**История открытия статинов**

**1. Попытки снижения уровня холестерина**

Интерес к использованию препаратов, снижающих уровень холестерина, возник ещё до появления доказательств связи его уровня с риском развития сердечно - сосудистых заболеваний, в частности - ИБС. Началом использования препаратов, снижающих уровень холестерина крови, можно считать 1962 год. В клинической практике реально имелся небольшой выбор препаратов, причём их эффективность и безопасность требовали подтверждения. В то время еще не были найдены лекарственные средства, 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, синтеза стероидных гормонов и желчных кислот. Соответственно, предполагалось, что изменение этих важных процессов может вызвать побочные эффекты. Высказывались предположения, что невозможно точно титровать дозу препаратов и, следовательно, данные препараты могут нарушить структуру и функцию клеточных мембран, если синтез липопротеинов будет подавлен. Такова была суть высказываний, сделанных в 50-х гг. 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 несущественна в последующем биосинтезе холестерина. Следует отметить, что это часто упускают из вида. При всасывании основных компонентов пищи (жирные кислоты, углеводы, аминокислоты) происходит выработка коэнзима А, а не свободного ацетата. Ацетил коэнзим А, каким бы путём он ни 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 J. 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, сходный 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 за счет 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.

**2. Трудности в разработке препаратов, блокирующих синтез холестерина**

В середине 50-х гг. в компании Wm. S. Merrell производился широкий скрининг химических соединений, 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 снижает 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 десмостерола в холестерин, то есть препарат действовал на самой последней стадии синтеза холестерина. Такая информация заставила пересмотреть возможность клинического использования трипаранола. Например, было показано, что десмостерол накапливался в плазме крови и достигал там уровня 30% от общего содержания липидов. Т.о., несмотря на снижение уровня холестерина крови, общее содержание липидов (холестерин + десмостерол) оставалось повышенным. Более того, было показано, что десмостерол также активно участвует в образовании атеросклеротической бляшки, откладываясь в интиме артерий, что неудивительно, ведь его молекула отличается от молекулы холестерина только отсутствием одной двойной связи. Довольно умеренно снижая уровень холестерина и приводя к накоплению десмостерола в плазме крови, трипаранол способствовал дальнейшему развитию атеросклероза. К тому же, будучи практически неэффективным, лекарство обладало серьёзными побочными эффектами.

Быстро стало понятно, что оно вызывает развитие катаракты (вплоть до слепоты на фоне высоких доз) и выпадение шерсти у крыс и собак.

Поражение трипаранола вынудило многие фармацевтические компании прекратить разработку лекарств, блокирующих синтез холестерина, хотя механизм повреждения глаз и выпадения волос всё ещё не был известен.

**3. Рождение статинов: Akira Endo**

В 1971 г. доктор Akira Endo, работавший в Токио, предположил, что продукты жизнедеятельности грибов, которые растут на питательной среде (для получения пенициллина лучшего качества), должно быть, также содержат 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 крайне 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 возвращении в Токио Endo со своим коллегой доктором Masao Kuroda в лаборатории Sankyo 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. Они изучали возможность использования продуктов жизнедеятельности культуры грибов для торможения поступления холестерина в клетки. Однако результаты были удручающе неопределёнными. Но после 2-х лет работы и проведения около 6000 тестов они пришли к реальной победе. Среда культуры Penicillium citrinium 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 ML-236B, позже названная компактином, включает домен гомолога к гидроксиметилглутарату и предположительно с его помощью связывается с редуктазой. Можно считать, что именно этот препарат стал родоначальником статинов.

Теперь у Sankyo был 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 6000 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 снижение уровня холестерина плазмы крови. Также было показано, что лекарство работает у кроликов, кур и обезьян. При ретроспективном анализе причина отсутствия эффекта у крыс становится понятна. На самом деле, препарат подавляет синтез холестерина у крыс также эффективно, как и у других видов, хотя при этом и происходит компенсаторное повышение содержания энзимов редуктазы. Уровень ХС ЛНП у крыс очень низок, основная часть холестерина плазмы находится в составе ЛВП. Поэтому, несмотря 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 гг. нового ингибитора синтеза холестерина не вызвало большого энтузиазма в фармацевтической индустрии.

В 1977 г. Endo представил доклад в Филадельфии на симпозиуме, посвященном лекарствам, влияющим на обмен липидов (Drugs Affecting Lipid Metabolism), куда приехали представители ведущих фармацевтических компаний. К удивлению, его выступление не вызвало интереса. Однако впечатляющие возможности не были упущены. Менее чем через месяц после первой публикации Michael S. Brown и Joseph L. Goldstein из University of Texas Southwestern Medical School обратились к Endo с просьбой предоставить образец препарата для использования в исследованиях по регуляции биосинтеза холестерина. Endo выслал образец и был приглашен посетить Даллас. Они сравнили результаты своих исследований, независимо проведённых в Токио и Далласе, выявили сопоставимость и совместно опубликовали их в журнале Биохимия (Journal of Biological Chemistry)]. В этой статье впервые описывалось выраженное увеличение количества энзимов ГМГ-КоА-редуктазы, включённых в клетки, при терапии статинами. Т.к. статины являются 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 столь выраженная гиперпродукция клеткой ГМГ-КоА-редуктазы, происходящая из-за попытки клетки «обойти» ингибирующее действие статинов, сопровождается гигантским нарастанием эндоплазматического ретикулума. В результате клетки выглядели атипично, но это не были опухолевые клетки. При ретроспективной оценке становится понятно, что данное обстоятельство могло стать причиной неверного патологоанатомическогр заключения о канцерогенных свойствах высоких доз статинов.

Группа британских учёных из лаборатории Beecham, занимаясь поисками антибиотиков, независимо от Endo и практически в одно и то же время с ним выделила 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 его исследования были прекращены. Только после того, как Endo сообщил 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 г., после того, как Endo уже опубликовал ряд статей о способности компактина ингибировать синтез холестерина, в лаборатории Beecham начали исследовать препарат in vitro и in vivo на крысах. После чего они с готовностью подтвердили, что открыт мощный ингибитор синтеза холестерина. При этом наблюдалось отсутствие динамики уровня холестерина у крыс вопреки ингибированию скорости синтеза холестерина in vivo на 70%. Было сделано поспешное заключение, что если лекарство не работает на крысах, то оно не будет работать и у других видов. Однако в исследовании Endo на собаках и обезьянах было показано, что на фоне терапии уровень холестерина снижается. Видимо, исследователи лаборатории 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 не способностью ML-236B подавлять синтез холестерина, а некими независимыми обстоятельствами, не связанными с этим свойством препарата. Все попытки снизить уровень холестерина путём ингибирования его синтеза были признаны бесплодными, и работы в лаборатории Beecham прекращены.

В 1980 г. Yamamoto, Sudo и 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 Mabuchi и его коллеги опубликовали результаты ещё одного клинического исследования, в котором участвовало 7 пациентов с гетерозиготной формой семейной гиперхолестеринемии. Они показали снижение уровня общего холестерина с 390 до 303 мг/дл. Больше не оставалось сомнений в огромной перспективности новой группы лекарственных препаратов. Akira Endo открыл эру статинов.

**4. Начало работы над статинами в Merck: 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 не только на антибиотики, но и на ингибиторы синтеза холестерина. Но вскоре после того, как Endo опубликовал свои работы, P. Roy Vagelos, президент исследовательских лабораторий Merck, подписал конфиденциальное соглашение 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, в компании Merck начался поиск собственного статина. Скрининг проводился с октября 1978 г., и уже через 2 недели был выделен образец №18, в противоположность Endo, которому пришлось провести около 6000 тестов, прежде чем достичь результата. Открытый препарат, ловастатин, отличался от молекулы компактина только одной метильной группой и имел очень схожие биологические свойства.

Результаты предварительных клинических исследований, начатых в 1980 г., в самом деле выглядели многообещающими. Но осенью 1980 г. вся исследовательская программа Merck была внезапно прекращена.

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 выделил из культуры других грибов (Monascus ruber) ещё один высокоэффективный ингибитор синтеза холестерина, который был назван монаколин К. Его химическая структура очень схожа с компактином, отличаясь только добавлением атома углевода на одном из колец. Endo подал в Японии заявление на патент в феврале 1979 г.

Тем временем в компании Merck были заняты своей скрининговой программой и, как упоминалось ранее, очень быстро получили свой первый многообещающий ингибитор - соединение, синтезируемое грибами (Aspergillus terreus), отличными от тех, что использовал Endo. Вещество получило название мевинолин (позднее заменённое на ловастатин). Компания Merck подала заявление в США на получение патента в июне 1979 г. Удивительным фактом стало то, что структуры 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!

**5. Угроза потери статинов**

Осенью 1980 г. компания 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. На этой конференции много внимания уделялось исследованиям мевакора (ловастатина).

Во время конференции представитель Merck 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 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. Лаборатория Merck уже проводила исследование свойств ловастатина на собаках и пока не сталкивалась с развитием злокачественных опухолей кишечника. Но впереди ещё было много работы, дальнейшие результаты которой могли подтвердить находки японцев. Компания Merck уже вложила 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 этот проект. Jonathan Tobert получил обнадеживающие результаты при изучении эффективности и безопасности ловастатина в клинике.

Только небольшая группа больных получала ловастатин в исследованиях Merck, и то в низких дозах, и всё же было решено тщательно обследовать их на предмет наличия признаков опухолевого заболевания. Нужно отметить, что ни в те времена, ни позже (даже после многих лет исследований на тысячах пациентах по всему миру) ничего обнаружено не было. Merck только столкнулся с неподтверждёнными слухами и отсутствием возможности получить более подробную информацию. Как часто выявлялись опухоли у собак? На каких дозах они возникали? Насколько сопоставимы эти дозы были с теми, которые требовались для лечения гиперхолестеринемии у людей? Alberts и некоторые другие исследователи Merck хотели, по крайне мере, продолжить токсикологические исследования 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 оценки безопасности препарата. Однако Sankyo отказывались от комментариев. Vagelos получил подтверждение'через американскую фармацевтическую компанию, работавшую с японцами, что слухи, скорее всего, правдивы.

Теперь Vagelos получал поддержку от исследователей, которые напрямую работали с пациентами с гетерозиготной формой семейной 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 способно существенно продлить им жизнь. И даже с учётом возможности опасных для жизни побочных эффектов приём статинов может быть выгодным для отдельных категорий больных. Отказ от попыток внедрения статинов в практику лишал их шанса выжить. Более того, до сих пор не существовало реальных доказательств, что компактин действительно токсичен для людей, были только сообщения о его вредности в очень больших дозах у собак. Нельзя было точно оценить степень риска, 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 не хватало только поддержки властей, к чьему мнению прислушалась бы FDA. Вскоре сотрудники Merck представили все результаты работы компании FDA и получили разрешение на дополнительные исследования у пациентов высокого риска. Компания Merck отдавала первый статин в руки клиницистов.

**Заключение**

холестерин статин липид лекарство

Появление ингибиторов редуктазы 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермента A (HMG-CoA), или статинов, совершило переворот в лечении гиперхолестеринемии. Статины стали препаратами, наиболее часто назначаемыми для лечения этого состояния, что обусловлено их эффективностью в снижении ЛПНП, а также хорошей толерантностью и безопасностью применения.

**Список литературы**

1 - http://cardioline.ru/index.php/statiny-v-sovremennoj- kardiologicheskoj -praktike/istoriya-sozdaniya-statinov

- http://www.tiensmed.ru/news/cto-takoe-aterosklerozl.html

- http://www.tiensmed.ru/news/holesterin-aterosklerozl.html

- www.kardio.ru > Журнал «Здоровое сердце» > журнал «№1»

- Европейская фармакопея 5.0. (перевод)