

تأثير التعدد الشكلي مفرد النيكليوتيد لجين *SLCO1B1* في الاعتلال العضلي المُحرّض بالأتورفاستاتين
لدى جمهرة من السوريين

The Impact of *SLCO1B1* Single Nucleotide Polymorphism on Atorvastatin-
Induced Myopathy

ثرىا نجم العريان¹ ولمى علي يوسف^{1,2*}

Thurya Najm Alaryan¹ and Lama Ali Youssef^{1,2*}

¹ قسم الصيدلانيات والتكنولوجيا الصيدلانية، كلية الصيدلة، جامعة دمشق، سورية

² الهيئة العامة للثقافة الحيوية، دمشق، سورية

¹ Department of Pharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmacy, Damascus University, Syria

² National Commission for Biotechnology, Damascus, Syria

المخلص Abstract:

خلفية البحث وهدفه: تُعدّ الستاتينات (مثبطات أنزيم (HMG-Co A reductase) "المعيار الذهبي" لتدبير فرط الكوليستيرول في الدم. وعلى الرغم من تحملها الجيد لدى معظم المرضى، يحيط بالستاتينات مخاوف بشأن مأمونيّتها نظراً للاعتلالات العضلية التي قد تحدثها، مما يؤدي لضعف المطاوعة وإيقاف العلاج. يُنسب الاعتلال العضلي المُحدث بالستاتين (SAM) إلى جملة من العوامل البيئية والجينية، ومنها التعدد الشكلي مفرد النيكليوتيد T521C في جين *SLCO1B1*. هدفت هذه الدراسة إلى تحري ارتباط أليل الخطورة "C" في جين *SLCO1B1* بـ SAM لدى جمهرة من المرضى السوريين المتداوين بالأتورفاستاتين.

تصميم الدراسة والطرائق: تضمنت هذه الدراسة الرصدية من نمط حالات-شواهد 67 مريضاً معالجين بالأتورفاستاتين؛ توزّعوا بين 26 مريضاً ممن عانوا SAM، مع أو دون ارتفاع في إنزيم كرياتين كيناز (CK) المصلي، و41 شاهداً لم يُعان SAM. نُمِط مرضى المجموعتين جينياً بطريقة السلسلة لمنتجات التضخيم النوعية لتفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR) لمنطقة التعدد الشكلي المدروس في جين *SLCO1B1*، حُسبت تواترات الألائل والأنماط الجينية وقورنت بين المجموعتين وحُللت البيانات إحصائياً باستخدام برمجية SPSS (إصدار 26).

النتائج: بلغ تواتر أليل الخطورة "C" نسبة قدرها 21.2% و8.5% في الحالات والشواهد، على الترتيب، وبفارقٍ معنٍ به إحصائياً ($p=0.032$). كانت غالبية مرضى الدراسة من النمط الجيني الشائع TT (65.4% مقابل 82.9%، $p=0.19$) متبوعاً بالنمط الجيني متخالف الزيجوت TC (26.9% مقابل 17.1%، $p=0.55$) في مجموعتي الحالات والشواهد، على الترتيب. اقتصر النمط الجيني متماثل الزيجوت CC على مريض SAM وبنسبة تواتر بلغت 7.7% ($p=0.026$). تحقّق توزّع الأنماط الجينية توازن Hardy Weinberg في كلتا مجموعتي الحالات والشواهد ($p=0.189$ و $p=0.513$ ، على الترتيب). انتفت علاقة الارتباط بين SAM وأيّ من العوامل اللاجينية (مثل العمر والجنس وBMI والتدخين وجعرة الأتورفاستاتين).

الاستنتاجات: برهنت نتائج دراستنا الحالية تواتراً مرتفعاً نسبياً لأليل الخطورة C في جين *SLCO1B1* لدى مرضى سوريين عانوا SAM بالمقارنة مع الشواهد، ودعمت انخراط النمط الجيني CC في زيادة الاستعداد للاعتلال العضلي المُحرَض بالأتورفاستاتين مع انتفاء دور العوامل اللاجينية المدروسة.

Background and Aim: Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) are the "gold standard" for the management of hypercholesterolemia. Although well tolerated by most patients, concerns have been raised regarding statins' safety due to statin associated myopathy (SAM), leading to poor compliance and drug discontinuation. SAM is attributed to environmental and genetic factors, including the T521C single nucleotide polymorphism (SNP) in *SLCO1B1*. This study aimed to investigating the association between the *SLCO1B1* "C" risk allele with SAM in a cohort of Syrian patients on atorvastatin.

Study Design and Methods: This case-control observational study encompassed 67 patients receiving atorvastatin, 26 patients who experienced SAM, with/without elevated serum creatine kinase (CK), and 41 SAM-free controls. Patients in both groups were genotyped via sequencing of specific polymerase chain reaction (PCR) amplicons containing the *SLCO1B1* SNP. Frequencies of alleles and genotypes were calculated and data were analyzed using SPSS (version 26).

Results: The frequency of the *SLCO1B1* "C" risk allele was 21.2% and 8.5% in the cases and controls, respectively, and with a statistically significant difference ($p=0.032$). The majority of patients were wild type (TT) (65.4% versus 82.9%, $p=0.19$) followed by the heterozygous (TC) (26.9% versus 17.1%, $p=0.55$), in cases and controls, respectively. The CC homozygote genotype was limited to only two SAM cases (7.7%) ($p=0.026$). Genotypes were in accordance with Hardy Weinberg equilibrium in both cases and controls ($p=0.189$ and $p=0.513$, respectively). No associations were found between SAM and any of non-genetic factors (age, sex, BMI, smoking, and atorvastatin dose).

Conclusions: This current study proves high frequency of the *SLCO1B1* "C" risk allele in Syrian patients who experienced SAM compared to controls, and supports an involvement of the CC genotype, but not the non-genetic factors, in increasing the susceptibility to SAM.

الكلمات المفتاح :Key words

SLCO1B1، أتورفاستاتين، تعدّد شكلي مفرد النيكليوتيد (SNP)، اعتلال عضلي محدث بالاستاتين، سوريون

SLCO1B1, atorvastatin, single nucleotide polymorphism (SNP), statin associated myopathy, Syrians

المقدمة Introduction

على الترتيب في قائمة الأدوية الأكثر وصفاً لعام 2022 في الولايات المتحدة الأمريكية والعالم^{3,2}، تمثل الستاتينات مضاهيات مشابهة بنيوياً ومثبطات تنافسية لإنزيم HMG CoA Reductase، مما يُعيق اصطناع الميفالونات، وهي الخطوة المفصلية في عملية الاصطناع الحيوي للكوليسترول ضمن الكبد، وتعدّ الستاتينات المعيار الذهبي لخفض البروتين الشحمي منخفض الكثافة (LDL) Low Density Lipoprotein وبمعدل يتراوح بين 55% إلى 60% بالجرعات القصوى، وذلك بآلية تقضي لزيادة عدد المستقبلات عالية الألفة لـ LDL، تمهيداً

تتصدّر مثبطات إنزيم هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كو إنزيم A ريدوكتاز Hydroxy Methyl Glutaryl Coenzyme A (الستاتينات) الخيارات الدوائية المعتمدة لتدبير فرط كوليسترول الدم hypercholesterolemia، والوقاية الأولية والثانوية من الحوادث القلبية الوعائية¹، حيث حاز كلٌّ من أتورفاستاتين Atorvastatin وسيمفاستاتين Simvastatin وروزوفاستاتين Rosuvastatin وبرافاستاتين Pravastatin المراتب الأولى والثالثة عشرة والسابعة عشرة والرابعة والثلاثين،

الحرائك الدوائية للمستاتينات. يأتي في طليعة هذه العوامل جين Solute Carrier Organic Anion Transporter member 1B1 (SLCO1B1) والتي تُرمز للبروتين الناقل لأيونات العضوية الذابة Organic Anion Transporter من النمط 1B1 (OATP1B1)¹³، حيث تدخل الستاتينات الخلايا الكبدية بتواسط بروتين OATP1B1، وهي خطوة مفصلية لنفاذيتها إلى موقع تأثيرها، وكذلك إنزيمات استقلابها. تتوضع جين *SLCO1B1* في الذراع القصير للصبغي الثاني عشر وتتضمن 14 إكسوناً مرمزاً لـ 691 حمضاً أمينياً¹⁶، وتخضع هذه الجين لتعدّات شكلية عديدة لعل أبرزها التعدّد الشكلي مفرد النيكليوتيد Single Nucleotide Polymorphism (SNP) في الموقع 521 في الإكسون السادس، والذي يؤدي إلى استبدال الأساس النيكليوتيدي السيتوزين بالتايمين استبدالاً غير مرادف nonsynonymous ينجم عنه توضع الحمض الأميني الألانين بدلاً عن الغالين في الموقع 174 من البروتين الناتج وبالتالي نقص التعبير عنه على سطح الخلية، مما يؤدي إلى ارتفاع التراكيز المصلية للمستاتينات وازدياد احتمال حدوث التأثيرات الضارة وعلى رأسها الاعتلال العضلي.^{12, 14, 17, 18, 19}

يتباين تأثير *SLCO1B1* c.521C>T في زيادة التراكيز المصلية للمستاتينات، حيث ينجم عنه تبدلات ملحوظة في الحرائك الدوائية لكل من البرافاستاتين والروزوفاستاتين والبيتافاستاتين وحمض السيمفاساتين، دون تأثير يُذكر على الشكل اللاكتوني له لكونه أكثر ألفة للدم وغير متأين في pH البلازما على النقيض من حمض السيمفاساتين الذي لا يمكنه عبور الأغشية الخلوية للخلايا الكبدية بآلية الانتشار اللا فاعل passive diffusion نظراً لتأينه. والأمر ذاته بالنسبة للمستاتينات ذات الألفة العالية للماء، مما يتسبب بنقص توافرها في موقع التأثير داخل الخلوي وما يترتب على ذلك من انخفاض في الفعالية العلاجية، إضافةً إلى ازدياد التراكيز المصلية وزيادة احتمال حدوث التأثيرات الضارة، مما يعني انزاحاً في توازن الفوائد والمخاطر للمعالجة.¹⁸ تتباين استجابة المرضى للمستاتينات مقدرةً بانخفاض مستويات الـ LDL، والمدة الزمنية اللازمة للوصول لأفضل استجابة، كما تتباين أهبة المرضى لحدوث الاعتلال العضلي المترافق مع التدوي بالمستاتينات، ويعزى ذلك إلى التبدلات الجينية المؤثرة في الحرائك والديناميكية الدوائية بين

لقبته من الدوران وإدخاله إلى الخلايا الكبدية.^{4,5,6} كما تمتلك الستاتينات فعاليات مستقلة عن خفض الـ LDL، وذلك عبر تثبيطها لكل من تشكّل العصاد وهجرة الخلايا العضلية الملس⁶، وتتخرط في عملية كبح الوسائط الالتهابية^{6,7}، وتحفّز اصطناع أكسيد النترريك ضمن بطانة الأوعية الدموية^{8,6}.

تتمتع الستاتينات بهامش مأمونية safety واسع لدى غالبية المرضى، غير أنها قد تسبب تأثيرات عضلية وكبدية ضارة adverse effects. تمثل التأثيرات العضلية الضارة على وجه التحديد مشكلة صحية تتسبب بانخفاض مطاوعة المرضى للعلاج طويل الأمد وفشل في تحقيق المحصلات العلاجية، مما يؤثر سلباً في نوعية حياة المريض من حيث النشاط الفيزيائي والقوة العضلية وقيامه بالنشاطات اليومية⁹. وتشمل أعراض الاعتلال العضلي المُحرّض بالستاتينات Statin Associated Myopathy (SAM) كلاً من التعب والألم والتكرّز في العضلات والضعف العضلي، وتميل هذه الأعراض لتكون مُعمّمة وتتفاقم لدى بذل أي مجهود. تتراوح فترة ظهور هذه الأعراض بين أسبوع وثلاث سنوات وغالباً ما تكون في مواقع متناظرة من الجسم¹⁰. تتباين التظاهرات السريرية المعبرة عن خطورة الاعتلال العضلي بشدة، وهذا ما تبيّنه التوصيفات السريرية، حيث تتراوح بين تكرّز عضلي مؤلم وتصلّب في العضلات وهو ما يشار إليه بالألم العضلي Myalgia وصولاً إلى حالة انحلال الربيدات في العضلات المُخططة Rhabdomyolysis المهذّة للحياة⁹، يُنسب الاعتلال العضلي المُحرّض بالستاتينات إلى جملة من العوامل البيئية والسريرية الداخلية مثل التقدّم بالعمر وانخفاض منسوب كتلة الجسم Body Mass Index (BMI)، كما تُعدّ النساء أكثر عرضة للإصابة من الرجال. وتؤدي الأمراض الاستقلابية دوراً في تفاقم الاستعداد لحدوث التأثيرات العضلية الضارة المُرافقة للتدوي بالستاتينات،^{11-13, 14} وتشمل العوامل الخارجية كلاً من: التدوي بالجرعات العالية من الستاتينات، وعلى الأخص الستاتينات ذات الألفة الأكبر للدم مثل سيمفاساتين وأتورفاستاتين ولوفاستاتين لقابلية نفاذيتها الأكبر عبر الأغشية الخلوية إلى النسيج المختلفة، إضافة إلى تناول المفرط للكحول¹¹⁻¹³. كما تبيّن أنّ المعالجة المتزامنة بالستاتينات مع بعض الأدوية قد تؤدي إلى زيادة المستويات المصلية للستاتينات وزيادة الاستعداد لحدوث الاعتلال العضلي.¹⁵ فضلاً عن تأثير العوامل الجينية في

T521>C لدى مجموعة من المرضى السوريين المتداوين بالأتورفاستاتين ممن عانوا اعتلالاً عضلياً مرافقاً، ومقارنة الانتشار مع مجموعة شاهدة لأفراد لم يعانون أي أعراض عضلية مرافقة للمعالجة، إضافةً إلى تحري العوامل اللاجينية والتداخلات الدوائية المؤثرة في الإصابة بالاعتلال العضلي المرافق للستاتينات ومقارنتها بين المجموعتين.

المواد والطرائق Materials and Methods

الاعتيان والعمل المخبري

صُمِّمَت دراستنا لتكون استرجاعية من نمط حالات - شواهد Retrospective Case-Control Study حيث شملت مجموعة الحالات Case group المرضى الذين عانوا اعتلالاً عضلياً مرافقاً للتداوي بالأتورفاستاتين في أي مرحلة كانوا، في حين شملت مجموعة الشواهد Control group المرضى المتداوين بالأتورفاستاتين ممن لم يعانون أي تأثيرات عضلية ضارة.

حظيت هذه الدراسة بموافقة لجنة أخلاقيات البحث العلمي في جامعة دمشق رقم 433/ بتاريخ 2020/2/3. وأجريت بشقها السريري في مستشفى الأسد الجامعي وعدد من العيادات الخاصة، حيث تمت مراجعة سجلات المرضى الطبية لتقييم أهليتهم للمشاركة وتحقيقهم لمعايير التضمين في أحد مجموعتي الدراسة ثم التواصل معهم لضمان موافقتهم على المشاركة والاعتيان. في حين أنجز الشق المخبري في مخابر التقانات الحيوية الصيدلانية والمناعية في الهيئة العامة للتقانة الحيوية. بُرِلَت عينة دم محيطي يتراوح حجمها بين (1-3 مل) من مرضى الدراسة إلى أنابيب حاوية على مضاد تخثر EDTA (Ethelyn Diamine Tetra Acetic Acid)، وحُفِظَت في المُجمِّدة بدرجة حرارة (-20°C) لحين استخلاص الحمض الريبي النووي منقوص الأوكسجين الجينومي Genomic Deoxy Ribonucleic Acid (gDNA)، تم استخلاص الدنا الجينومي gDNA باستخدام عتيدة - Blood DNA Preparation Solution Kit من شركة Jena Bioscience الألمانية بعد إذابة العينات المُجمِّدة وفق تعليمات الشركة المُصنِّعة، ثم قيسَت تراكيز ونقاوة الدنا باستخدام جهاز NanoDrop من شركة MaestroGen التايوانية، في حين اقْتُبِسَت المُرْسِسات

الأفراد. حيث ينجم عن وجود نسختين من الأليل C ازدياداً في خطورة حدوث الاعتلال العضلي المُحرَّض بالستاتينات بمقدار 16.9 ضعف^{20,19}، لذلك يُوصى بخفض جرعة الستاتينات لدى الأفراد الحاملين لنسخة واحدة من أليل الخطورة C، وتخفيضها بشكل أكبر في حالة الأفراد الحاملين لنسختين من الأليل C، كما يمكن استبدال الستاتين المستعمل بالفلوفاستاتين الذي لم يظهر ازدياداً في التراكيز المصلية له لدى الأفراد الحاملين لأليل الخطورة C.²¹ تتجلى أهمية تنميط جين *SLCO1B1* في مساهمته بشخصنة المعالجة بالستاتينات بحيث يمكن تحديد الأفراد ذوي الاختطار الأعلى لتطور اعتلال عضلي. تجدر الإشارة إلى تباين *SLCO1B1* c.521C>T باختلاف العرق، حيث يبلغ أقصى انتشار ونسبة تصل إلى 8% - 20% لدى المنحدرين من أصل أوروبي، و 1%-2% لدى الأمريكيين من أصل إفريقي، و 9%-16% لدى الآسيويين.²² ولذلك فقد أصدرت العديد من الهيئات المختصة في علم الجينات الدوائي مثل التحالف التنفيذي لعلم الجينات الدوائي السريري Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC)، توصيات بالاختبارات الهادفة إلى شخصنة التداوي بالستاتينات اعتماداً على تحري وجود التعددات الشكلية المؤثرة في الفعالية العلاجية أو المؤهبة لحدوث التأثيرات الضارة، حيث شملت هذه التوصيات تحري التعدد الشكلي c.521T>C لجين *SLCO1B1* وربط النمط الجيني بالنمط الظاهري لدى المرضى المتداوين بكل من الأتورفاستاتين والفلوفاستاتين والبيتافاستاتين والبرافاستاتين إضافةً إلى السيمفاستاتين وذلك وفقاً لآخر التحديثات الصادرة في شباط عام 2022²³، موضحة إمكانية وصف الجرعة المُفضلة من الستاتينات وفق حالة المريض لدى الأفراد الذين يمتلكون نمطاً ظاهرياً طبيعياً أو نمطاً ظاهرياً فائق الفعالية، في حين تنوعت التوصيات باختلاف الستاتين الموصوف لدى الأفراد الذين يمتلكون فعالية منقوصة أو ضعيفة.^{26,25,24,23} نظراً لأهمية T521>C *SLCO1B1* وعلاقته بالاستعداد لحدوث الاعتلال العضلي المُحرَّض بالستاتينات فقد دُرِسَ تواتره لدى جمهرات سكانية مختلفة ومن ضمنها شعوب البلدان العربية، إلا أنه لم تُجر أي دراسة بحدود علمنا لاستقصاء تواتر انتشاره لدى السوريين لتقييم علاقته بالاعتلال العضلي المترافق مع التداوي بالأتورفاستاتين. ولذلك، فقد هدَفَت دراستنا إلى تحري تواتر انتشار التعدد الشكلي

(Euroclone، إيطاليا) للتحقق من وجود عصابة وحيدة وفق الطول المتوقع للمنتج، نُقِيت المنتجات إنزيمياً ثم سُلِسِلَت العينات من قبل شركة Macrogen® في كوريا الجنوبية باستخدام تقنية الرحلان الكهربائي الشعري Capillary (CES) Electrophoresis Sequencing باستخدام جهاز ABI 3730XL sequencer وعتيدة السلسلة ABI BigDye™ Terminator Cycle Sequencing Kit. قمنا بقراءة النتائج باستخدام برمجية Geneious للتأكد من تطابق التسلسل الناتج لتسلسل الجين المستهدفة، ولتحديد النمط الجيني لكل عينة.

التحليل الإحصائي

تم تحليل البيانات إحصائياً باستعمال برنامج الحزمة الإحصائية للعلوم الاجتماعية SPSS بإصدارها 26، تم التحقق أن الأنماط الجينية المدروسة محققة لمعادلة هاردي واينبيرغ Hardy Weinberg Equilibrium (HWE) واعتُمد اختبار كاي مربع للمقارنة بين تواتر النمط الجيني المُستعرَف وتواتر النمط الجيني المتوقع. دُرِسَت العلاقة بين النمط الجيني والعوامل اللاجينية مع حدوث الاعتلال العضلي المُحرَّض بالأنتورفاستاتين. واعتُمدت قيمة الدلالة $p\text{-value} < 0.05$ لجميع الاختبارات الإحصائية المُطبَّقة.

Primers من الأدبيات الطبية²⁷ وصُنِعت من قبل شركة Macrogen (كوريا الجنوبية) وفق التسلسل 5'.CCCCAGCCATGAGGAAGCA.3' للمُرسِ التقدّمي Forward Primer، والتسلسل 5'.TCCCCTATTCCACGAAGCA.3' للمُرسِ العكسي Reverse Primer، وتم التحقق من تضخيمها للتسلسلات الحاوية على التعدّد الشكلي المدروس في جين *SLCO1B1* باستخدام أداة BLAST (Basic Local Alignment Search Tool) ثم التحقق من نوعيتها باستخدام موقع MFEprimer. أُجري تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR باستخدام جهاز المدور الحراري من شركة SENSEQUEST® الألمانية. اعتُمدت الشروط الواردة في الجدول (1) في تفاعل ال PCR بعد أن خضعت لعمليات الأمثلة، حيث تطلّب التفاعل: 50 نانوغرام من الدنا الجينومي، 5 بيكومول من كلٍّ من المُرسِين التقدّمي والعكسي، و 10 ميكرو لتر من المزيج الرئيسي 2X Master Mix، وتم إتمام الحجم حتى 20 ميكرو لتر بالماء المقطر. رُجِلَت منتجات تضخيم تفاعل ال PCR على هُلامة أغاروز (GeneDireX، تايوان) بتركيز 1.5% لمدة 25 دقيقة في جهاز الرحلان الأفقي، وتم ذلك بالتزامن مع ترحيل سلم عياري من الدنا DNA Ladder 100 bp، طُهرت منتجات الرحلان باستخدام الأشعة فوق البنفسجية بوجود بروميد الإيتيديوم

الجدول (1):. الشروط المعتمدة لإجراء تفاعل ال PCR الخاصة بالكشف عن التعدّد الشكلي مفرد النيكلوتيد 521T>C في جين *SLCO1B1*

المدة Duration	درجة الحرارة Temperature (C°)	الخطوة Step
10 دقائق	96	تمسخ بدئي Initial Denaturation
30 ثانية	96	تمسخ Denaturation
30 ثانية	56	ارتباط المُرسِات بالتسلسلات المتممة Primer Annealing
1 دقيقة	72	استطالة Elongation
10 دقائق	72°	استطالة نهائية Final Elongation

النتائج Results

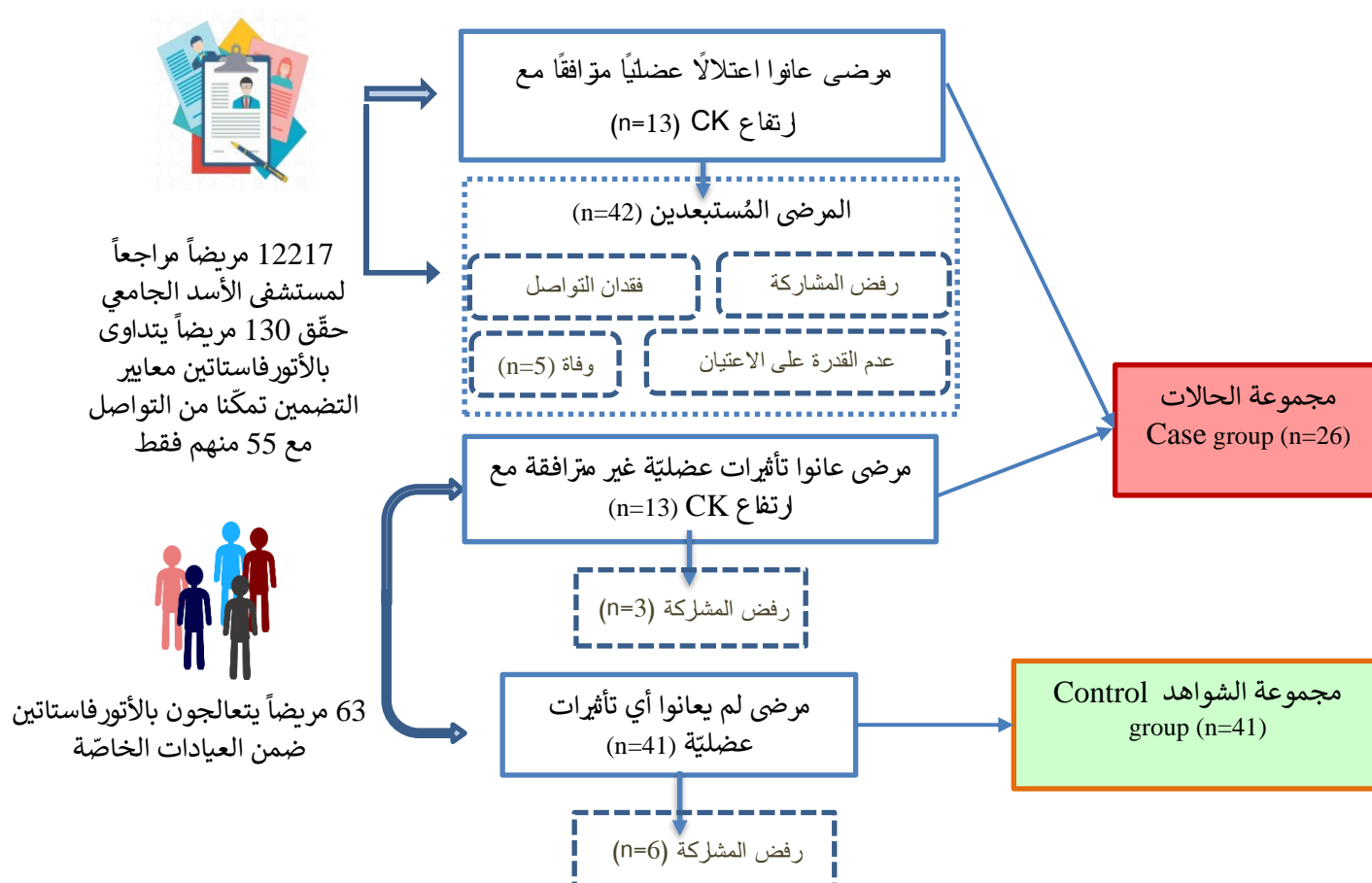
سير الدراسة Study flow

التضمنين ضمن مجموعة الحالات، وتمّ التواصل معهم جميعاً. شملت الدراسة 13 مريضاً عانوا اعتلالاً عضلياً مُحَرَّضاً بالعلاج بالأتورفاستاتين، وترافق ذلك مع ارتفاع قيم إنزيم CK المصلية، في حين لم نتمكن من تضمين باقي المرضى لعدة أسباب تشمل (فقدان التواصل وعدم القدرة على الاعتيان ورفض المشاركة والوفاة) كما هو موضَّح في الشكل (1). ومن جهة أخرى قمنا بمقابلة 13 مريضاً ضمن العيادات الخاصة ممّن عانوا تأثيرات عضلية ضارة مُحَرَّضة بالتداوي بالأتورفاستاتين دون أن تتوافق مع ارتفاع قيم CK.

وافق 13 مريضاً منهم على المشاركة في الدراسة في حين رفض ثلاثة مرضى. بلغ مجموع المرضى في مجموعة الحالات 26 مريضاً (13 مريضاً منهم لديهم ارتفاع في قيم الـ CK و 13 مريضاً لديهم قيم CK طبيعية أو غير محدّدة).

مجموعة الشواهد: أجرينا مقابلات مع 63 مريضاً ضمن العيادات الخاصة، ممن يتداون بالأتورفاستاتين دون أن يعانون أي تأثيرات عضلية ضارة، وافق 41 مريضاً منهم على المشاركة في الدراسة.

قمنا بغرلة 34776 قيمة مخبرية لإنزيم كرياتين كيناز CK مجرة لـ 12217 مريضاً من سجلات المختبرات الطبية لمستشفى الأسد الجامعي في دمشق والمُجرة خلال الفترة الواقعة بين 2019\1\1 و2021\8\19. استُبعد جميع المرضى الذين كانت قيم إنزيم CK طبيعياً لديهم، ثمّ استُبعد المرضى الذين عانوا ارتفاعاً في قيم CK مقترناً مع ارتفاع في قيم النظير القلبي لإنزيم كرياتين كيناز CKMB، أو ارتفاع في قيم التروبونين Troponin. نتج عن استقصاء البيانات 130 data screening نتيجة تعود لمرضى عانوا ارتفاعاً في قيم CK غير مفسّرة لعدم ترافقها مع ارتفاع في أي من CKMB أو التروبونين. أتبعنا ذلك بمراجعة السجلات الطبية الخاصة للمرضى الذين حققوا CK كلي مرتفع، تروبونين سلبي، وCKMB منخفض، لتوصيف الخصائص السريرية والتواصل معهم في حال تحقيقهم لمعايير التضمنين الأخرى في مجموعة الحالات. حقّق 55 مريضاً معايير



الشكل (1): مخطط مجريات الدراسة وفقاً لتعزيز الإبلاغ عن الدراسات الرصدية في علم الأوبئة STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology)

توصيف جبهة الدراسة

تراوحت أعمار مجمل مرضى الدراسة بين 19 و 84 سنة، وبلغ متوسط العمر \pm الانحراف المعياري SD (54.31 \pm 13.2) عاماً. وشكل الذكور نسبة (73%) من جبهة الدراسة، في حين كانت نسبة (63%) من المرضى المتضمنين في الدراسة من المدخنين، وبلغ متوسط قيم منسب كتلة الجسم BMI \pm الانحراف المعياري (27.8 \pm 4.35) كغ/م² وبيّن الجدول (2) توصيف كل من مجموعتي الحالات والشواهد من حيث العمر والجنس والتدخين وقيم الـ BMI، دون وجود فوارق ذات دلالة إحصائية بين المجموعتين (بقيم p value تساوي 0.852 و 0.577 و 0.087 و 0.346، على الترتيب).

الجدول (2): الخصائص الديموغرافية لمرضى الدراسة

p-Value	مجموعة الشواهد (n=41)	مجموعة الحالات (n=26)		
0.852	52.1) (12.7±	57.8) (13.3±	متوسط العمر ±الانحراف المعياري (عاماً)	
0.577	29 (%70.7)	20 (%76.9)	الذكور	الجنس n (%)
	12 (%29.3)	6 (%23.1)	الإناث	
0.087	29 (%70.7)	13 (%50)	عدد ونسبة المدخنين (%) n	
0.346	27.5) (3.76±	28.5) (4.93±	متوسط قيم منسب كتلة الجسم BMI ±الانحراف المعياري (كغ/م2)	

تقييم تأثير العوامل الالاجينية لجمهرة الدراسة في حدوث الاعتلال العضلي المُحرّض بالأتورفاستاتين

لم نجد علاقة ارتباط ذات دلالة إحصائية بين كل من العمر والجنس وارتفاع قيم الـ BMI وحدث التأثيرات العضلية الضارة، حيث بلغت قيم p-Values لعلاقة الجنس وقيم الـ BMI بالاستعداد لحدوث التأثيرات العضلية الضارة: 0.577 و 0.18،

على الترتيب. في حين برزت نزعة لوجود علاقة إحصائية معتد بها لدى دراسة علاقة ارتباط ازدياد العمر مع حدوث التأثيرات العضلية الضارة بقيمة p value مساوية لـ 0.087.

تقييم جرعة الأتورفاستاتين في حدوث الاعتلال العضلي المُحرّض بالأتورفاستاتين

بلغ متوسط جرعة الستاتين (35.34 \pm 10.478) مغ في مجموعة الشواهد، مقارنةً بمتوسط جرعة أخفض وقدرها (31.92 \pm 15.237) مغ في مجموعة الحالات وبفارق غير معتد به إحصائياً (p=0.28).

تأثير التداخلات الدوائية في حدوث الاعتلال العضلي المُحرّض بالأتورفاستاتين

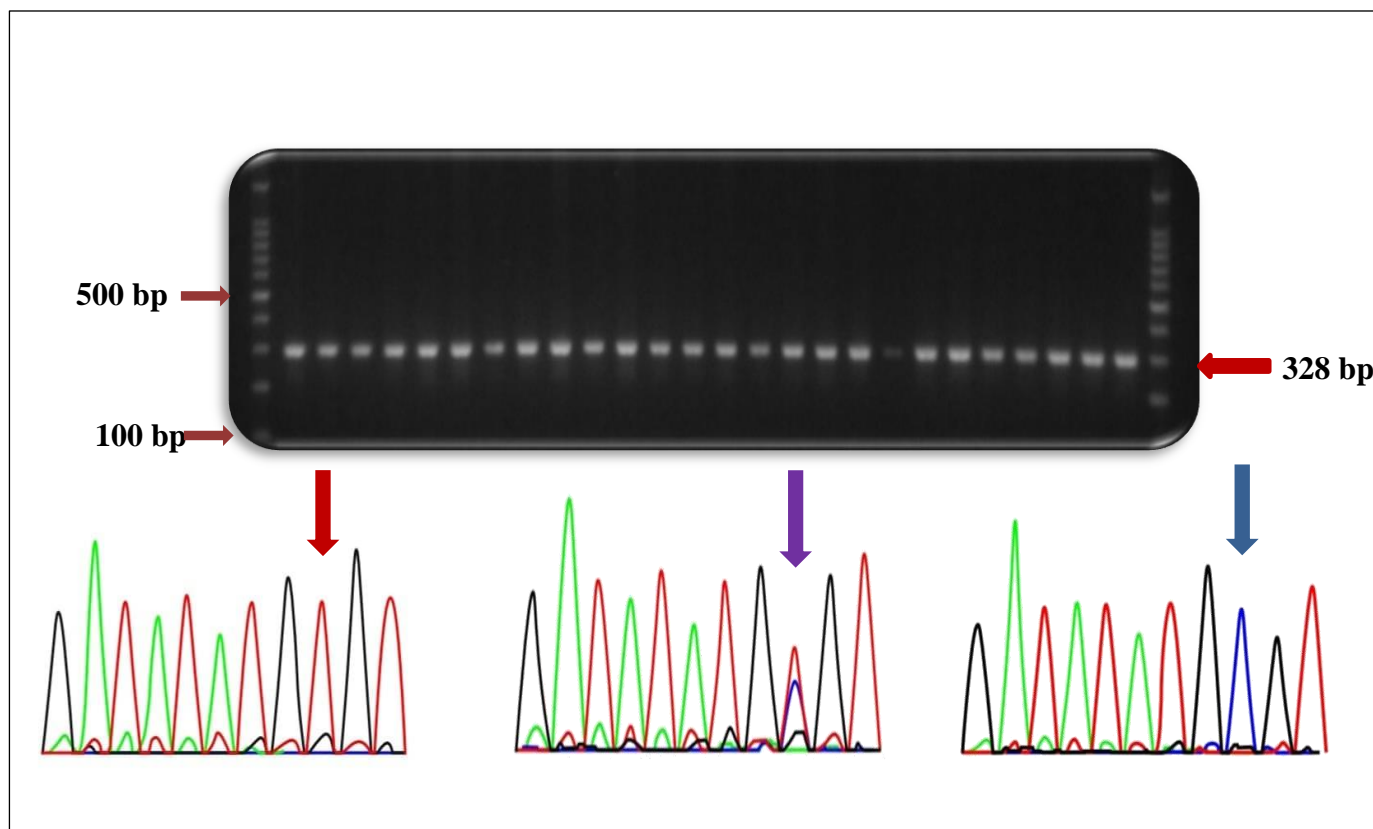
لدى حساب عدد الأدوية ذات التداخلات المحتملة مع الأتورفاستاتين التي يتناولها مرضى الدراسة بلغ متوسط عدد هذه الأدوية (1.08 \pm 1.164) لدى المرضى الذين عانوا تأثيرات عضلية ضارة سواء ترافقت أم لم تترافق مع ارتفاع قي تراكيز إنزيم الـ CK، في حين بلغ المتوسط (0.78 \pm 0.988) لدى المرضى الذين لم يعانون تأثيرات عضلية ضارة، وذلك بفارق غير معتد به إحصائياً (p=0.268). بلغت نسبة المرضى المُعالجين بدواء واحد على الأقل يتداخل مع الأتورفاستاتين 50.7% من مرضى الدراسة.

نتائج العمل الجزيئي والتنميط الجيني

بلغ متوسط تركيز الدنا المعزول (60.8 \pm 24.21) نانوغرام/مك. ولدى ترحيل منتجات تفاعلات البوليميراز التسلسلي على هلامة الأغاروز للتأكد من نجاح التفاعل ظهر منتج بالطول المتوقع (328 زوج أساس)، كما هو مبين في الشكل (a2). كان كل من النمط الشائع (TT) Wild Type والنمط متخالف الزيجوت (TC) الأعلى تواتراً في جبهة الدراسة الكلية ونسبة بلغت 76.1% و 20.9% على الترتيب، في حين لم يتجاوز تواتر النمط متماثل الزيجوت Homozygote (CC) نسبة 3%. يُمثل الشكل (b2) الأنماط الجينية الثلاثة: النمط الشائع (TT)، النمط متخالف الزيجوت (TC)، النمط متماثل الزيجوت (CC)، التي أظهرت السلسلة وجودها في الموقع T521>C في مجموعة الحالات Cases group بعد السلسلة وفقاً للرئيس التقدمي، في حين اقتصر الأنماط الجينية على النمطين TT و TC في مجموعة الشواهد controls group، مع غياب تام للنمط الجيني CC.

في حين بلغ تواتر النمط الجيني TC في كلتا المجموعتين 26.9% و 17.1%، على الترتيب وبفارق غير معنّ به إحصائياً ($p=0.545$)، كما انعدم تواتر النمط الجيني CC في مجموعة الشواهد وبلغ 7.7% في مجموعة الحالات وبفارق معنّ به إحصائياً ($p=0.026$). كما هو مبين في الجدول (3).

تقيّم علاقة النمط الجيني بالتأثيرات العضلية الضارة المحرّضة بالأدوية باستخدام تين أن تواتر النمط الجيني TT كان الأعلى في كل من مجموعتي الحالات والشواهد وبنسبة بلغت 65.4% و 82.9%، على الترتيب دون وجود فارق ذي دلالة إحصائية ($p=0.19$).



الشكل (2): صورة ممثلة لإحدى هُلامات الأغاروز بتركيز 1.5% بعد ترحيل منتجات تضخيم الـ PCR بالتزامن مع ترحيل سلم عيارات DNA (A) والمخططات الاستشرايية Chromatogram لتسلسل الدنا في الموقع 521 في جين *SLCO1B1* للأنماط الجينية الثلاثة: النمط متماثل الزيجوت الشائع (TT) Wild Type والنمط متخالف الزيجوت (TC) Heterozygote، والنمط متماثل الزيجوت (CC) Homozygote (B)

الجدول (3): تواتر الأنماط الجينية والألائل لدى جمهرة الدراسة الكلية وكل من مجموعتي الحالات والشواهد

النمط الجيني	جمهرة الدراسة	مجموعة الحالات	مجموعة الشواهد	P value
TT العدد (%)	51 (76.1%)	17 (65.4%)	34 (82.9%)	0.19
TC العدد (%)	14 (20.9%)	7 (26.9%)	7 (17.1%)	0.545
CC العدد (%)	2 (3%)	2 (7.7%)	0 (0%)	0.026
الألائل	جمهرة الدراسة	مجموعة الحالات	مجموعة الشواهد	P value
T النسبة المئوية (%)	86.6%	78.8%	91.5%	0.032
C النسبة المئوية (%)	13.4%	21.2%	8.5%	

المناقشة Discussion

برزت أهمية دراسة التعدّات الشكليّة مفردة النيكليوتيد في جين *SLCO1B1* عَقِبَ استعراف دور البروتين OATP1B1 الذي يرمّزه في نقل وإدخال العديد من الرُكازات داخلية وخارجية المنشأ إلى الخلايا الكبديّة. وبناءً على البينات التي خلّص إليها العديد من الدراسات السابقة، حظي التعدّد الشكلي مفرد النيكليوتيد في الموقع 521T>C في جين *SLCO1B1* اهتمام الهيئات العالميّة المعنيّة بوضع التوصيات والأدلة الإرشاديّة السريريّة بعلم الجينات الدوائي، نظراً لارتباط هذا التعدّد الشكلي بحدوث الاعتلال العضلي المُحرّض بالاستاتينات. حيث أوصى عددٌ من هذه الهيئات بضرورة تميّط جين *SLCO1B1* بهدف شخصنة العلاج بالاستاتينات ويأتي على رأسها التحالف التنفّذي لعلم الجينات الدوائي السريري CPIC والشبكة الفرنسية لعلم الجينات الدوائي The French National Network of Pharmacogenetics (RNPXG)، وتأتي أهمية هذه الدراسة في أنّها الأولى من نوعها بحسب علمنا، التي تحرّرت تواتر 521T>C في جمهرة سكانية من المرضى السوريّين المتداوين بالأتورفاستاتين، وقيمت ارتباطه بالاعتلال العضلي المُترافق مع المعالجة بالأتورفاستاتين، آخذةً بعين الاعتبار العوامل اللّاجينيّة محتملة التأثير.

صُمِمت دراستنا من نمط حالات - شواهد لتقارن تواتر انتشار التعدّد الشكلي مفرد النيكليوتيد 521T>C وأليل الخطورة C بين المرضى الذين يعانون تأثيرات عضليّة ضارة مُرافقة للتداوي بالأتورفاستاتين (مجموعة الحالات)، والمرضى الذين لم يعانون أيّاً من هذه التأثيرات العضليّة (مجموعة الشواهد). وجاءت نتائجنا لتبيّن أن الأليل T هو الأليل الأشيع في جمهورتنا المدروسة وتواتر قدره 86.6%، في حين بلغ تواتر أليل الخطورة C نسبة 13.4% من مجمل جمهرة الدراسة كاملةً، ويعدّ هذا التواتر منخفضاً نسبياً مقارنةً بالتواتر المدروس في البلدان العربيّة حيث بيّنت دراسة الباحث Jithesh وزملائه في قطر نسبة تواتر بلغت (32.3%)²⁸، وقارب التواتر المسجّل في شمال إفريقيا (28%) في دراسة الباحثة Chaouch وزملائها²⁷، ولدى الإماراتيين في دراسة Al Mahayri وزملائه (18.7%)²⁹، ولدى السعوديين في دراسة Alghalyini وزملائه (24%)³⁰، في حين قارب التواتر المُسجّل في دراستنا التواتر الموثّق لدى اللبنانيين في دراسة الباحثة Zgheib وزملائها والذي بلغ (14.2%)³¹،

وكانت جميع التواترات تفوق التواتر الموثّق لدى الشيشان القاطنين في الأردن والذي لم يتجاوز (8%) في دراسة الباحث Al Eitan وزملائه³² وقد يُفسّر ذلك باختلاف الجمهرة المدروسة في كلّ من هذه الدراسات حيث تنوعت بين الأصحاء في دراستي Al-Mahayri و Jithesh وزملائهما في قطر والإمارات^{28,29}، في حين كانت الجمهرة المدروسة مرضى فرط كوليسترول الدم، وأطفال مصابين بفقر الدم المنجلي في دراستي Alghalyini و Chaouch وزملائهما في السعوديّة³⁰ وتونس²⁷ على الترتيب. وانفردت الدراسة التي أجريت في الأردن من قبل الباحث Al Eitan وزملائه³² باقتصارها على أقلية إثنيّة (الشيشان). وشملت الدراسة الأحدث (2022) للباحث Jithesh وزملائه 6218 فرداً من مجموعات سكانية مختلفة تعود أصولها إلى مجموعات عرقية متنوعة²⁸، إضافةً إلى القطريّين. كما قارب التواتر في جمهرة دراستنا التواترات المنشورة في تركيا (12.2%)، وبلغ في بعض البلدان الأوروبيّة مثل ألمانيا (15%) وفق ما وثّقته دراسة Mwinyi وزملائه³³، بينما كانت التواترات أعلى في كلّ من رومانيا (17.2%) وهنغاريا (18.9%) وفق دراسة Nagy وزملائه¹⁶ والتشيك (19.9%) وفق دراسة Hubacek وزملائه³⁴، و(20.2%) في فنلندا³⁵. في حين كان تواتر الأليل C في جمهرة دراستنا أعلى بكثير من التواترات المسجّلة لدى القارة الإفريقيّة (3.9%) وفق دراسة Mwinyi وزملائه³³، ولم يتجاوز التواتر (1.7%) في الدراسة التي أجراها Cachon وزملائه في المكسيك³⁶، وقد يُفسّر ذلك بتبايد التركيبات الجينيّة المؤلفة للشعوب المدروسة عن جمهورتنا. في حين لم نلاحظ اختلافات كبيرة لدى مقارنة نتائج دراستنا مع التواتر المدروس في دول شرق آسيا مثل الصين في دراسة Qiang Fu وزملائه (16.2%)³⁷ واليابان في دراسة Nozawa وزملائه (11%)³⁸، رغم التبايد عرقياً بين جمهورتنا المدروسة وشعوب الشرق الأقصى. ويبين الجدول (4) تواتر الأليل الطافر C لدى بعض الجمهرات السكانية والمجموعات العرقية.

صنّفنا عوامل الخطورة المرتبطة بحدوث الاعتلال العضلي المُحرّض بالأتورفاستاتين إلى ثلاث فئات: العوامل الجينيّة والعوامل السريريّة والديموغرافية.

والشواهد انخراط الأليل C باختطار حدوث الاعتلال العضلي المُحرّض بالأنتورفاستاتين، وافقت نتائج بحثنا التحليل التلوي الذي أجراه Turongkaravee وزملاؤه³⁹ في عام 2021 لـ 15 دراسة شملت 4311 فرداً متداوين بستاتينات متنوعة، وأظهر أن المرضى الحاملين للأليل C أكثر عرضة للإصابة بالتأثيرات العضلية الضارة المرافقة للمستاتينات بمقدار الضعف بحال وجود نسخة واحدة من الأليل C، كما أظهرت الدراسة التي أجراها Hoste وزملاؤه⁴⁰ في عام 2024 انخراط الأليل C في زيادة الاستعداد للإصابة بالتأثيرات العضلية الضارة المرافقة للأنتورفاستاتين.

علاقة التعدد الشكلي مفرد النيكليوتيد 521T>C بحدوث الاعتلال العضلي المُحرّض بالأنتورفاستاتين
تحرّرت دراستنا فيما إذا كان لوجود الأليل الطافر C في جين *SLCO1B1* دوراً في حدوث التأثيرات العضلية الضارة للمستاتينات، وأظهرت نتائجنا انتشار الأليل الطافر C في مجموعة الحالات بنسبة 21.2% مقارنةً بتواتر لم يتجاوز نسبة 8.5% في مجموعة الشواهد وبفارق معتدّ به إحصائياً ($p=0.032$). تؤيد دراستنا بالاعتماد على مقارنة تواتر التعدد الشكلي مفرد النيكليوتيد 521T>C بين مجموعتي الحالات

الجدول (4): تواتر الأليل الطافر C لدى بعض الجمهرات السكانية والمجموعات العرقية في المنطقة العربية والعالم

المجموعة العرقية	حجم الجمهرة	الجمهرة المدروسة	تواتر الأليل C	P value	المرجع
سوريون	100	مرضى فرط شحميات الدم متداوون بالأنتورفاستاتين	13.4%		دراستنا
لبنانيون	127	مرضى اللوكيميا اللغاوية الحادة	14.2%	0.89	31
إمارتيون	100	أصحاء	18.7%	0.335	29
سعوديون	50	مرضى فرط شحميات الدم	24%	0.068	30
قطريون	6218	أصحاء من مجموعات سكانية متنوعة إضافةً إلى القطريين	32.3%	0.002	28
أردنيون	166	الشيشان القاطنون في الأردن	8%	0.357	32
تونسيون	102	أطفال مصابون بفقر الدم المنجلي	28%	0.014	27
أتراك	94	أصحاء	12.2%	1	33
ألمانيون	300	أصحاء	15%	0.839	33
تشيكويون	3294	مرضى متداوون بالمستاتينات	19.9%	0.253	34
رومانيون	470	عَيّنات DNA متنوعة لمرضى من البنك الحيوي	17.2%	0.553	16
هنغاريون	442	عَيّنات DNA متنوعة لمرضى من البنك الحيوي	18.9%	0.335	16
فنلنديون	468	أصحاء	20%	0.253	35
صينيون	363	مرضى فرط شحميات الدم	16.2%	1	37
يابانيون	267	أصحاء	11%	0.828	38
برازيليون	143	مرضى اضطراب الشحميات العائلي	14%	1	41
مكسيكيون	60	أصحاء	1.7%	0.005	36
أفارقة	115	أصحاء	3.9%	0.04	33

ومن جهة أخرى فإن هذه النتيجة تخالف ما توصل إليه الباحث Jansen وزملاؤه⁴² في عام 2023 في دراسته والتي شملت 1136 مريضاً وبيّنت عدم وجود علاقة بين وجود الأليل الطافر C وحدوث التأثيرات العضلية الضارة المرافقة لكل من الأتورفاستاتين والسيمفاستاتين، وقد يعود سبب هذا الاختلاف لاستخدام الباحث Jansen وزملاؤه لأدوات التحري الإلكترونية لاستقصاء المرضى الذين خضعوا لتعديلات في نمط المعالجة إما بتبديل نوع الستاتين أو إيقافه أو تخفيض جرعته دون تضمين المرضى الذين عانوا اعتلال عضلياً دون تعديل الأنظمة العلاجية في حين قمنا بتضمينهم في دراستنا.

تأثير العوامل الديموغرافية في حدوث الاعتلال العضلي المحرّض بالأتورفاستاتين

لم يظهر فارق معتد به إحصائياً بين أعمار المرضى في كل من مجموعتي الحالات والشواهد وهذا يوافق ما أظهره التحليل التلوي الذي أجرته Reith وزملاؤه⁴³ في عام 2022 لـ 19 دراسة شملت 51288 مريضاً متداوياً بأحد الستاتينات وبيّن عدم وجود تأثير لزيادة العمر في ازدياد حدوث الاعتلال العضلي المحرّض بالستاتينات، في حين يخالف ما أظهره التحليل التلوي الذي أجراه Irwin وزملاؤه⁴⁴ في عام 2018 لـ 135 دراسة شملت 8775 مريضاً متداوياً بأحد الستاتينات، حيث تبين ازدياد الاستعداد لحدوث الاعتلال العضلي بشكل ضئيل مع التقدّم بالعمر. ومن الجدير بالذكر اختفاء هذه العلاقة لدى حذف دراسة واحدة من الدراسات المتضمنة في التحليل، وبالتالي يُمكن تفسير تصنيف التقدّم بالعمر عامل خطورة للإصابة بالاعتلال العضلي المحرّض بالستاتينات بتزايد الأمراض وظاهرة تعدّد الأدوية المترافقة مع التقدّم بالعمر، وليس بتغيرات فيزيولوجية مرتبطة بالعمر. بلغت نسبة الذكور 76.9% و 70.7% في كل من مجموعتي الحالات والشواهد على الترتيب، ولم تبين دراستنا وجود فارق معتد به إحصائياً بين الجنسين من حيث تواتر حدوث الاعتلال العضلي المحرّض بالأتورفاستاتين بين الذكور والإناث، وقد يعود ذلك إلى صغر حجم العينة المدروسة نسبياً وتشكيل الذكور للنسبة الأعلى في كلتا المجموعتين، وهذا يوافق ما أظهرته التحاليل التلوية التي أجراها كل من Irwin وزملاؤه⁴⁴ و Nguyen وزملاؤه⁴⁵ و Reith وزملاؤها⁴³ من حيث عدم وجود علاقة بين الجنس والاستعداد لحدوث الاعتلال العضلي المحرّض بالستاتينات. في حين افترض بعض الدراسات أهمية

أعلى لدى الإناث للإصابة بالاعتلال العضلي المحرّض بالستاتينات وقد يعود ذلك إلى الإبلاغ عن الأعراض بصورة أكبر من الذكور إضافةً لامتلاكهن كتلة عضلية كلية أقل من الذكور⁴⁶. يعدّ منسوب كتلة الجسم BMI معلماً لا يُفَرّق بين كتلة الدهون والكتلة العضلية⁴⁶ لذلك قد تشير القيم المنخفضة لـ BMI لانخفاض على حساب الكتلة العضلية، وتعدّ دراستنا إحدى الدراسات القليلة التي قيّمت تأثير قيم الـ BMI في حدوث الاعتلال العضلي. ولدى تقيّمنا لتأثير قيم وفئات الـ BMI لم يتبين وجود تأثير لأي منها في حدوث الاعتلال العضلي، وهذا يوافق ما أظهره تحليلان تلويان أجراهما كل من Irwin وزملاؤه⁴⁴ و Reith وزملاؤها⁴³ وبيّن عدم وجود تأثير لقيم BMI في زيادة والاستعداد لحدوث الاعتلال العضلي.

تأثير العوامل السريرية في حدوث الاعتلال العضلي المحرّض بالأتورفاستاتين

تسبب الجرعات الأعلى من الستاتينات بتركيز مصلية أعلى من الدواء، وهي بذلك تزيد احتمال حدوث التأثيرات العضلية الضارة، إلا أنّ الدراسات التي تحرّت علاقة الجرعة بحدوث الاعتلال العضلي المحرّض بالستاتينات لا تزال متضاربة من حيث إمكانية تعميم عدّ زيادة الجرعة عاملاً مؤهباً لحدوث الاعتلال العضلي، في حين لم تُظهر دراستنا تأثيراً لجرعة الأتورفاستاتين في حدوث التأثيرات العضلية الضارة وهذا يوافق ما توصل إليه التحليل التلوي الذي أجراه Irwin وزملاؤه⁴⁴ والذي بيّن عدم ازدياد الاستعداد للإصابة بالاعتلال العضلي المحرّض بالستاتينات مع ازدياد الجرعة العلاجية، إلا أنّه يخالف ما أظهره التحليل التلوي الذي أجراه Nguyen وزملاؤه⁴⁵ وبيّن فيه ارتباط الجرعة بازدياد الاستعداد لحدوث الاعتلال العضلي، إلا أنّ دلالة هذه العلاقة إحصائياً اقتصر على الجرعات القصوى من السيمفاستاتين (80 مغ) مع غياب هذه الدلالة مع الجرعات الأخفض، مما يشير إلى إمكانية أداء جرعة الستاتين دوراً تآزريراً مع عوامل أخرى مثل العمر ونوع الستاتين والعوامل الجينية والتداخلات الدوائية من حيث زيادة الاستعداد للإصابة بالاعتلال العضلي المحرّض بالستاتينات.

الاستنتاجات Conclusions

تعدّ دراستنا الأولى في استعراف تواتر التعدّد الشكلي مفرد النيكليوتيد T>C521 لجين SLC01B1 لدى مرضى سورين

- Antihyperlipidemic Drugs. Pharmacology for the Physical Therapist. Published online 2009.
5. Lardizabal JA, Deedwania PC. Benefits of statin therapy and compliance in high risk cardiovascular patients. Vasc Health Risk Manag. 2010;6(1):843-853. doi:10.2147/VHRM.S9474
 6. Wang CY, Liu PY, Liao JK. Pleiotropic effects of statin therapy: molecular mechanisms and clinical results. Trends Mol Med. 2008;14(1):37-44. doi:10.1016/j.molmed.2007.11.004
 7. Trendelenburg G, Dirnagl U. Glia and Stroke. In: Encyclopedia of Neuroscience. Elsevier; 2009:721-729. doi:10.1016/B978-008045046-9.01763-0
 8. Pahan K. Lipid-lowering drugs. Cell Mol Life Sci. 2006;63(10):1165-1178.
 9. Taylor BA, Thompson PD. Muscle-related side-effects of statins: From mechanisms to evidence-based solutions. Curr Opin Pediatr. 2015;26(3):221-227. doi:10.1097/MOL.0000000000000174
 10. Rosenson RS, Baker SK, Jacobson TA, Kopecky SL, Parker BA. An assessment by the statin muscle safety task force: 2014 update. J Clin Lipidol. 2014;8(3 SUPPL). doi:10.1016/j.jacl.2014.03.004
 11. Mancini GBJ, Tashakkor AY, Baker S, et al. Diagnosis, prevention, and management of statin adverse effects and intolerance: Canadian working group consensus update. Canadian Journal of Cardiology. 2013;29(12):1553-1568. doi:10.1016/j.cjca.2013.09.023
 12. Ward NC, Watts GF, Eckel RH. Statin Toxicity: Mechanistic Insights and Clinical Implications. Circ Res. 2019;124(2):328-350. doi:10.1161/CIRCRESAHA.118.312782
 13. Mancini GBJ, Baker S, Bergeron J, et al. Diagnosis, Prevention, and Management of Statin Adverse Effects and Intolerance: Canadian Consensus Working Group Update (2016). Canadian Journal of Cardiology. 2016;32(7):S35-S65. doi:10.1016/j.cjca.2016.01.003
 14. Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, Murkherjee C, Luzum JA. Pharmacogenomics of statins: Understanding susceptibility to adverse

متداوين بالأتورفاستاتين، وتحديد ارتباط هذا التعدد الشكلي بالاستعداد لحدوث التأثيرات العضلية الضارة المترافقة مع التداوي بالأتورفاستاتين. أظهرت دراستنا انخراطاً للأليل C في رفع أهبة الإصابة بالاعتلال العضلي المحرض بالأتورفاستاتين لدى مرضى سوربين متداوين بالأتورفاستاتين وما يترتب على ذلك من تأثيرات سلبية في نوعية حياة المرضى المتداوين بهذه الزمرة وتقليل مطاوعتهم للعلاج. كما وضحت دراستنا عدم وجود علاقة بين العوامل اللاحينية مثل (العمر، والجنس، و BMI) والاستعداد للإصابة بالاعتلال العضلي المحرض بالأتورفاستاتين. لم تبد جرعة الأتورفاستاتين المستعمل في المعالجة تأثيراً في حدوث التأثيرات العضلية الضارة المرافقة للستاتينات. بينت دراستنا إمكانية إجراء التمييز الجيني للمرضى بتقنيات موثوقة بهدف الارتقاء بمستوى الرعاية الصحية للمرضى وشخصنة العلاج، وتوصي دراستنا بتحري التعدد الشكلي T<C521 لدى جمهرة أكبر من المرضى بهدف اعتماد التمييز الجيني مشعراً تنبؤي يفيد في أمثلة المعالجة بالستاتينات وتقليل التأثيرات الضارة المترافقة معها، إضافة لإجراء دراسة لتحديد الجدوى الاقتصادية لتطبيق التمييز الجيني في الممارسة السريرية قبل الشروع بالمعالجة بالأتورفاستاتين وفق توصيات الهيئات العالمية المختصة بعلم الجينات الدوائي مثل CPIC و RNPGX، ومدى ملاءمته وفق الظروف والإمكانيات والتحديات في نظام الرعاية الصحية في سورية.

المراجع References

1. Buettner C, Davis RB, Leveille SG, Mittleman MA, Mukamal KJ. Prevalence of musculoskeletal pain and statin use. J Gen Intern Med. 2008;23(8):1182-1186. doi:10.1007/s11606-008-0636-7
2. Lewis S, Sellers AD. The Top 50 Drugs Prescribed in the United States . Healthgrades.
3. Melo MS, Balanco L, Branco CC, Mota-Vieira L. Genetic variation in key genes associated with statin therapy in the Azores Islands (Portugal) healthy population. Ann Hum Biol. 2015;42(3):283-289. doi:10.3109/03014460.2014.955056
4. Panus PC, Jobst EE, Masters SB, Katzung B, Tinsley SL, Trevor AJ. Chapter 26.

- 2010;20(3):211-216.
doi:10.1097/FPC.0b013e328333b99c
25. Ramsey LB, Gong L, Lee S, et al. PharmVar GeneFocus :SLCO1B1. Clin Pharmacol Ther. 2023;113(4):782-793. doi:10.1002/cpt.2705
 26. Wilke RA, Ramsey LB, Johnson SG, et al. The clinical pharmacogenomics implementation consortium: CPIC guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy. Clin Pharmacol Ther. 2012;92(1):112-117. doi:10.1038/clpt.2012.57
 27. Chaouch L, Kalai M, Darragi I, et al. Genetic link with cholelithiasis among pediatric SCA Tunisian patients: Examples of UGT1A1, SLCO1A2 and SLCO1B1. Hematology. 2016;21(2):121-125. doi:10.1179/1607845415Y.00000000030
 28. Jithesh PV, Abuhaliqa M, Syed N, et al. A population study of clinically actionable genetic variation affecting drug response from the Middle East. NPJ Genom Med. 2022;7(1). doi:10.1038/s41525-022-00281-5
 29. Al-Mahayri ZN, Patrinos GP, Wattanapokayakit S, et al. Variation in 100 relevant pharmacogenes among emiratis with insights from understudied populations. Sci Rep. 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-78231-3
 30. Alghalyini B, El Shamieh S, Salami A, Visvikis S, Fakhoury HM, Fakhoury R. Effect of SLCO1B1 gene polymorphisms and Vitamin D on statin-induced myopathy. Drug Metab Pers Ther. 2018;33(1):41-47. doi:10.1515/dmpt-2017-0030
 31. Zgheib NK, Akra-Ismail M, Aridi C, et al. Genetic polymorphisms in candidate genes predict increased toxicity with methotrexate therapy in Lebanese children with acute lymphoblastic leukemia. Pharmacogenet Genomics. 2014;24(8):387-396. doi:10.1097/FPC.0000000000000069
 32. Al-Eitan LN, Rababa'h DM, Hakooz NM, Alghamdi MA, Dajani RB. Analysis of comprehensive pharmacogenomic profiling of vip variants among the genetically isolated chechen subpopulation from Jordan. Pharmgenomics Pers Med. 2020;13:199-215. doi:10.2147/PGPM.S254677
 - effects. Pharmgenomics Pers Med. 2016;9:97-106. doi:10.2147/PGPM.S86013
 15. Bellosta S, Paoletti R, Corsini A. Safety of statins: Focus on clinical pharmacokinetics and drug interactions. Circulation. 2004;109(23 SUPPL.). doi:10.1161/01.CIR.0000131519.15067.1f
 16. Nagy A, Sipeky C, Szalai R, et al. Marked differences in frequencies of statin therapy relevant SLCO1B1 variants and haplotypes between Roma and Hungarian populations. BMC Genet. 2015;16(1). doi:10.1186/s12863-015-0262-4
 17. Pasanen MK, Fredrikson H, Neuvonen PJ, Niemi M. 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
 18. Pasanen MK, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Niemi M. SLCO1B1 Polymorphism Markedly Affects the Pharmacokinetics of Simvastatin Acid.; 2006.
 19. The SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy — A Genomewide Study . New England Journal of Medicine. 2008;359(8):789-799. doi:10.1056/nejmoa0801936
 20. Kellick KA, Bottorff M, Toth PP. A clinician's guide to statin drug-drug interactions. J Clin Lipidol. 2014;8(3 SUPPL). doi:10.1016/j.jacl.2014.02.010
 21. Superko HR, Momary KM, Li Y. Statins Personalized. Medical Clinics of North America. 2012;96(1):123-139. doi:10.1016/j.mcna.2011.11.004
 22. Niemi M. Role of OATP transporters in the disposition of drugs. Pharmacogenomics. 2007;8(7):787-802. doi:10.2217/14622416.8.7.787
 23. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 genotypes and Statin-Associated Musculoskeletal Symptoms. Clin Pharmacol Ther. 2022;111(5):1007-1021. doi:10.1002/cpt.2557
 24. Oshiro C, Mangravite L, Klein T, Altman R. PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1. Pharmacogenet Genomics.

- review of pharmacogenetic associations to evaluate the feasibility of precision pharmacotherapy. *Clin Biochem.* 2024;124:110707. doi:10.1016/j.clinbiochem.2024.110707
41. Santos PCJL, Gagliardi ACM, Miname MH, et al. SLCO1B1 haplotypes are not associated with atorvastatin-induced myalgia in Brazilian patients with familial hypercholesterolemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(3):273-279. doi:10.1007/s00228-011-1125-1
 42. Jansen ME, Rigter T, Fleur TMC, et al. Predictive Value of SLCO1B1 c.521T>C Polymorphism on Observed Changes in the Treatment of 1136 Statin-Users. *Genes (Basel).* 2023;14(2):456. doi:10.3390/genes14020456
 43. Reith C, Baigent C, Blackwell L, et al. Effect of statin therapy on muscle symptoms: an individual participant data meta-analysis of large-scale, randomised, double-blind trials. *The Lancet.* 2022;400(10355):832-845. doi:10.1016/S0140-6736(22)01545-8
 44. Irwin JC, Khalesi S, Fenning AS, Vella RK. The effect of lipophilicity and dose on the frequency of statin-associated muscle symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2018;128:264-273. doi:10.1016/j.phrs.2017.09.013
 45. Nguyen KA, Li L, Lu D, et al. A comprehensive review and meta-analysis of risk factors for statin-induced myopathy. *Eur J Clin Pharmacol.* 2018;74(9):1099-1109. doi:10.1007/s00228-018-2482-9
 46. Abramowitz MK, Hall CB, Amodu A, Sharma D, Androga L, Hawkins M. Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2018;13(4):e0194697. doi:10.1371/journal.pone.0194697
 33. Mwinyi J, Köpke K, Schaefer M, Roots I, Gerloff T. Comparison of SLCO1B1 sequence variability among German, Turkish, and African populations. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(3):257-266. doi:10.1007/s00228-007-0409-y
 34. Hubáček JA, Dlouhá D, Adámková V, et al. SLCO1B1 polymorphism is not associated with risk of statin-induced myalgia/myopathy in a Czech population. *Medical Science Monitor.* 2015;21:1454-1459. doi:10.12659/MSM.893007
 35. Pasanen MK, Backman JT, Neuvonen PJ, Niemi M. Frequencies of single nucleotide polymorphisms and haplotypes of organic anion transporting polypeptide 1B1 SLCO1B1 gene in a Finnish population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(6):409-415. doi:10.1007/s00228-006-0123-1
 36. León-Cachón RBR, Bamford AD, Meester I, Barrera-Saldaña HA, Gómez-Silva M, Bustos MFG. The atorvastatin metabolic phenotype shift is influenced by interaction of drug-transporter polymorphisms in Mexican population: results of a randomized trial. *Sci Rep.* 2020;10(1). doi:10.1038/s41598-020-65843-y
 37. Fu Q, Li YP, Gao Y, et al. Lack of association between SLCO1B1 polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals. *Eur J Clin Pharmacol.* Published online 2013.
 38. NOZAWA T, NAKAJIMA M, TAMAI I, NODA K, JUN-ICHI. Genetic Polymorphisms of Human Organic Anion Transporters OATP-C (SLC21A6) and OATP-B (SLC21A9): Allele Frequencies in the Japanese Population and Functional Analysis NEZU.; 2002. <http://jpet.aspetjournals.org>
 39. Turongkaravee S, Jittikoon J, Lukkunaprasit T, Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Thakkinstian A. A systematic review and meta-analysis of genotype-based and individualized data analysis of SLCO1B1 gene and statin-induced myopathy. *Pharmacogenomics J.* 2021;21(3):296-307. doi:10.1038/s41397-021-00208-w
 40. Hoste E, Haufroid V, Deldicque L, Balligand JL, Elens L. Atorvastatin-associated myotoxicity: A toxicokinetic