacienty, patří statiny mezi léky s velmi nízkým rizikem nežádoucích účinků [23]. Nejčastějším nežádoucím účinkem bývá svalová bolest (myalgie), a slabost při normálních nebo mírně zvýšených hladinách CK, které mizí po přerušení léčby. Závažnější komplikací jsou myopatie a nejzávažnější – naštěstí velmi vzácnou – komplikací léčby statiny je rhabdomyolýza, jejíž frekvence výskytu je odhadována na maximálně 0,5 % léčených. Zejména u osob s disponujícími faktory pro myotoxicitu (přidružená onemocnění, nutnost konkomitantní medikace atd.) by screening náchylnosti k nežádoucím reakcím byl cennou pomůckou při rozhodování o vedení terapie. Znalost genetických předpokladů k nežádoucím účinkům léčby statiny v budoucnosti napomůže k větší individualizaci léčby a lze předpokládat, že také k dalšímu snížení výskytu (už tak vzácných) komplikací terapie hypolipidemiky.

Příkladem budiž studie Fiegenbauma et al. sledující 116 pacientů s hypercholesterolémií léčených simvastatinem po dobu 6 měsíců [12]. Studie sledo-

vala tři polymorfismy v genu pro *ABCB1* (C3435>T, G2677>A/T a C1236>T) a odhalila významně nižší frekvenci méně četných alel sledovaných polymorfních lokusů ve skupině pacientů, u nichž musela být léčba předčasně ukončena z důvodu nežádoucích účinků, oproti skupině pacientů, kteří absolvovali celou léčbu.

Zajímavé výsledky přinesla analýza genotypu u pacientů se statiny indukovanou myopatií, kteří byli zařazeni do studií SEARCH a HPS [24]. V obou studiích byl použit simvastatin, v první studii v dávkách 20 a 80 mg, ve druhé v dávce 40 mg. V obou souborech bylo identifikováno 132 pacientů se statiny indukovanou myopatií (z celkového počtu účastníků obou klinických hodnocení téměř 33 000). Srovnáním výsledků celogenomové analýzy mezi pacienty s myopatií a kontrolami bez svalových symptomů byla indentifikována oblast genu *SLCO1B1* kódujícího organický anionický transportní polypeptid OATP1B1. Tento protein zprostředkovává rozpoznávání a absorpci různých léčiv (včetně statinů) hepatocytem a jeho polymorfismus (rs4149056) ovlivňuje rychlost clearance statinů z cirkulace. Nositelé méně běžné alely C mají vyšší plazmatické koncentrace statinů (při užívání stejných dávek) ve srovnání s TT homozygoty. Při hodnocení vlivu polymorfismu rs4149056 na riziko statiny indukované myopatie bylo zjištěno 4,5násobné zvýšení rizika myopatie u CT heterozygotů, a dokonce šestnáctinásobné u CC homozygotů (obr. 1), ve srovnání s TT homozygoty běžně se vyskytujícími v populaci. Vyšetření polymorfismu genu *SLCO1B1* by mohlo být užitečnou klinickou pomůckou při rozhodování o bezpečnosti (a dávce) statinu, zejména u rizikových nemocných (např. pacienti léčení amiodaronem nebo jinými léčivy zvyšujícími pravděpodobnost svalového poškození).

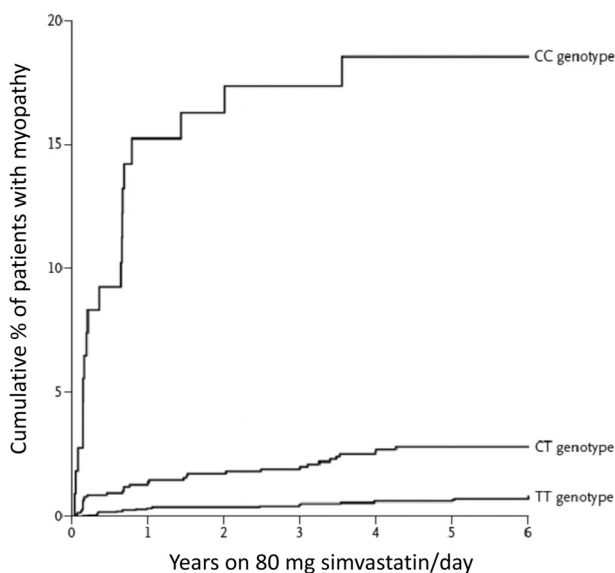


Fig. 1. Statin induced myopathies in commulative percents according the *SLCO1B1* polymorphism (SEARCH study [24])

Genetická podstata statiny indukované myopatie byla zkoumána řadou výzkumníků (často na podstatně menších souborech), ale žádná ze studií neprokázala statisticky významnou asociaci svalových symptomů se sledovanými polymorfismy kandidátních genů. Z tohoto hlediska se polymorfismus SLCO1B1 zatím jeví jako jeden z nejslibnějších genetických markerů rizika svalových nežádoucích účinků statinů.

Výsledky v ČR

V České republice momentálně probíhá rozsáhlejší farmakogenetická studie účinnosti statinů. Prozatím bylo analyzováno čtrnáct variant v osmi genech (podrobnosti tab. 1) u téměř 400 jedinců léčených statiny a u 470 normolipidemických kontrol. První analýzy ukázaly na důležitost variant genů pro apolipoprotein E a apolipoprotein A5. Nositelé alel APOE4 (připravováno k publikaci) a APOA5 C-1131 [25] reagovali na léčbu statiny hůře než ostatní jedinci.

Table 1. Statin pharmacogenetics – candidate genes and variants analysed in Czech patients

Gene	Variant	Preliminary effect
ABCG5	Asp19>His	Yes, His carriers more resistant
Apolipoprotein A5	T-1131>C	Yes, C carriers more resistant
	Ser19>Trp	No
	Val153>Met	No
Apolipoprotein E	E2, E3 a E4	Yes, E4 carriers more resistant
Apolipoprotein A1	G-75>A	No
	C83>T	No
CYP7A1	A-204>C	No
Hepatic lipase	C-514>T	No
P4503A4	G-290>A	No
ABCB1	C1236>T	Borderline
	G2677>T	No
	C3435>T	Borderline

Závěr

Výsledky farmakogenetických studií se statiny (vyjma, ale i zde s určitými výhradami, variant v genu pro apolipoprotein E) nebyly opakovaně potvrzeny více nezávislými pozorováními a dosud nebyly publikovány komplexní analýzy kombinující sledování více genotypů/alel různých genů.

Obtížná reprodukovatelnost dosud publikovaných studií má několik zřejmých důvodů. V první řadě je jím nízký počet analyzovaných jedinců (v některých případech bylo analyzováno pouze okolo 50 jedinců). Výběr pacientů (např. pacienti s FH, „běžná“ hypercholesterolemická populace,...) a odlišné interakce gen-prostředí (kuřák/nekuřák, současná dietní intervence...) hrají bezpochyby důležitou roli, stejně jako ji může hrát etnický původ sledovaných jedinců/pacientů.

Je možné, že genetická determinace účinku statinů na snížení LDL cholesterolu je v některých případech sex-specifická podobně, jako jsou mezi muži a ženami patrné rozdíly ve snížení cholesterolu v odpovědi na dietní změny [26].

Na základě dosud publikovaných výsledků (např. další český přehled [27]) je zřejmé, že odlišná „genetická výbava“ každého jedince hraje důležitou roli i v ovlivnění účinku farmakologické léčby dyslipidemií. I když jsou detekovatelné vlivy jednotlivých variant, především komplexní analýza kombinací více genů může ukázat na podstatnější rozdíly – na existenci tzv. „hyper-“ a „hypo-“ responderů, tj. jedinců, kteří na léčbu budou reagovat dobře (a bude u nich tedy možno začít s nižší dávkou medikamentu), nebo naopak špatně (u nich pak nebude statin lékem první volby), či dokonce pomoci detekovat jedince ohrožené nežádoucími vedlejšími účinky.

Genetická analýza vhodných variant povede k individualizaci léčby statiny, která bude pro pacienta šetrnější, účinnější a v neposlední řadě i ekonomičtější.

Literatura

- Cífková, R.** Prevence ischemické choroby srdeční v dospělém věku. *Kapitoly z kardiologie*, 2002, 2, p. 122–139.
- Sever, P. S., Dahlof, B., Poulter, N. R. et al.** Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, roč. 361 (9364), s. 1149–1158.
- Shepherd, J., Blauw, G. J., Murphy, M. B. et al.** Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002, roč. 360 (9346), s. 1623–1630.
- Adámková, V.** Farmakologická léčba hyperlipoproteinemií. *Practicus*, 2004, roč. 3 (6), s. 189–192.
- Adámková, V.** Nejnovější trendy léčby závažné dyslipidemie v praxi. *Practicus*, 2007, roč. 6 (1), s. 28–32.
- Siest, G., Ferrari, L., Accaoui, M. J. et al.** Pharmacogenomics of drugs affecting the cardiovascular system. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003, roč. 41 (4), s. 590–599.
- Takane, H., Miyata, M., Burioka, N. et al.** Pharmacogenetic determinants of variability in lipid-lowering response to pravastatin therapy. *J. Hum. Genet.*, 2006, roč. 51 (9), s. 822–826.
- Talmud, P. J.** Gene-environment interaction and its impact on coronary heart disease risk. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*, 2007, roč. 17 (2), s. 148–152.
- Boissel, J. P., Guezzfier, F., Cucherat, M., Bricca, G.** Pharmacogenetics and responders to a therapy: theoretical background and practical problems. *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2003, roč. 41 (4), s. 564–572.
- Kajinami, K., Brousseau, M. E., Ordovas, J. M. et al.** CYP3A4 genotypes and plasma lipoprotein levels before and after treatment with atorvastatin in primary hypercholesterolemia. *Am. J. Cardiol.*, 2004, roč. 93 (1), s. 104–107.
- Kirchheiner, J., Brockmoller, J.** Clinical consequences of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2005, roč. 77 (1), s. 1–16.
- Fiegenbaum, M., Silveira, F. R., Van der Sand, C. R. et al.** Determinants of variable response to simvastatin treatment: the role of common variants of SCAP, SREBF-1a and SREBF-2 genes. *Pharmacogenomics J.*, 2005, roč. 5 (6), s. 359–364.

13. **Chasman, D. I., Posada, D., Subrahmanzan, L. et al.** Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA*, 2004, roč. 291 (23), s. 2821–2827.
 14. **Heath, K. E., Gudnason, V., Humphries, S. E. et al.** The type of mutation in the low density lipoprotein receptor gene influences the cholesterol-lowering response of the HMG-CoA reductase inhibitor simvastatin in patients with heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis*, 1999, roč. 143 (1), s. 41–54.
 15. **Miltiados, G., Xenophontos, S., Bairaktari, E. et al.** Genetic and environmental factors affecting the response to statin therapy in patients with molecularly defined familial hypercholesterolaemia. *Pharmacogenet. Genomics*, 2005, roč. 15 (4), s. 219–225.
 16. **Hubáček, J. A., Piřha, J., Škodová, Z. et al.** Polymorphisms in CYP-7A1, not APOE, influence the change in plasma lipids in response to population dietary change in an 8-year follow-up; results from the Czech MONICA study. *Clin. Biochem.*, 2003, roč. 36 (4), s. 263–267.
 17. **Hubáček, J. A., Bobková, D.** Role of cholesterol 7 alpha-hydroxylase (CYP7A1) in nutrigenetics and pharmacogenetics of cholesterol lowering. *Mol. Diagn. Ther.*, 2006, roč. 10 (2), s. 93–100.
 18. **Kajinami, K., Brousseau, M. E., Ordovas, J. M. et al.** Interaction between common genetic polymorphisms in ABCG5/G8 and CYP7A1 on LDL cholesterol lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis*, 2004, roč. 175 (2), s. 287–293.
 19. **Kajinami, K., Brousseau, M. E., Ordovas, J. M. et al.** A promoter polymorphism in cholesterol 7alpha-hydroxylase interacts with apolipoprotein E genotype in the LDL-lowering response to atorvastatin. *Atherosclerosis*, 2005; roč. 180 (2), s. 407–415.
 20. **Hubáček, J. A., Poledne, R.** Apolipoprotein E a jeho role v lipidovém metabolismu, kardiovaskulárních onemocněních a Alzheimerově chorobě. *Prakt. Lék.*, 1998, roč. 78 (4), s. 162–165.
 21. **Ordovas, J. M., Mooser, V.** The APOE locus and the pharmacogenetics of lipid response. *Curr. Opin. Lipidol.*, 2002, roč. 13 (2), s. 113–117.
 22. **Lahoz, C., Pena, R., Mostaza, J. M. et al.** Apo A-I promoter polymorphism influences basal HDL-cholesterol and its response to pravastatin therapy. *Atherosclerosis*, 2003, roč. 168 (2), s. 289–295.
 23. **Kashani, A., Phillips, C. O., Foody, J. M., et al.** Risks associated with statin therapy. *Circulation*, 2006, roč. 114 (25), s. 2788–2797.
 24. SEARCH Collaborative Group, **Link, E., Parish, S., Armitage, J. et al.** SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N. Engl. J. Med.*, 2008, roč. 359 (8), s. 789–99.
 25. **Hubacek, J. A., Adamkova, V., Prusikova, M. et al.** Impact of apolipoprotein A5 variants on statin treatment efficacy. *Pharmacogenetics*, 2009, roč. 10 (6), s. 945–950.
 26. **Weggemans, R. M., Zock, P. L., Urgent, R. et al.** Differences between men and women in the response of serum cholesterol to dietary changes. *Eur. J. Clin. Invest.*, 1999, roč. 29 (10), s. 827–834.
 27. **Hubacek, J. A., Adámková, V., Zídková, K. et al.** Farmakogenetika léčby statiny *Vnitř. Lék.*, 2008, roč. 54 (1), s. 62–67.
- Poděkování: Článek vznikl na základě prezentace na Symposiu klinické biochemie FONS v roce 2008.
- Tato práce byla podpořena projektem IGA ČR MZ č. NR/9411-3.
- Do redakce došlo 28. 5. 2009.
- Adresa pro korespondenci:
Ing. Jaroslav A. Hubáček, CSc.
IKEM-PEM-LMG
Vítěňská 1958/9
140 21 Praha 4
e-mail: jaroslav.hubacek@medicon.cz