

История появления статинов

И.В. Сергиенко

ФГУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс МЗиСР РФ, Москва.

The story of statins

I.V. Sergienko

Russian Cardiology Research Complex, Moscow

I. Снижение уровня холестерина плазмы путём блокирования биосинтеза эндогенного холестерина.

Интерес к использованию препаратов, снижающих уровень холестерина возник ещё до появления доказательств связи его уровня с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, в частности – ишемической болезни сердца (ИБС). Началом использования препаратов, снижающих холестерин крови можно считать 1962 год. В клинической практике реально имелся небольшой выбор препаратов, причём их эффективность и безопасность требовала подтверждения. В то время, не было найдено препаратов, которые достоверно снижали бы уровень холестерина, а идея создания препарата, блокирующего синтез холестерина при пожизненном назначении, казалась недостижимой. Скептики отмечали, что холестерин необходим для строительства клеточных мембран, для синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. Соответственно, предполагалось, что изменение этих важных процессов может вызвать неблагоприятные побочные эффекты. Высказывались предположения, что невозможно точно титровать дозу препаратов и, следовательно, данные препараты могут нарушить синтез мембран, если синтез липопротеинов будет подавлен.

Такова была суть высказываний, сделанных в 50 годах Jean Cottet во Франции, а также Fredrickson и Steinberg в США. Первой попыткой создать липидснижающий препарат был синтез альфа-фенилмасляной кислоты. Было показано, что эта кислота эффективно замедляла скорость включения ацетата в холестерин, однако, при исследовании данного препарата *in vivo*, оказалось, что синтез холестерина не нарушается. Это происходило потому, что альфа-фенилмасляная кислота подавляла активацию свободного ацетата в ацетил коэнзим А, но не влияла на последующие этапы синтеза холестерина. В действительности, активация ацетата не существенна в последующем биосинтезе холестерина. Следует отметить, что это часто упускают из вида. При всасывании основных компонентов пищи (жирные кислоты, углеводороды, аминокислоты) происходит выработка коэнзима А, а не свободного ацетата. Ацетил коэнзим А, каким бы путём он не был синтезирован, может служить начальной точкой в синтезе холестерина, без предварительного сведения к свободному ацетату.

Поэтому, ингибирование превращения ацетата в ацетил коэнзим А не приведёт к нарушению синтеза холестерина. Заявления Cottet о снижении уровня холестерина путём ингибирования синтеза ацетил коэнзима А не нашло подтверждения в экспериментальных и клинических исследованиях.

Steinberg и Fredrickson, которые развили предположения Tomkins, Sheppard, Chaikoff, подтвердили, что дельта-4-холестенон, являющийся сходным по структуре с холестерином, мог подавить синтез холестерина. Были начаты исследования возможности использования дельта-4-холестенона для снижения уровня холестерина в крови. Но данное вещество само по себе вызывало токсические побочные эффекты, путём аккумуляции холестанола, что не позволило использовать его в клинической практике. Таким образом, эти ранние попытки не привели к успеху, однако, они показали, что блокирование синтеза холестерина может быть осуществлено фармакологически.

II. Трудности в разработке препаратов, блокирующих синтез холестерина. Скандал вокруг трипаранола (MER/29).

В середине 50-х годов производился широкий скрининг химических соединений в компании Wm. S. Merrell, которые могли бы оказать влияние на уровень холестерина крови. При этом было найдено вещество, влияние которого на уровень липидов выглядело многообещающим. В экспериментальных работах на крысах и собаках было показано, что оно понижает уровень холестерина на 20-25%. Это вещество назвали "MER/29", позже начались его продажи под торговым названием трипаранол. Было заявлено, что механизм действия трипаранола – блокировка синтеза холестерина. В более поздних исследованиях NIH была точно определена точка приложения данного соединения – подавление превращения дисмостерола в холестерин, то есть препарат действовал на самой последней стадии синтеза холестерина. Такая информация заставила пересмотреть возможность клинического использования трипаранола. Например, было показано, что дисмерол начинал накапливать-

ся в плазме крови и достигал там уровня 30% от уровня всех липидов. Т.о., несмотря на снижение уровня холестерина крови, общее содержание липидов (холестерин + десмоesterol) оставалось повышенным. Более того, было показано, что десмоesterol так же активно участвует в образовании атеросклеротической бляшки, откладываясь в интима артерий, что не удивительно, ведь он отличается от холестерина только отсутствием одной двойной связи. Довольно умеренно снижая уровень холестерина и накапливаясь в плазме крови, десмоesterol способствовал дальнейшему развитию атеросклероза. К тому же будучи практически неэффективным, лекарство обладало серьёзными побочными эффектами. Быстро стало понятно, что оно вызывает развитие катаракты (до слепоты на высоких дозах) и выпадение волос у крыс и собак.

Компания Merck, Sharp and Dohme официально известила Merrell об этих токсических эффектах за несколько месяцев до того, как лекарство было одобрено FDA (Food and Drug Administration). В январе 1961 г представители Merrell посетили лаборатории Merck, Sharp and Dohme. При обсуждении побочных эффектов трипаранола Merrell отрицали выявление катаракты на фоне приёма препарата в своих исследованиях. Позднее стало известно, что их токсиколог уже наблюдал развитие повреждения глаз и даже слепоты у некоторых крыс и собак, но забыл указать это в материале, поданном в FDA. Это обернулось в 1963 г цепью судебных процессов против фирмы и её отдельных представителей. Несколько сотен гражданских исков стоили компании Merrell около \$50,000,000. Вполне возможно, что компания заработала не меньше денег, продавая препарат в течение года, даже в условиях возрастающей очевидности его скромного влияния на уровень холестерина плазмы крови и появляющихся проблем со зрением у пациентов.

III. Влияние истории с трипаранолом на продолжение войны с холестерином.

Поражение трипаранола вынудило многие фармацевтические компании резко прекратить охоту за лекарствами, блокирующими синтез холестерина, хотя механизм повреждения роговицы и выпадения волос всё ещё не был известен. Логично было предположить, что токсические эффекты должны быть связаны со снижением холестерина крови и, если это так, то следует ожидать сходные побочные эффекты от других ингибиторов синтеза холестерина. Не исключалась ситуация, что токсическое действие присуще только трипаранолу, а применение других ингибиторов может оказаться безопасным. Но даже если бы фармацевтическая фирма нашла препарат, который не вызывает развитие катаракты, будет очень сложно добиться разрешения его применения от FDA, требования которой к безопасности приёма и точности протоколов исследований лекарств данной группы стали гораздо жёстче.

Вспомним замечательную историю R.A. Fine о разразившемся скандале, когда фармацевтические компании решили “покинуть тонущий корабль”. Те же компании, которые не прекратили полностью исследовательские работы, стали больше внимания уделять препаратам, ингибирующим биосинтез холестерина на более ранних его этапах. Последующие 20 лет поисков не дали никаких результатов. Между 1959 г (выпуск трипаранола) и 1979 г (начало клинического применения статинов) ни один препарат не был допущен к продаже.

IV. Второе рождение статинов: Akira Endo.

Фармацевтические компании 70-х гг широко занимались изучением производства антибиотиков, постоянно проводя скрининг новых соединений, синтезируемых грибами и другими микроорганизмами, на возможность их антибактериального действия. На это их вдохновило открытие Флемингом пенициллина. Он заметил, что когда одна из чаш Петри с активным ростом бактерий на питательной среде оказалась загрязнена грибами, в месте формирования колонии грибов все бактерии погибли. Флеминг понял, что грибы синтезировали что-то, что быстро убивало бактерий и могло быть использовано людьми. Вскоре работы над поисками антибиотиков стали широко распространены среди фармацевтов.

В 1971 г доктор Akira Endo, работавший в Токио, предположил, что питательная среда, на которой растут грибы (для получения пенициллина лучшего качества), должно быть также содержит естественные ингибиторы синтеза холестерина. В то время не было прямых доказательств в поддержку этого утверждения, но Endo говорил, что он надеется, что некоторые микроорганизмы производят такие соединения как оружие в борьбе с другими микробами, которым для роста необходимы липиды или другие изопреноиды. Следует отметить, что Endo заинтересовался метаболизмом холестерина по крайней мере в 1965 г. Не получив стипендию на исследовательскую работу в Гарварде с Konrad Bloch, он 2 года провёл в Нью-Йорке, работая по гранту в Albert Einstein School of Medicine в лаборатории доктора Bernard L. Horecker. По возвращению в Токио Endo со своим коллегой в Sankyo доктором Masao Kuroda начали исследовать способность секрета грибов подавлять синтез меченного ацетатом холестерина в клеточной культуре. Исследование оказалось простым, коротким и дешёвым и было начато в 1971 г. Неделя за неделей, месяц за месяцем они терпеливо вносили холестерин в культуру грибов, но результаты были удручающе неопределёнными. После 2-х лет работы и проведения около 6,000 тестов они пришли к реальной победе. Среда культуры *Penicillium citrinum* содержала поразительно мощный ингибитор синтеза холестерина, который был выделен и назван ML 236B. Они показали, что соединение ингибирует включение



ацетата, но не при превращении мевалоната в холестерин. Было выяснено, что молекула ML236B включает домен гомолога к гидроксиметилглутарату и предположительно с его помощью связывается с редуктазой.

Теперь Sankyo имел специфичный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Но оставалась неясной его эффективность и переносимость *in vivo*. Свой первый тест Endo провёл на крысах, используя малые дозы, может быть потому, что количество препарата было ограничено. Сначала казалось, что эффект есть, но когда были даны повторные дозы в течение более длительного времени закономерности влияния на уровень холестерина крови выявлено не было. Получалось, что 2 года работы и 6,000 тестов ни к чему не привели. К счастью Endo и его коллеги не сдались, они продолжили исследования на собаках и получили совсем другие результаты – значительное и последовательное снижение уровня холестерина плазмы крови. Так же было показано, что лекарство работает на кроликах, курицах и обезьянах. При ретроспективном анализе причина отсутствия эффекта у крыс становится понятна. На самом деле препарат подавляет синтез холестерина у крыс так же эффективно, как и у других видов, хотя и происходит компенсаторное повышение энзимов редуктазы. Уровень ХС ЛНП у крыс очень низок, большинство холестерина плазмы находится в составе ЛВП. Поэтому, не смотря на значительное снижение ХС ЛНП под действием лекарства, общий уровень холестерина (который и учитывался в ранних работах) существенно не менялся. Сначала результаты этих исследований не привлекли особого внимания. Частично это можно объяснить поражением, которое потерпел трипаранол. Появление в 70-х годах нового ингибитора синтеза холестерина не вызвало большого энтузиазма в фармацевтической индустрии.

В 1977 г Endo представил доклад в Филадельфии на симпозиуме, посвящённом лекарствам, влияющим на обмен липидов (Drugs Affecting Lipid Metabolism), куда приехали представители ото всех ведущих фармацевтических компаний. К удивлению, его выступление не вызвало интерес. Однако впечатляющие возможности не были упущены. Менее чем через месяц от первой публикации Michael S. Brown и Joseph L. Goldstein из University of Texas Southwestern Medical School написали Endo с просьбой предоставить образец препарата для использования в идущих исследованиях по регуляции биосинтеза холестерина. Endo выслал образец и они пригласили его посетить Даллас после собрания в Филадельфии. Они сравнили результаты своих исследований, независимо проведённых в Токио и Далласе, выявили сопоставимость и совместно опубликовали их в статье в журнале Biological Chemistry (Journal of Biological Chemistry). В этой статье впервые описывалось сильное увеличение количества энзимов редуктазы, включённых в клетки при терапии статинами. Т.к. статины явля-

ются конкурентными ингибиторами, их действие выражено при достаточной концентрации препарата внутри интактных клеток и сильно снижается при гомогенизации ткани и разведении цитоплазмы, что необходимо для измерения активности энзимов. Это было установлено при изучении фибробластов человека и позднее – гепатоцитов. Через несколько лет лаборатория Goldstein/Brown показала, что такая огромная гиперпродукция клеткой белка редуктазы происходит из-за попытки клеткой обойти ингибирующее действие статинов, сопровождается гигантским нарастанием эндоплазматического ретикулума. В результате клетки выглядели атипично, но это не были опухолевые клетки. Данное обстоятельство при ретроспективном исследовании могло стать причиной неверного патологоанатомического заключения о канцерогенных свойствах высоких доз компактина.

В. Ранние клинические исследования Компактина.

В 1980 г Yamamoto, Sudo and Endo установили, что если ежедневно давать компактин в дозе 50 мг/сут в течение месяца пациентам с гиперхолестеринемией, то уровень холестерина снизится в среднем на 27%. В некоторых случаях эти цифры доходили до 30-35%. Позднее в New England Journal of Medicine by Mabuchi et al. были опубликованы результаты ещё одного клинического исследования, в котором участвовало 7 пациентов с гетерозиготной формой наследственной семейной гиперхолестеринемии. Они показали снижение уровня общего холестерина с 390 до 303. Больше не оставалось сомнений в огромной перспективности новой группы лекарственных препаратов. Akira Endo открыл эру статинов.

VI. Некоторые факты истории открытия статинов.

Группа британских учёных из лаборатории Beecham, занимаясь поисками антибиотиков, независимо от Endo и практически в одно и то же время с ним выявили соединение, соответствующее ML-236B из несколько другой плесени. Они назвали это соединение компактин. Но поскольку работники компании были узко ориентированы на антибиотики, а препарат с этой точки зрения оказался неэффективным, то все дальнейшие исследования с ним были прекращены. Только после того, как Endo опубликовал о своём открытии ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, они поняли, какое сокровище было у них в руках. В их собственном докладе не упоминалось о близком сходстве между лактоновым кольцом в компактине и в 3-гидроксиметилглутарате. Только в 1980, после того как Endo уже опубликовал ряд статей о способности компактина ингибировать синтез холестерина, в лаборатории Beecham начали ис-

следовать препарат *in vitro* и *in vivo* на крысах. После чего они с готовностью подтвердили, что открыт мощный ингибитор. Хотя также наблюдали отсутствие динамики уровня холестерина у крыс вопреки значимому на 70% ингибированию скорости синтеза холестерина *in vivo*. Было сделано поспешное заключение, что если лекарство не работает на крысах, то оно не будет работать и на других видах, несмотря на то, что при обсуждении учитывались последние данные о полученном выраженном эффекте препарата у собак и обезьян в исследованиях Endo. Видимо Beecham не учли, что у крыс общий холестерин крови в основном представлен ХС ЛВП, поэтому даже значительное снижение уровня ХС ЛНП может остаться незамеченным. Результаты, полученные Endo, объяснялись ни способностью подавлять синтез холестерина, а некими независимыми, не связанными с этим свойствами препарата. Все попытки снизить уровень холестерина путём ингибирования его синтеза были признаны бесплодными и работы в лаборатории Beecham прекращены.

VII. Merck вступают в гонку: Alfred W. Alberts and P. Roy Vagelos.

Нет необходимости объяснять, почему результаты исследований компактина произвели сенсацию. Каждая более-менее значимая фармацевтическая компания вскоре начала проводить скрининг культур микроорганизмов ни только на антибиотики, но и на ингибиторы синтеза холестерина. Merck, Sharp and Dohme сначала оказались вне игры. Но вскоре после того, как Endo опубликовал свои работы, P. Roy Vagelos, президент исследовательских лабораторий Merck, подписал конфиденциальное согласие с Sankyo и приобрёл образцы компактина. Они быстро подтвердили результаты, полученные Endo, и были поражены возможностями препарата. Под руководством Alfred W. Alberts, который вместе с Vagelos пришёл из Вашингтонского Университета и сотрудничал с ним в течение длительного времени, Merck начали работу по поиску собственного статина. Скрининг проводился с октября 1978 г. и уже через 2 недели был выделен образец № 18. В противоположность Endo, которому пришлось провести около 6,000 тестов, прежде чем достичь результата. Открытый препарат, ловастатин, отличался от компактина только по одной метильной группе и имел очень схожие биологические свойства. Результаты предварительных клинических исследований, начатых в 1980 г, в самом деле выглядели очень многообещающими. Но внезапно осенью 1980 г вся исследовательская программа Merck была прекращена. За этим стоит интригующая история, но прежде чем рассказать её, вернёмся в Японию к ранним работам Endo. В 1979 г. Endo принял предложение должности профессора в Noko University в Токио и покинул Sankyo. Там он продолжил поиски ингибиторов редуктазы и в августе того же года вы-

делил из культуры других грибов (*Monascus ruber*) ещё один высоко эффективный ингибитор синтеза холестерина, который был назван монаколином К. Его химическая структура очень походила на компактин, отличаясь только добавлением единственного атома углевода на одном из колец. Endo подал в Японии заявление на патент в феврале 1979 г.

Тем временем Merck были заняты своей скрининговой программой и, как упоминалось ранее, очень быстро получили свой первый многообещающий ингибитор – соединение, секретируемое грибами (*Aspergillus terreus*), отличным от тех, что использовал Endo. Вещество получило название мевинолин (позднее заменённое на ловастатин). Merck подали заявление в США на получение патента в июне 1979 г. Удивительным фактом стало то, что структура монаколина К, полученного Endo, и ловастатина, полученного Alberts, оказались совершенно идентичными. Одно и то же соединение, синтезируемое двумя разными видами микроорганизмов, было независимо открыто в двух разных лабораториях практически одновременно! Endo и его университет изначально имел патент на монаколин К/ловастатин в Японии, но затем продал его Sankyo. Merck держал патент на ловастатин в США, но у него не было международных прав. Теперь Sankyo со своими клиническими исследованиями компактина оказались практически одни, опубликовали несколько статей по его применению у человека и, видимо, со дня на день собирались пустить его в продажу. Merck углублённо изучали свойства ловастатина и уже провели несколько клинических исследований. Основной задачей теперь стала победа в гонке за возможность первыми успешно представить статины на рынке. Но вдруг произошло нечто странное.

VIII. Как мы чуть не потеряли статины.

Осенью 1980-го года Merck проводит в Absecon, New Jersey свою ежегодную 4-х дневную исследовательскую конференцию, на которой каждая рабочая группа представляет достигнутые результаты и планы на будущий год. Финансовое состояние Merck было просто превосходно (сетевая прибыль около 400 миллионов долларов), благодаря организованному Vagelos исследовательским программам по созданию новых препаратов. За прошедшие несколько лет эти работы принесли фирме несколько удачных лекарств, пользовавшихся хорошим спросом. Но Vagelos понимал, что для удержания лидирующих позиций на рынке требовалось продолжать выпуск новых препаратов непрерывно. Вот почему так много внимания уделялось исследованию мевакора (ловастатина) и так поддерживались исследовательские программы, они были уверены, что мевакор принесёт большие доходы.

Конференция проходила в хорошем настроении, но ближе к концу дня, прямо посреди заседания,



Vagelos был вызван для срочного разговора по телефону с Японией. Звонил Н. Boyd Woodruff, глава японского исследовательского офиса Merck. Sankyo только что внезапно прекратили все свои исследования с компактином, не дав никаких объяснений и отказываясь отвечать на вопросы. Woodruff, однако, сообщил, что, по слухам, компания обнаружила у собак, находившихся на очень больших дозах компактина в течение длительного периода времени, лимфомы кишечника. Woodruff попытался подтвердить эту информацию, но компания отказывалась давать свои комментарии. Казалось, никто не понимал, что происходит. Но одно было совершенно ясно: Sankyo никогда бы не прервали стоившую много миллионов долларов исследовательскую программу, если бы не столкнулись с реальной угрозой.

Эта новость заставила всех очнуться от иллюзорного восприятия успешности исследовательских работ. Различие между ловастатином и компактином было только по одному атому углерода и, если компактин оказался канцерогенным, то, вероятно, того же следовало ожидать и от ловастатина. С другой стороны, канцерогенное действие могло быть не связано со снижением уровня холестерина, а обусловлено другим независимым эффектом молекулы компактина. Возможно, дополнительный атом углерода в составе ловастатина способен нивелировать потенциальную канцерогенность, но это ещё надо было доказать. Merck уже проводили исследование свойств ловастатина на собаках и пока не сталкивались с развитием рака кишечника. Но впереди ещё было много работы, дальнейшие результаты которой могли подтвердить находки японцев. Merck уже вложили в проект миллионы долларов. Прекратить исследования означало потерять месяцы и годы напряжённого труда и надежду выпустить статин на рынок. Alberts, открывший ловастатин, все свои силы вложил в проект. Jonathan Tobert практически в одиночку проводил исследования на безопасность и эффективность ловастатина в клинике.

Vagelos знал, что лекарство обещало стать сенсацией, и их команда будет разорена, если проект закроют как неперспективный. Что же делать? И он сделал правильный выбор. Он не позволит использовать препарат, если хотя бы один пациент может подвергнуться риску развития рака, неважно, сколько это будет стоить компании Merck, и даже если это будет означать потерю первенства в гонке за выпуск статинов в продажу. Vagelos тут же приказал прекратить все клинические исследования и вернуть образцы препарата, уведомил об этом FDA и занялся выяснением, что же стоит за распушенными слухами о раке кишечника.

Только небольшая группа больных получала ловастатин в исследованиях Merck, и то в низких дозах, и всё же было решено тщательно осмотреть их на предмет наличия любых признаков рака. Нужно отметить, что ни в те времена, ни позже

(даже после многих лет исследований на тысячах пациентах по всему миру) ничего обнаружено не было. Но осенью 1980-го года в городе Absecon, штат NJ настроение было мрачное. Merck имел только неподтверждённые слухи и отсутствие возможности получить более подробную информацию. Как часто выявлялись опухоли у собак? На каких дозах они возникали? На сколько сопоставимы эти дозы были с теми, которые требовались для лечения гиперхолестеринемии у людей? Alberts и некоторые другие исследователи Merck хотели, по крайней мере, продолжить изучение побочного действия ловастатина на животных.

Вторая группа исследователей предлагала закрыть проект и вместо него начать поиск нового статина, наверняка не обладающего канцерогенными свойствами. Vagelos делал всё возможное и невозможное, чтобы выяснить, что же послужило причиной для Sankyo прервать работы, включая письма и звонки представителям компании с просьбой поделиться полученными результатами при оценке безопасности препарата. Однако Sankyo отказывались от комментариев. Vagelos получил подтверждение через американскую фармацевтическую компанию, работавшую с японцами, что слухи скорее всего правдивы. И тогда он с Barry Cohen, деловым партнёром Merck по международному бизнесу, отправились в Японию, чтобы лично посетить Sankyo. Vagelos сделал деловое предложение: если Sankyo поможет разрешить сложившуюся ситуацию, то они поделятся мевакором (ловастатином) с ними и Японией, а Sankyo со своей стороны при разработке препарата второго поколения поделится им с американцами. Глава компании Sankyo ответил, что был бы рад сотрудничать, но это не в его власти. Vagelos вернулся ни с чем, озадаченный и злой.

IX. Последствия падения ловастатина.

Теперь Vagelos получал поддержку от исследователей, которые напрямую работали с пациентами с гетерозиготной наследственной формой гиперхолестеринемии, с пациентами, у которых в 30 лет мог произойти фатальный инфаркт миокарда. Ни одно из доступных тогда лекарств не было эффективно при этом заболевании. Клинические исследования в Японии, хотя и проведённые в ограниченных масштабах, уже показали, что данные больные отвечают на терапию компактином и это существенно продлевает им жизнь. И даже с учётом возможности опасных для жизни побочных эффектов приём статинов будет выгодным для отдельных категорий больных. Отказ от попыток внедрения статинов в практику лишало их последнего шанса выжить. Более того, до сих пор не существовало реальных доказательств, что компактин действительно токсичен для людей, только сообщения о его вредности в очень больших дозах у собак. Нельзя было точно оценить степень ри-

ска, но потенциальная польза терапии могла быть огромной, учитывая известную роль гиперхолестеринемии в развитии ИБС.

Все эти аргументы были обрушены на Vagelos клиницистами, видевшими успешность и безопасность лечения ловастатином в ранних исследованиях (среди них Roger Illingworth из Портланда, Scott M. Grundy, David Bilheimer, Joseph L. Goldstein и Michael S. Brown из Далласа). Их поддержали два участника рабочей группы Vagelos, Jean Wilson из Далласа и Daniel Steinberg из Ла Джолла. В своих мемуарах Vagelos вспоминает, что им нехватало только поддержки властей, к чьему бы мнению прислушалась FDA. Вскоре Merck представили все результаты работы компании FDA и получили согласие на дополнительные исследования у пациентов высокого риска. Merck отдавали первый статин в руки клиницистов.

Х. Был ли компактин действительно канцерогенен?

В проводимых Sankyo исследованиях, где выявлены токсические свойства компактина, дозы препарата были просто астрономическими (до 200 мг/кг/сут). В то время Yamamoto, Sudo и Endo уже доказали, что для снижения уровня холестерина, даже при сильно выраженной гиперхолестеринемии, достаточно принимать менее 1 мг/кг/сут. Т.е. собаки принимали в 200 раз большую дозу, чем планировалось назначать у людей. Всё же токсикологи, работавшие у Sankyo, были вынуждены рекомендовать прекратить использование даже низких доз у пациентов.

Как и большинство японских фармацевтических домов Sankyo был консервативен. Команда исследователей, в противоположность Merck, видевших программу уже закрытой (Drs. Georg Alber-Schonberg, Carl Hoffman, James MacDonald, Richard Monaghan, Arthur Patchett и Ms. Julie Chen), тяготели к консерватизму 60-х гг, от части из-за нескольких серьёзных случаев токсичности уже выпущенных в продажу препаратов, включая трагический опыт с талидомидом. Этот консерватизм имели склонность разделять и медицинская профессура в Японии. Один видный японский клиницист говорил, что сильные лекарства, как острый нож, должны считаться опасными. Другие учили студентов не прописывать лекарства в полной дозе, т.е. избегая риска токсических реакций, и, по возможности, всегда использовать половину обычной дозы. Ещё одна особенность фармацевтических компаний Японии того времени существенно ограничивала их возможности – нежелание открыто обмениваться информацией и просить чужого совета. Как бы там ни было, Sankyo прекратили работу с компактином и продолжили охоту за другими ингибиторами, синтезируемыми грибами.

Теперь мы можем с полной уверенностью утверждать, что ни ловастатин, ни любой другой препарат

этой группы не является канцерогенным ни у экспериментальных животных, ни у человека. Клинические исследования, в которых десятки тысяч больных получали плацебо или статины, не установили разницы в группах по частоте выявления рака. Однако в начале 1980-х годов беспокойство по поводу безопасности статинов в компаниях и Sankyo, и Merck было велико и мы чуть не потеряли эти чудесные лекарства.

XI. Незаменимость статинов в предупреждении коронарных событий и спасении жизней.

Трудно переоценить влияние статинов на течение атеросклероза, особенно при ишемической болезни сердца и инсульте. Статины снижают уровень холестерина плазмы крови гораздо больше, чем любая, даже самая строгая, диета или медикаментозное лечение, при этом снижение коронарных событий неоспоримо и статистически значимо. Например, в исследовании NIH Coronary Primary Prevention Trial от 1984 г при применении холестерамина, уровень общего холестерина снизился лишь на 10%, а ХС ЛНП на 20%. Этого было достаточно, чтобы сократить количество конечных точек (коронарных событий), но только на 20%. Результат едва достиг статистической достоверности. Для сравнения, в одном из первых широко-масштабных исследованиях на статинах уровень общего холестерина был снижен до 25%, ХС ЛНП до 35%, а смертности от ИБС до 42%! И это с достоверной вероятностью $p < 0,00001$! Это исследование, названное 4S, проводилось в Скандинавии с использованием симвастатина (второй статин, выпущенный компанией Merck), который был открыт при изучении безопасности ловастати-на. Исследование 4S впервые (среди других исследований по снижению уровня холестерина) продемонстрировало значительное снижение смертности от всех причин на фоне терапии статинами.

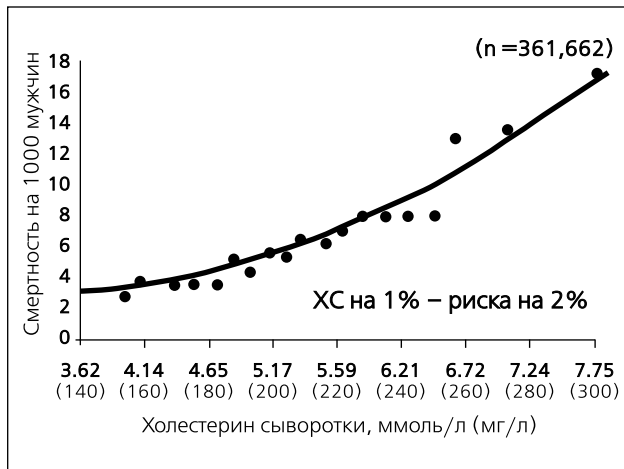
Настала новая эра в лечении гиперхолестеринемии и ИБС. Недавний метаанализ 14-ти исследований статинов в общем включающий 90 056 больных, леченных ловастатином, симвастатином, правастатином, флувостатином либо аторвастатином показал, что наилучшим предиктором снижения коронарных событий является снижение уровня ХС ЛНП.

Причём его снижение на каждый 1 ммоль/л уменьшает риск важнейших сосудистых событий на 20%.

Т.е. если пациент начнёт терапию статинами при уровне ХС ЛНП 7.4 ммоль/л и снизит его до 5.3 ммоль/л (на 29%), то это на 40% снизит риск в ближайшие 5 лет (рис. 1).

Широкомасштабные исследования статинов позволили отойти от продолжающегося суждения, что снижение уровня холестерина, в сущности, может быть опасным. Это беспокойство возник-

Рисунок 1. Соотношение уровня холестерина и риска развития осложнений. Высокий уровень общего холестерина коррелирует с более высокой частотой смертельных исходов, связанных с ИБС. Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT).



Data from MRFIT study. Martin MJ et al. Lancet 1986; ii; 933-936

ло изначально, т.к. в европейских исследованиях клофибрата действительно было больше смертей на терапии по сравнению с контролем, хотя разница и не была значительной. При ретроспективном анализе эта разница, вероятно, была связана не со снижением уровня холестерина как таковым, а с токсическим действием, характерным для молекулы клофибрата и не зависела от гиполипидемических свойств препарата. Представители второго поколения фибратных кислот (гемфиброзил и фенофибрат) не имели токсичности, свойственной клофибрату.

Суждение о том, что снижение уровня холестерина может оказаться опасным, было полностью опровергнуто. Во-первых, потому что постоянство уровня внутриклеточного холестерина тщательно контролируется механизмом гомеостаза посредством ЛНП-рецепторов. Во-вторых, т.к. уровень ХС ЛНП в крови большинства видов животных существенно ниже тех цифр, которые мы получаем при самой агрессивной гиполипидемической терапии. Очевидно, что клетки животных прекрасно переносят такую терапию. Тем не менее у практикующих врачей оставались опасения, которые удерживали их от активного лечения гиперхолестеринемии. Широкомасштабные исследования статинов показали, что даже снижение уровней ХС ЛНП ниже 2.6 ммоль/л было не только безопасным, но и значительно снижало общую смертность.

Существовало мнение, что поскольку лечение гиперхолестеринемии приводит к снижению риска ИБС, то одновременно, должно быть, увеличивается смертность от других причин, необязательно в связи со снижением уровней холестерина как такового, но, вероятно, из-за роста метаболических нарушений, как результата проявления свойств хо-

лестерин снижающих препаратов.

В самом деле, в Coronary Primary Prevention Trial было выявлено статистически значимое снижение смертности от ИБС на фоне сохранения постоянства показателей общей смертности. Конечно же при проведении исследования не ставилась задача выявить снижение смертности от всех причин, для это бы потребовался больший объем наблюдений. Необходимо исключить влияние на показатели небольшой, статистически незначимой группы насильственных смертей (суицид, убийство, травматическая смерть, в т.ч. автомобильные катастрофы). (Навсегда останется загадкой зависимость между потреблением пациентом холестерина и вероятностью его убийства). В любом случае, как впервые было показано в исследовании 4S на фоне приема симвастатина, а так же при метаанализе около 90 000 пациентов из 14 исследований, статины снижали смертность от всех причин.

Лишь один повод усомниться в безопасности снижения холестерина появился при обсуждении результатов проспективных эпидемиологических исследований. Они показали, что пациенты с изначально низким уровнем холестерина (ниже 4.2 ммоль/л, чаще умирали в течение последующих 5-ти лет по сравнению с теми, у кого этот показатель имел средние значения. Вероятно, это было обусловлено тем, что для некоторых потенциально опасных жизнеугрожающих заболеваний характерен низкий уровень холестерина плазмы крови на ранних доклинических стадиях. Например, при многих онкологических заболеваниях, циррозе печени. Плохой прогноз у пациентов с низким уровнем холестерина может быть объяснен тем, что до включения в исследование они уже имели тяжелые сопутствующие заболевания.

В 1990 г НИИ созвало группу экспертов обсудить вероятность вреда от снижения уровней холестерина. Было сделано заключение, что имеющаяся информация о препарате не подтверждает данного опасения, но и не может полностью его опровергнуть. Широкомасштабные исследования решили проблему. Теперь ясно, что незначительное влияние на смертность от всех причин, по результатам ранних исследований, отчасти было связано с малым объемом изученных популяций, а так же с недостаточным снижением уровня холестерина.

Крупные исследования симвастатина впервые доказали одинаковую пользу лечения между мужчинами и женщинами, молодыми и пожилыми, пациентами с изначально низким и высоким уровнем ХС ЛНП, с сахарным диабетом и без. Ни одно из более ранних исследований не было достаточно велико, чтобы сделать это очевидным.

1) Женщины. Риск ИБС у женщин до наступления менопаузы гораздо меньше, чем у мужчин того же возраста. Однако после менопаузы он значительно повышается и в течение жизни достигает уровня, соответствующего степени риска у мужчин. Несмотря на это врачи склонны недооценивать тя-

жесть состояния у женщин и недолечивать гиперхолестеринемия. Клинические исследования ясно показали, что польза от приёма статинов одинакова у мужчин и женщин.

2) Пожилые. До недавнего времени врачи неохотно лечили гиперхолестеринемия у пожилых пациентов, считая, что нет необходимости назначать ещё одну таблетку, когда жить осталось не так уж долго. Только по результатам недавно законченных исследований стало ясно, что даже пациенты старше 75 лет выигрывают от терапии статинами, причём эта польза сопоставима с эффектом препаратов у молодых. Поскольку вероятность коронарных событий гораздо больше у пожилых, абсолютное число предотвращённых коронарных событий при лечении 70-ти летнего мужчины даже больше, чем у 60-ти или 50-ти летнего.

Учитывая, что имеется тенденция к росту продолжительности жизни, несколько дополнительных лет, полученных благодаря терапии статинами, составляют большую ценность для больных.

3) Пациенты с уровнем ХС ЛНП близким к нормальному. Вопрос какой уровень считать высоким довольно сложен. В 2001 г АТР III guidelines для практикующих врачей предложили интенсивное лечение пациентов очень высокого риска (при установленном диагнозе ИБС или сопутствующем сахарном диабете) со снижением уровней ХС ЛНП до 2.6 ммоль/л. По некоторым ранним исследованиям предполагали, что нет существенного снижения риска у пациентов с изначальными показателями ХС ЛНП 3.3 ммоль/л и меньше. Но в British Heart Protection Study на фоне лечения симвастатином у пациентов с уровнем ХС ЛНП ниже 2.6 ммоль/л было показано значительное дальнейшее снижение его уровня и риска ИБС. Ряд эпидемиологических исследований, в частности работы китайцев, досрочно показали, что риск ИБС падает со снижением уровня холестерина, даже когда уровень общего холестерина в пределах 4-4.2 ммоль/л, т.е. уровень ХС ЛНП приблизительно 1.6-2.6 ммоль/л. Однако Heart Protection Study впервые напрямую продемонстрировало, что снижение ХС ЛНП даже ниже 2.6 ммоль/л (что ранее считалось идеальным показателем), в самом деле, приносит дополнительную пользу. Процентное соотношение снижения риска было сходным с больными, у которых исходный уровень ХС ЛНП был более высоким. Не так давно на фоне терапии статинами в высоких дозах было показано, что снижение уровней ХС ЛНП до 2.1 ммоль/л прекращало дальнейшее развитие атеросклероза (при контрольном внутрисосудистом ультразвуковом исследовании), в то время как при снижении только до 2.9 ммоль/л процесс продолжал прогрессировать. Анализ проводившихся исследований ясно показывает, что чем ниже показатели ХС ЛНП плазмы крови при лечении статинами, тем ниже вероятность важнейших конечных точек. Можно с большой вероятностью ожидать, что эти данные послужат поводом

для дальнейшего снижения рекомендуемого в американской национальной программе по холестерину (National Cholesterol Education Program) целевого уровня ХС ЛНП.

4) Сахарный диабет. Большинство больных, страдающих сахарным диабетом, погибают не от комы или микрососудистых осложнений, а от ИБС. По неустановленным до сих пор причинам именно у этих пациентов быстрее прогрессирует атеросклероз и раньше (в среднем на 10 лет) возникают острые коронарные события. Если диабет хорошо контролируется медикаментозной терапией, уровень ЛНП не обязательно будет повышен, но уровень ХС ЛВП всегда низкий. Поэтому нельзя утверждать, что снижение ХС ЛНП в такой ситуации будет эффективным. Результаты Scandinavian Simvastatin Survival Study и British Heart Protection Study, подтверждённые и расширенные более поздними исследованиями, подготовили ответы. Польза от лечения статинами у больных с сахарным диабетом (не зависимо от того, присутствовала ли у них изначально ИБС или нет) соответствует пользе у тех, кто не страдает диабетом.

XII. Дальнейшие перспективы терапии статинами.

Поскольку атеросклероз является полиэтиологичным заболеванием при разработке способов коррекции необходимо учитывать все факторы риска: дислипидемию (высокий уровень ХС ЛНП и низкий уровень ХС ЛВП), курение, гипертонию, ожирение, сахарный диабет, гиподинамию. Особенно большое внимание следует уделять уровню ХС ЛНП, снижение которого уменьшает риск ССЗ на 30-40% по результатам 5-тилетних исследований применения статинов.

Мы знаем, что у 60-70% больных коронарные события происходят, несмотря на длительную терапию статинами. Причин может быть несколько. Во-первых, было показано, что дозы статинов, используемые в большинстве клинических исследованиях были недостаточны и оказались меньше оптимальных. Не были проведены попытки добиться максимального снижения уровня ХС ЛНП с помощью дополнительной терапии. Но даже такое неидеальное лечение привело к значительному снижению частоты конечных точек. Первоначально существовало утверждение, что снижение уровня ХС ЛНП до 1.5 ммоль/л достаточно для предотвращения коронарных событий, но это не совсем верно. Скорее всего, для достижения наилучшего результата только снижения ХС ЛНП не достаточно. Во-вторых, большинство исследований длилось только 5 лет, если продолжать наблюдение 10-15 лет процент снижения коронарных событий значительно возрастёт. В-третьих, на сегодняшний день практически во всех исследованиях средний возраст пациентов составляет 50-60 лет, как правило, у них уже имеется значительное поражение коро-

нарного русла даже при отсутствии клинической симптоматики. Возникает вопрос, на сколько было бы эффективнее лечение, если его начать в 40 или даже в 30 лет, когда атеросклеротические бляшки ещё только начинают появляться. Следует ли в случае высокого риска атеросклероза рекомендовать терапию статинами с детства? Двойное слепое рандомизированное исследование детей 8-18 лет показало значительное уменьшение утолщения интимы сонных артерий и отсутствие неблагоприятных эффектов статинов на рост, уровни гормонов, половое созревание и функцию печени.

Т.о. результаты клинических исследований подтверждают огромную пользу терапии статинами. Но нельзя забывать, что чтобы добиться максимального эффекта в предотвращении инфаркта миокарда необходимо начинать лечение своевременно и учитывать другие факторы риска, возможности их медикаментозной коррекции. Последние направления текущих исследований включают повышение уровней ХС ЛВП либо изменение транспорта холестерина по предпочтительному пути, ингибирование всасывания холестерина в тонком кишечнике, воздействие на факторы воспаления и иммунные процессы.

Почему же не умолкают споры вокруг статинов? Можно перечислить ряд причин по которым необходимость гиполипидемической терапии так долго ставилась под сомнение:

1. Отказ учёта результатов, полученных при исследованиях на животных, как не соответствующих процессам, происходящим в человеческом организме;
2. Ошибочный поиск единственной причины комплексного заболевания множественной этиологии (гиперхолестеринемия не может быть ведущим причинным фактором, так как выявляется после начала заболевания);
3. Отсутствие общепринятых норм показателей холестерина крови, нежелание понять, что у большинства людей уровень холестерина повышен;
4. Недостаточное уделение внимания пусковым механизмам атеросклероза;
5. Поиск связи между уровнем холестерина в пище и показателями крови, известно, что диета влияет на уровень холестерина крови;
6. Нежелание врачей в 70-80-х гг предавать большое значение сравнительно новым для них причинным факторам атеросклероза;
7. Ограниченные и, следовательно, неудовлетворительные способы коррекции гиперлипидемии с помощью диеты и приёма лекарств до того, как появились статины (недоверие к эффективности новых методов);
8. Отсутствие точных сведений о детальных механизмах, связывающих холестерин и липопротеиды с повреждением сосудистой стенки;
9. Увлечённость кардиологов последними диагностическими и лечебными методами и недооценка превентивной кардиологии;
10. Отрицание необходимости суммировать полученную информацию об эпидемиологии, генетике, при проведении экспериментов на животных, данных клинических исследований для оценки значимости липидной теории. Ранние результаты клинических исследований статинов, казавшиеся слабее, чем хотелось бы, были тем не менее впечатляющими, когда оценивались в совокупности.

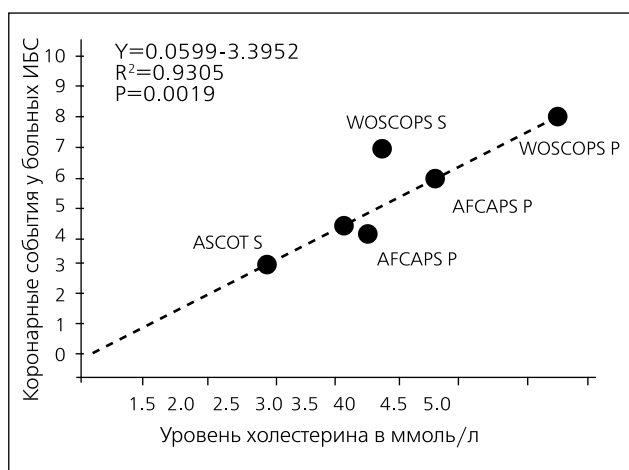
Липидная теория предполагала, что гиперлипидемия является причинным фактором развития атеросклероза у человека. Она не настаивала, что это единственная причина, но это был очень значительный фактор. Предполагалось, что снижение уровня холестерина плазмы крови должно уменьшить скорость прогрессирования атеросклероза и его клинические проявления. Для многих исследователей и клиницистов единственным окончательным подтверждением липидной теории должно было стать клиническое исследование, соответствующее «золотому» стандарту (рандомизированное двойное слепое плацебоконтролируемое). Однако результаты любого исследования требуют оценки в свете первичной информации, ориентированной на гипотезу. Например, по результатам исследования уровень холестерина снизился на 20% с достоверной вероятностью 0,07. Эти данные могут быть рассмотрены как недостоверные ($p > 0,05$), либо, учитывая основы возникновения липидной теории, стать существенным её подтверждением. Это вызовет необходимость в дополнительных исследованиях и может привести к созданию рекомендаций по лечению пациентов высокого риска.

XIII. Заключение.

Данные, полученные при изучении статинов, говорят о неоспоримой пользе их применения. Никто больше не сомневается в необходимости снижения уровня холестерина крови. Теперь, когда подведены итоги 5-тилетнего исследования, мы можем с достоверностью утверждать о преимуществах раннего начала и длительной терапии статинами. Возможно, раннее и интенсивное воздействие на гиперхолестеринемия и другие факторы риска снизят потребность в интервенционных методах лечения.

По результатам исследований требуемый идеальный уровень ХС ЛНП для пациентов высокого риска упал до 1.8 ммоль/л. Врачам следует проводить более агрессивную терапию, используя более высокие дозы и комбинации с другими липидснижающими препаратами. Если не считать такие редкие осложнения терапии статинами (требующие её немедленной коррекции), как рабдомиолиз и повышение уровня печёночных трансаминаз, эти препараты безопаснее, чем приём аспирина.

Статины в предотвращении развития коронарных осложнений у больных ИБС.



WOSCOPS= West of Scotland Coronary Prevention Study;
AFCAPS= Air Force Coronary Atherosclerosis Prevention Study;
ASCOT= Anglo-Scandinavian Coronary Outcome Trial.

XIV. Ключевые моменты истории изучения статинов.

1913: Anitschkow, модель насыщения холестерина кролика.

1949: Gofman, липопротеиды человеческой плазмы и их корреляция с риск ишемической болезни сердца (ИБС).

1939: Müller, семейная гиперхолестеринемия, связь ксантом и стенокардии с гиперхолестеринемией.

1955: Keys' Seven Country Study: на основе международного эпидемиологического обзора частота ИБС напрямую связана с гиперхолестеринемией и количеством потребляемых с пищей жиров.

1961: Фрамингемское исследование: в типичном американском обществе риск ИБС максимальный в группах с наибольшими показателями холестерина плазмы крови.

1961: Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association) впервые вводит понятие «благоразумная» низкожировая диета.

1952-4: Kinsell и Ahrens, уровень холестерина крови здоровых людей повышается при приёме насыщенных жиров с пищей.

1964: Nobel Prize to Konrad Bloch изучение пути биосинтеза холестерина, что через 10 лет привело к созданию статинов.

1966-9: Leren, Miettinen, Dayton и другие: уменьшение уровня холестерина крови путём сокращения потребляемых насыщенных жиров приводит к снижению риска ИБС. Однако данные не убедительны.

1971: Goldstein and Brown, ЛНП и регуляция метаболизма холестерина и липопротеидов. 1976: Endo, открытие первого эффективного препарата статина (статины не проходили регистрацию до 1987 г).

1980: Merck, открытие мевинолина (ловастатина), который затем стал первым зарегистрированным статином

1984: Lipid Research Clinics' Coronary Primary Prevention Trial, которое началось в 1971 г, показало значительное снижение первичных событий ИБС у мужчин с гиперхолестеринемией, леченых холестирамином.

1984: NIH Consensus Conference по снижению уровня холестерина крови с целью профилактики заболеваний сердца; NIH впервые заявило о снижении уровня холестерина крови как приоритетном направлении национального здравоохранения.

1984: NIH создало национальную программу обучения врачей и пациентов диагностике и способам борьбы с дислипидемией (the National Cholesterol Education Program).

1985: Brown and Goldstein получили нобелевскую премию за работу над регуляцией метаболизма холестерина и ЛНП.

1994: Эра статинов: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), первое действительно широко-масштабное рандомизированное двойное слепое исследование показавшее, что агрессивная терапия статинами (симвастатином) снижает смертность не только от ИБС, но и от всех других причин.

1995: Серия исследований, продемонстрировавших пользу и безопасность лечения статинами.