З.В. ДРЕЕВА, Ф.Т. АГЕЕВ, д.м.н., профессор

Научно-исследовательский институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова Российского кардиологического научно-производственного комплекса Минздрава России, Москва

ИСТОРИЯ РОЖДЕНИЯ СТАТИНОВ

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Статины используются со второй половины XX века. Прошло достаточно времени, чтобы понять истинное значение роли статинов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Большой вклад в этом направлении вносит новая область в изучении статинов – сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Ключевые слова: статины, ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, диастолическая функция левого желудочка, сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса.

Z.V. DREEVA, postgraduate, F.T. AGEEV, MD, Prof.

Myasnikov Scientific and Research Institute of Clinical Cardiology of the Russian Cardiology Scientific and Production Complex of the Ministry of Health of Russia, Moscow

HISTORY OF STATINS DEVELOPMENT. NEW PROSPECTS

Statins have been used since the second half of the XXth century. It's been a while time to understand the importance of statins in the treatment of cardiovascular disorders. Statins therapy in HFPEF is a new area that contributes significantly to the treatment of heart disease.

Keywords: statins, inhibitors of HMG-CoA reductase diastolic function of the left ventricle, heart failure with preserved ejection fraction.

СНИЖЕНИЕ УРОВНЯ ХОЛЕСТЕРИНА ПЛАЗМЫ КРОВИ ПУТЕМ ИНГИБИРОВАНИЯ БИОСИНТЕЗА ЭНДОГЕННОГО ХОЛЕСТЕРИНА

Сегодня каждому кардиологу во всем мире известен факт прямой связи уровня холестерина с риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, однако не все знают, что интерес к использованию препаратов, снижающих уровень холестерина возник, задолго до появления доказательств этой связи. Началом использования препаратов, снижающих холестерин крови, можно считать 1962 г. [1]. В то время, не было найдено препаратов, достоверно снижающих уровень холестерина, а идея создания препарата, блокирующего синтез холестерина при пожизненном назначении, казалась недостижимой. Одни считали, что холестерин необходим для строительства клеточных мембран, для синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. А это значит, что изменение этих жизненно важных процессов может вызвать неблагоприятные побочные эффекты. Другие считали, что невозможно точно определять дозу препаратов, и, следовательно, данные препараты могут нарушить синтез мембран, стероидных гормонов и желчных кислот, если синтез липопротеинов будет подавлен [2–5].

В начале 50-х годов во Франции Jean Cotter и в Соединенных Штатах Америки Fredribergi Steinson впервые попытались создать липидснижающий препарат. Для этого они синтезировали α-аминомасляную кислоту, которая устойчиво замедляла скорость включения ацетата в холестерин. В дальнейшем, когда проводилось исследование данного препарата *in vivo*, ученые получили неожиданный результат – синтез холестерина не нарушался. А происходило это потому, что α-аминомасляная кислота ингибировала преобразование свободного ацетата в ацетил коэнзим А [6], но не влияла на следующие этапы синтеза холестерина. Однако общеизвестно, что активация

ацетата неособенно влияет на последующий биосинтез холестерина. При употреблении пищи человеком происходит выработка коэнзима А, и каким бы путем он не был синтезирован, может служить начальной точкой в синтезе холестерина без преобразования в свободный ацетат.

Таким образом, учитывая вышеописанный механизм, стало понятно, что нарушения синтеза холестерина не происходит. Это было подтверждено и в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [7–9].

Следующим веществом, на которое возлагались большие надежды, стал дельта-4-холестенон. Ученые из Америки выяснили, что данное вещество является сходным по структуре с холестерином и может подавлять синтез холестерина [5, 11]. Стали проводиться исследования с целью изучения дельта-4-холестенона в качестве вещества, снижающего уровень холестерина в крови. В итоге стало ясно, что данное вещество вызывало множество побочных эффектов, т. к. накапливалось большое количество холестеренола, и использование его в клинической практике не представлялось возможным [10, 11].

Несмотря на то что все эти данные указывали на тщетные попытки ученых найти вещество, безвредно блокирующее синтез холестерина, они не теряли надежды, напротив, были теперь полностью убеждены, что возможно ингибировать образование холестерина.

СЛОЖНОСТИ НА ПУТИ РАЗРАБОТКИ ПРЕПАРАТОВ, ИНГИБИРУЮЩИХ ХОЛЕСТЕРИН

Далее в середине 50-х годов производились масштабные работы, направленные на поиск новых химических соединений, которые могли бы менять уровень холестерина в плазме крови. Такое вещество было найдено под торговым названием трипаранол. На доклинических исследованиях на крысах и собаках его называли MER/29. Он показал, что способен снижать уровень

холестерина на 20–25% путем блокирования синтеза холестерина. При более подробном изучении механизма действия трипаранола было выявлено, что он снижает уровень холестерина путем ингибирования превращения дисмостерола в холестерин, а это значит, что данное вещество действовало на последней стадии синтеза холестерина [12, 13]. Этот факт заставил ученых скептически относиться к трипаранолу в плане его клинического использования. Они показали, что дисмерол аккумулировался в организме и его концентрация составляла до 30% от уровня всех липидов. В конечном счете стало ясно, что уровень липидов крови, который составлял холестерин и дисмерол, оставался высоким, хотя уровень общего холестерина крови снижался. Также, учитывая высокую структурную схожесть с холестерином, дисмостерол активно участвовал в усугублении атеросклеротического процесса, встраиваясь в интиму артерий и способствуя росту атеросклеротической бляшки. Как выяснилось, отрицательных эффектов трипаранола стало больше, чем положительных. Побочные эффекты препарата оказались довольно серьезными, он приводил к развитию катаракты, вплоть до слепоты, и выпадению волос у крыс и собак.

Ради исторического факта следует отметить, что в начале 60-х гг. разразился большой скандал вокруг трипаранола вплоть до судебных исков. Стало известно об его отрицательном влиянии на зрение за несколько месяцев до одобрения лекарства в FDA. Также известно, что до этого момента препарат пользовался большим спросом в сфере продаж, но после такого провала многие фармацевтические компании были вынуждены просто прекратить поиск новых лекарств, блокирующих синтез холестерина. Предполагалось, что нежелательные эффекты были связаны со снижением концентрации холестерина в плазме крови, а значит, при подавлении синтеза холестерина любым другим способом следует ожидать такого же эффекта. Однако это были всего лишь предположения, точный механизм, вызывающий столь серьезные побочные эффекты у животных, не был установлен, а значит, и существовало мнение, что только трипаранол может обладать такими нежелательными эффектами, а применение какого-то другого препарата, блокирующего синтез холестерина, может оказаться вполне безопасным. Большим препятствием в поиске и дальнейшем применении холестеринснижающих препаратов стала FDA, требования которой стали гораздо жестче, а получить разрешение на применение препарата данной группы стало практически невозможным.

Следующие двадцать лет стали «пропастью» в поиске препаратов, блокирующих синтез холестерина на более ранних стадиях. Не зарегистрировано ни одного препарата, который был бы одобрен.

ФАКТИЧЕСКОЕ РОЖДЕНИЕ СТАТИНОВ

Если окунуться в историю в начало XX века, можно вспомнить выдающееся «случайное» открытие Флеминга. В одной из чашек Петри на агаре с бактериями выросла

колония плесневых грибов. Далее Флеминг обнаружил, что колонии бактерий вокруг плесневых грибов стали прозрачными из-за разрушения клеток. Логично было предположить, что грибы выделили что-то, что может убивать бактерии, а, соответственно, это что-то и можно использовать как оружие в борьбе с бактериями. Флемингу удалось выделить активное вещество, разрушающее бактериальные клетки, – пенициллин. Вернемся в эпоху рождения статинов. В 70-х гг. вдохновленные примером Флеминга, множество фармацевтических компаний с азартом занимались изучением производства антибиотиков, глубоко изучались новые соединения, синтезируемые грибами и другими микроорганизмами, влияющие на силу их антибактериального действия. Практически вся сфера фармацевтики была в поиске новых антибактериальных средств.

В 1971 г. японский ученый Akira Endo, также изучавший продукты жизнедеятельности грибов, растущих на питательных средах, сделал предположение, что эти грибы, возможно, также синтезируют вещества, естественным путем блокирующие синтез 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. Endo заинтересовался метаболизмом холестерина еще в 1965 г., но получить стипендию на исследовательскую работу тогда не удалось. В 1971 г. он начал исследовательскую работу, где изучал способность секрета грибов подавлять синтез меченного ацетатом холестерина в клеточной культуре. Исследовательская работа длилась 2 года, было проведено около 6 000 тестов. Поначалу результаты казались неопределенными, однако позже было обнаружено, что среда культуры *Penicillium citrinum* содержала поразительно мощный ингибитор синтеза холестерина, который был выделен и назван ML 236B, позже – компактином. Именно этот препарат стал родоначальником статинов. Endo и его помощники показали, что соединение блокирует включение ацетата, но мевалонат в холестерин не превращался. Было выяснено, что молекула ML236B включает домен гомолога к гидроксиметилглутарату и, предположительно, с его помощью связывается с редуктазой. Так был выведен специфичный ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы. Но оставалась неясной его эффективность и переносимость *in vivo*. Свой первый тест Endo провел на крысах, используя небольшие дозы препарата, скорее всего потому, что количество его было ограничено. Эффект от данной дозировки ученые заметили, однако когда были даны повторные дозы в течение уже более длительного времени, к удивлению Endo и его коллег закономерности влияния на уровень холестерина крови выявлено не было. Не желая мириться с потраченным зря временем и силами, ученые решили не сдаваться, теперь они продолжили исследование на собаках и получили противоположные результаты. Было выявлено закономерное значительное снижение уровня холестерина и плазмы крови. Также было показано, что лекар-

ство работает и на других животных. При анализе работы становится понятна причина отсутствия эффекта у крыс. На самом деле препарат подавляет синтез холестерина у крыс также 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. Появление в 70-х годах нового ингибитора синтеза холестерина не вызвало особого интереса в фармацевтической сфере. Можно предполагать, что данный факт был спровоцирован потерпевшим полное фиаско трипаранолом.

В 1971 г. японский ученый Akira Endo, изучавший продукты жизнедеятельности грибов, растущих на питательных средах, сделал предположение, что эти грибы, возможно, также синтезируют вещества, естественным путем блокирующие синтез холестерина

В 1977 г. Endo выступил с докладом в Филадельфии на симпозиуме, посвященном 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 на этом все не закончилось. Менее чем через месяц от первой публикации Michael S. Brown и Joseph L. Goldstein из University of Texas South western Medical School написали Endo письмо с просьбой предоставить образец препарата. В это время велись работы по изучению биосинтеза холестерина, в которых планировалось использовать данный препарат. Endo охотно выслал образец, и они пригласили его посетить Даллас после собрания в Филадельфии. Они сравнили результаты своих исследований, независимо проведенных в Японии и Далласе, выявили схожие результаты и совместно опубликовали их в статье в журнале Biological Chemistry (Journal of Biological Chemistry). В этой статье впервые рассказывалось о сильном возрастании количества энзимов редуктазы, включенных в клетки при терапии статинами. Так как статины являются конкурентными блокаторами, их действие внутри интактных клеток при достаточной концентрации тем выраженнее, чем меньше разведена цитоплазма. Это было установлено при изучении фибробластов человека и позднее – клеток печени. Через несколько лет исследователи показали, что такая избыточная продукция клеткой белка редуктазы происходит из-за попытки клеткой обойти блокирующее действие статинов, при этом происходит сильнейшее увеличение эндоплазматического ретикулаума. В результате клетки выглядели атипично, но это не были опухолевые клетки. Вследствие этого патологоанатомы сделали неверное заключение о канцерогенном действии высоких доз компактина.

РАННИЕ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЕ РАБОТЫ КОМПАКТИНА

В 1980 г. Yamamoto, Sudo и Endo установили, что если пациенту с высоким уровнем холестерина плазмы крови давать каждый день 50 мг компактина в течение месяца, то уровень холестерина снизится в среднем на 27%, а в отдельных случаях и до 35% [14]. Позднее в New England Journal of Medicine by Mabuchi et al опубликовали результаты еще одного интересного исследования в пользу препаратов, снижающих уровень холестерина [15]. Изучали небольшую группу пациентов с наследственной гиперхолестеринемией. Было показано снижение уровня общего холестерина с 390 до 303. У исследователей больше не оставалось сомнений в огромной ценности и перспективности данных препаратов.

НЕКОТОРЫЕ ФАКТЫ ИСТОРИИ ОТКРЫТИЯ СТАТИНОВ

Группа британских исследователей из лаборатории Beecham в процессе поиска новых антибиотиков практически одновременно с Endo выявили соединение соответствующий ML-236B. Выявили они его из другой плесени. Это соединение было названо компактином. Но к их большой ошибке, как выяснилось позже, работу с препаратом они прекратили, так как он не вызвал у них особого интереса, ведь занимались они исключительно поиском антибиотиков, а данный препарат с этой точки зрения оказался неэффективным. Только после того, как Endo опубликовал о своем открытии ингибиторов ГМГ-KOA-редуктазы, они поняли, какое упущение допустили. В их собственном докладе не упоминалось о близком сходстве между лактоновым кольцом в компактине и в 3-гидроксиметилглутарате. Только в 1980 г., после того как Endo уже опубликовал ряд статей о способности компактина блокировать синтез холестерина, в лаборатории Beecham начали подробно изучать препарат in vitro и in vivo на крысах. После чего они с уверенностью подтвердили, что открыт мощный ингибитор. Они также наблюдали отсутствие динамики уровня холестерина у крыс вопреки значимому на 70% ингибированию скорости синтеза холестерина in vivo. Они заблуждались так же, как Endo и его коллеги, и сделали вывод, что раз препарат не работает на крысах, значит и на человеке, а уровень общего холестерина и его фракций у крыс они так и не учли. Результаты, полученные Endo, объяснялись ни способностью подавлять синтез холестерина, а некими независимыми, не связанными с этим свойствами препарата. Все попытки снизить уровень холестерина путем ингибирования его синтеза были признаны безуспешными и работы в лаборатории Beecham прекращены.

НОВЫЙ ИНГИБИТОР СИНТЕЗА ХОЛЕСТЕРИНА, ОТКРЫТЫЙ MERCK

С этого времени практически каждая фармацевтическая компания вскоре начала проводить скрининг культур микроорганизмов как на антибиотики, так и на

ингибиторы синтеза холестерина. В компании Merck в 1978 г. начался поиск собственного статина, и уже через 2 недели был выделен свой ингибитор холестерина. Вещество позже было названо ловастатином и по биологическим свойствам было очень схоже с компактином и отличалось от него только по одной метильной группе. Ранние клинические исследования, начатые в 80-х гг., вдохновляли ученых с энтузиазмом продолжать изучение блокаторов холестерина, но позже случилось нечто странное...

ТЯЖЕЛОЕ ВРЕМЯ ДЛЯ СТАТИНОВ

1980 г. выдался очень тяжелым в судьбе статинов. На ежегодной конференции в Америке, посвященной достигнутым результатам рабочих групп, где планировалось шумно обсуждать достижения в области блокаторов синтеза холестерина, случилось то, чего никто не мог ожидать. Поступил звонок из Японии, где проходили исследовательские работы по изучению влияния компактина на собаках. Было сообщено, что все работы внезапно прекращены, но давать комментарии коллеги из Японии отказались. Тем не менее, по слухам, стало ясно, что при назначении больших доз компактина на длительный срок у собак обнаружили лимфому кишечника. Данная новость всех повергла в большие сомнения в отношении статинов. Однако оставалось очень много вопросов, на которые никто не хотел отвечать. Merck уже проводили исследование свойств ловастатида на собаках и пока не сталкивались с развитием рака кишечника. Alberts и многие другие исследователи Merck планировали, по крайней мере, продолжить изучение побочного действия ловастатида на животных. В поисках ответов на создавшиеся многочисленные вопросы Vagelos вместе с партнером Merck отправились в Японию, но ничего существенного для себя не выяснили. Та небольшая группа больных, которые получали ловастатин в небольших дозировках, были тщательно осмотрены для исключения любых признаков рака. Однако, как и предполагалось, ничего подобного не было замечено.

В возможности дальнейшего изучения препаратов, снижающих холестерин, Vagelos заручился поддержкой исследователей, которые работали с пациентами с наследственной формой гиперхолестеринемии с гетерозиготной формой, на тот момент была хорошо известна роль гиперхолестеринемии в развитии ИБС, а также клиницистов, видевших положительные результаты терапии ловастатином на ранних этапах исследований. Вскоре, приложив усилия, они получили согласие FDA на проведение дополнительных исследований у пациентов высокого риска.

ДЕЙСТВИТЕЛЬНОСТЬ О КОМПАКТИНЕ. ЗНАЧИМОСТЬ СТАТИНОВ В ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Годы сравнительных контролируемых исследований показали, что в группах, в которых десятки тысяч больных

получали плацебо или статины, не установили разницы в группах по частоте выявления рака. Результаты японцев, по всей видимости, обусловлены были высочайшей дозой, которую давали собакам. Она в 200 раз превышала эффективную дозу.

Значимость статинов трудно переоценить в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и лечении атеросклероза. Невозможно представить лечение ишемической болезни сердца без препаратов, снижающих холестерин. Ранее ни один препарат не снижал уровень липидов плазмы. Так, в исследовании NIH Coronary Primary Prevention Trial от 1984 г. при применении холестерина уровень общего холестерина снизился лишь на 10%, а ХС ЛНП на 20%. Это было вполне достаточно, чтобы уменьшить количество коронарных осложнений, но только на 20%. Результат едва достиг статистической достоверности. В дальнейшем в исследовании 4S, проходившем в Скандинавии, уровень холестерина был снижен до 25%, ХС ЛНП до 35%, а снижение смертности от ИБС на 42%. Это самый настоящий прорыв! Исследование проходило с использованием симвастатида – второго статина, который был открыт при изучении ловастатида, и продемонстрировало значительное снижение смертности от всех причин.

Настало новое время в лечении гиперхолестеринемии и ИБС. Недавний метаанализ 14-ти исследований статинов, включающий 90 056 больных, леченных ловастатином, симвастатином, правастатином, флувастатином либо аторвастатином, продемонстрировал, что наилучшим предиктором снижения коронарных событий является снижение уровня ХС ЛНП. Причем его снижение на каждый 1 ммоль/л уменьшает риск важнейших сосудистых событий на 20%.

Мнение, что снижение холестерина может оказать отрицательное действие на организм, было полностью опровергнуто. Но несмотря на это, многие клиницисты продолжали скептически относиться к статинам и были достаточно сдержаны в отношении активного лечения гиперхолестеринемии.

Крупномасштабные исследования симвастатида, проводившиеся в 90-х гг., показали, что препарат эффективен в отношении мужчин и женщин, молодых и пожилых, у пациентов с сахарным диабетом и без.

С тех пор, как в 1987 г. в продажу вышел первый статин – ловастатин – прошло немало времени. С тех пор и до нашего времени целевые значения уровня общего ХС и ХС ЛНП постоянно снижались на основании все новых исследовательских работ. Одновременно проводились поиски и исследования все более эффективных статинов. После природного ловастатида были получены полусинтетические правастатин и симвастатин (первое поколение статинов). Затем были получены полностью синтетические статины флувастатин (второе поколение), аторвастатин и церивастатин (третье поколение). Последним из клинически изученных и активно применяемых стал розувастатин (четвертое поколение). В настоящее время ведутся исследования новых ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы – гленвастатина, питавастатида и др. Какое

место они займут среди других статинов, покажут исследования, которые ведутся в настоящее время. Сегодня деление статинов по поколениям не имеет смысла, так как различий в эффективности по этому параметру не выявлено. Исследований по прямому сравнению статинов практически не проводилось или они не отвечают требованиям доказательной медицины (т. е. учитывают не твердые клинические, а суррогатные конечные точки), либо в них сравниваются неэквивалентные дозы разных статинов (как, например, PROVE IT). Поэтому, выбирая статин, нужно опираться на доказательную базу.

НОВЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ В ИСПОЛЬЗОВАНИИ СТАТИНОВ

Казалось бы, масштабы использования статинов были уже окончательно определены определенными нозологиями, где статины приносят ощутимую пользу. Сегодня с энтузиазмом обсуждается целесообразность назначения статинов пациентам с хронической сердечной недостаточностью. Результаты ранее выполненных крупных исследований не позволяли ответить на этот вопрос [16]. Было отмечено, что инфаркт миокарда у таких больных развивался не часто. Так как преимущество статинов проявлялось в основном в профилактике развития инфаркта миокарда, высказывались сомнения по поводу эффективности применения статинов у пациентов с ИБС при наличии ХСН. В то же время результаты многих нерандомизированных исследований позволяли предполагать, что применение статинов сопровождается улучшением прогноза больных с ХСН, и указывали на положительное влияние статинов на функцию ЛЖ и клиническое состояние больных с ХСН ишемической и неишемической природы.

Наличие системного воспаления как «пускового» механизма развития СНСФВ обосновывает использование статинов у этих больных. Статины улучшают окислительный баланс в эндотелиальных клетках и тем самым восстанавливают биодоступность оксида азота, причем делают это независимо от своего влияния на липопротеины низкой плотности (Ramasubbu K, 2008; Antoniades 2011). В экспериментальной модели с артериальной гипертонией было показано, что повышение биодоступности оксида азота в кардиомиоцитах и фибробластах, связанное с приемом статинов, сопровождается реверсией гипертрофии и фиброза миокарда и улучшением диастолической функции левого желудочка (Ramasubbu 2008). По данным эндомиокардиальной биопсии у больных с СНСФВ на фоне приема статинов отмечалось уменьшение содержания в миокарде нитротирозина (маркера активности окислительных процессов) и повышение активности протеинкиназы G, а также уменьшение размера кардиомиоцитов и их остаточного напряжения (Paulus W, Tschope C 2013).

В ряде небольших исследований, а также в одном регистре использование статинов улучшало прогноз больных с СНСФВ (Fukuta 2005; Nochioka 2015; Alehagen 2015). В НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова недавно

завершили ретроспективное когортное исследование среди 223 больных с гипертоническим сердцем, в котором прием статинов ассоциировался с трехкратным снижением риска прогрессии степени диастолической дисфункции и двукратным снижением риска развития СНСФВ (Овчинников А., 2016). При этом отсутствие приема статинов явилось независимым предиктором развития СНСФВ и прогрессии степени диастолической дисфункции.

В свете современных взглядов на патогенез ХСН применение статинов в составе комплексной терапии представляет большой интерес. В отечественных рекомендациях по лечению ХСН статины отнесены к разряду дополнительных лекарственных средств с С-уровнем доказанности. Это означает, что эффективность и безопасность этих препаратов в связи с недостаточным количеством крупных рандомизированных исследований требует уточнения.

Предпосылкой к использованию статинов у больных с сердечной недостаточностью могло стать выявление у ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы целого ряда позитивных эффектов, не зависящих от основного гиполипидемического действия. Среди плейотропных эффектов, важных с точки зрения воздействия на патогенетические механизмы ХСН, можно выделить противовоспалительный, антипролиферативный, антиоксидантный, а также улучшение функции эндотелия [10]. Кроме того, полезными при ХСН могут оказаться выявленные у статинов свойства подавлять активность симпатической нервной системы, ангиотензиновых рецепторов, положительно влиять на гибернирующий миокард. Многоцентровые плацебо-контролируемые исследования доказали, что статины достоверно снижают риск общей и коронарной смерти.

В компании Merck в 1978 г. начался поиск собственного статина, и уже через 2 недели был выделен свой ингибитор холестерина. Вещество позже было названо ловастатином и по биологическим свойствам было очень похоже с компактином и отличалось от него только по одной метильной группе

Реализация идеи применения статинов при ХСН связана с рядом проблем, которые подробно обсуждаются как в зарубежной, так и в отечественной литературе. Суть их сводится к вероятности ухудшения течения ХСН на фоне лечения гиполипидемическими средствами в связи со снижением уровня холестерина. Однако на сегодняшний день имеются данные, свидетельствующие о перспективности применения ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы при ХСН, особенно актуальное направление – изучение возможных эффектов статинов при лечении больных с ХСН с сохраненной фракцией выброса, учитывая высокую частоту выявления диастолической дисфункции и отсутствие специфической терапии

Сегодня важной проблемой является лечение диастолической ХСН, так как ни один класс препаратов,

эффективных при СН, не доказал свою состоятельность при ДСН. В последних рекомендациях ОССН тактика медикаментозной коррекции диастолической сердечной недостаточности носит, скорее, предположительный характер.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предварительные результаты клинических исследований ингибиторов холестерина, казавшиеся недостоверными, были тем не менее впечатляющими, когда проводилась общая оценка результатов.

Липидная теория предполагала, что повышенный уровень холестерина лежит в основе развития атеросклероза. Не было утверждения, что это единственно верная причина, но очень весомая. Считалось, что снижение уровня холестерина плазмы крови должно приводить к уменьшению прогрессирования атеросклероза и к уменьшению его клинических проявлений.

Категории пациентов, у которых статины способны улучшить прогноз, включают в себя широкий спектр нозологий: ИБС (первичная и вторичная профилактика инфаркта миокарда), сахарный диабет, атеросклероз периферических артерий, пациенты, перенесшие нарушение мозгового кровообращения, имеющие высокий риск фатальных неблагоприятных кардиальных событий по шкале SCORE, – более 5%, риск ИБС по Фрамингемской шкале более 20%.

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 большинства рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, мы можем с уверенностью утверждать о целесообразности раннего начала терапии статинами на длительный срок. Возможно, раннее и эффективное воздействие на гиперхолестеринемию и другие факторы риска снизят потребность в инвазивных вмешательствах. Также появился новый интерес в дальнейшем изучении гиполипидемических препаратов, изучении плейотропных эффектов статинов.

Ключевые моменты истории изучения статинов

- 1913: модель насыщения холестерином кролика.
- 1939: семейная гиперхолестеринемия, связь ксантом и стенокардии с гиперхолестеринемией.
- 1949: липопротеиды человеческой плазмы и их корреляция с риском ишемической болезни сердца (ИБС).
- 1955: Keys' SevenCountryStudy: 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 (AmericanHeartAssociation) впервые вводит понятие «благоразумная» низкожировая диета.
- 1952–1954: Kinsell и Ahrens, уровень холестерина крови здоровых людей повышается при приеме насыщенных жиров с пищей.
- 1964: Nobel Prizeto Konrad Bloch, изучение пути биосинтеза холестерина, что через 10 лет привело к созданию статинов.
- 1966–1969: уменьшение уровня холестерина крови путем сокращения потребляемых насыщенных жиров приводит к снижению риска ИБС. Однако данные неубедительны.
- 1971: ЛНП и регуляция метаболизма холестерина и липопротеидов.
- 1976: открытие первого эффективного препарата статина (статины не проходили регистрацию до 1987 г).
- 1980: открытие мевалолина (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, леченных 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: Brownand Goldstein получили нобелевскую премию за работу над регуляцией метаболизма холестерина и ЛНП.
- 1994: Эра статинов: Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), первое действительно широкомасштабное 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.

ЛИТЕРАТУРА

1. Steinberg D. Chemotherapeutic approaches to the problem of hyperlipidemia. *Adv Pharmacol*, 1962, 1: 59-159.
2. Cottet J, Redel J, Krumm-Heller C, and Tricaud ME. Hypocholesterolemic property of sodium phenylethylacetate (22 TH) in the rat. *Bull Acad Natl Med*, 1953, 137: 441-442.
3. Cottet J, Mathivat A, and Redel J. Therapeutic study of a synthetic hypocholesterolemic agent: phenyl-ethyl-acetic acid. *Presse Med*, 1954, 62: 939-941.
4. Fredrickson DS and Steinberg D. Inhibitors of cholesterol biosynthesis and the problem of hypercholesterolemia. *Ann N Y Acad Sci*, 1956, 64: 579-589.
5. Steinberg D, Fredrickson DS and Avigan J. Effects of 4-cholestenone in animals and in man. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1958, 97: 784-790.
6. Steinberg D and Fredrickson DS. Inhibition of lipid synthesis by alpha-phenyl-N-butyrate and related compounds. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1955, 90: 232-236.
7. Fredrickson DS and Steinberg D. Failure of alpha-phenylbutyrate and beta-phenylvalerate in treatment of hypercholesterolemia. *Circulation*, 1957, 15: 391-396.
8. Oliver MF and Boyd GS. Effect of phenylethyl-acetic acid and its amide (hyposterol) on the circulating lipids and lipoproteins in man. *Lancet*, 1957, 273: 829-830.
9. Grande F, Anderson JT and Keys A. Phenyl butyramide and the serum cholesterol concentration in man. *Metabolism*, 1957, 6: 154-160.
10. Fredrickson DS, Peterson RE and Steinberg D. Inhibition of adrenocortical steroid secretion by delta 4-cholestenone. *Science*, 1958, 127: 704-705.
11. Tomkins GM, Nichols CW, Chapman DD et al. Use of delta 4-cholestenone to reduce the level of serum cholesterol in man. *Science*, 1957, 125: 936-937.
12. Blohm TR and MacKenzie RD. Specific inhibition of cholesterol biosynthesis by a synthetic compound (MER-29). *Arch Biochem Biophys*, 1959, 85: 245-249.
13. Avigan J, Steinberg D, Thompson MJ and Mosettig E. Mechanism of action of MER-29, an inhibitor of cholesterol biosynthesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 1960, 2: 63-65.
14. Yamamoto A, Sudo H, and Endo A. Therapeutic effects of ML-236B in primary hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 1980, 35: 259-266.
15. Mabuchi H, Haba T, Tatami R et al. Effect of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10-levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*, 1981, 305: 478-482.
16. Сергиенко И.В. История появления статинов. *Атеросклероз и дислипидемии*, 2011, 1. <http://cyberleninka.ru/article/n/istoriya-poyavleniya-statinov>.