



4S í rúman aldarfjórðung

Guðmundur Þorgeirsson

Fyrirverandi prófessor, yfirlæknir

gudmth@landspitali.is

„Æðakölkun er langvinn bólgja af völdum kólesteróls.“

Rudolph Virchow. Í Virchow R: Die Cellularpathologie in ihre Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre A. Berlin: Hirschwald 1858.

„Endanleg sömmun á réttmæti kólesterólkennningarinnar fékkst með 4S rannsókninni þar sem kransæðasjúklingar voru meðhöndlaðir með simvastatíni. Rannsóknin sýndi að kólesteróllækkandi lyfjameðferð leiddi til mikillar fækkunar alvarlegra áfalla af völdum hjarta- og æðasjúkdóma.“

Thomas Lüscher. Eur. Heart J 2020; 41: 4100-4102.

Það var söguleg stund á ársþingi American Heart Association í Dallas í nóvember 1994 þegar niðurstöður Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) voru kynntar. Þær mörkuðu tímamót á margvíslegan hátt. Í fögnuði viðstaddra endurspegladist feginleiki magnaður þeirri tilfinningu að nú væri þrasinu um þennan sjúkdóm og orsakir hans lokið. Sú varð þó ekki raunin enda málið flókið og margir áhrifa- og orsakavaldar sem gegna hlutverki. En þarna fengust afgerandi svör við spurningum sem höfðu verið á dagskrá hátt í heila öld, meðal annars haldgóð svör við spurningunni: Hvað er hægt að gera fyrir hinn gríðarstóra sjúklingahóp með kransæðasjúkdóm og blóðfíturöskun?

Sannfærandi niðurstöður

4S var ekki fyrsta íhlutunarrannsóknin sem beindist að hækkun kólesteróli en hún var fyrsta statínrannsóknin á kransæðasjúklingum og hún var vonduð, framskyggn slembirannsókn með mikið tölfræðilegt afl sem byggðist á kröftugri íhlutun. Niðurstöðurnar sýndu á sannfærandi hátt að sjúklingar með kransæðasjúkdóm og hátt kólesteról hafa ótvíræðan og klínískt mikilvægan ávinning af kólesteróllækkun með simvastatíni, sem birtist meðal annars í færri andlátum (30%), lækkaðri kransæðadánartíðni (42%), færri hjartaáföllum (34%) og færri kransæðaaðgerðum (37%).¹ Á endanum sparar meðferðin fjármuni með því að fækka spítala-innlögnum og kransæðaaðgerðum og minnka þörf fyrir ýmsa aðra heilbrigðisþjónustu. Hin fræga skammstöfun 4S stendur fyrir Scandinavian Simvastatin Survival Study. Í upphafi átti 4S einnig að vísa til fjögurra Skandinavíulanda því í fyrstu drögum var Ísland ekki í hópnum en kom inn síðar sem fimmta landið með alls 157 þátttakendum. Það var tilviljun að heildarfjöldi þátttakenda í rannsókninni varð nákvæmlega 4444.

Miklu skipti fyrir áhrif 4S á heilbrigðisþjónustu að simvastatín reyndist öruggt lyf með fáar aukaverkanir. Fjölmargar rannsóknir á öðrum statínum komu í kjölfarið og sýndu hið sama fyrir lyfjaflokkinn í heild. Engar vísbendingar komu fram um auknið þunglyndi í meðferðarhópum né um voveifleg dauðsföll, sem hafði verið áhyggjuefni, og tíðni krabba-meina lækkaði.

Stóra ágreiningsefnið í rúma öld hefur verið spurningin um hlutverk kólesteróls í meinmyndun og meinþróun æðakölkun-

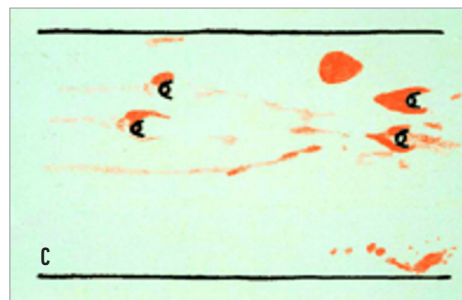
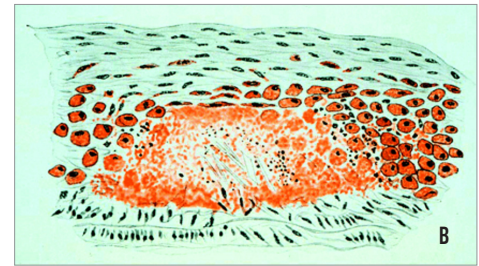
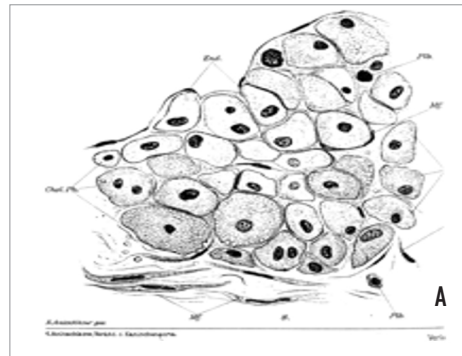
ar. Er kólesterólið orsakvaldur eða áhrifa-laust teikn um hinn raunverulega skaðvald? Jafnvel eftir að allskonar rannsóknir höfðu sýnt línulegt samband á milli kólesteróllækkunar og ávinnings heyrðust raddir um að kólesteróllækkunin sem slík væri ekki aðalatriðið; statín hefðu flókin áhrif og eitthvað annað en kólesteróllækkun gæti skýrt gagnsemina.

Æðakölkun og kólesteról

Þótt flest bendi til þess nú að Virchow hafi hitt naglann beint á höfuðið árið 1858 með orðunum sem vitnað er til í upphafi þessarar greinar, er upphaf kólesteról-sögunnar^{2,3} oft rakið til þýska læknisins og efnafræðingsins Ottó Reinhold. Hann sýndi árið 1910 að æðakölkunarskellur innihalda kólesteról í miklu magni og að 25 sinnum meira kólesteról er til í ósæð með mikla æðakölkun en í heilbrigðri ósæð. Fáum árum síðar hófst öld tilraunameinafræðinnar þegar rússneski herlæknirinn Nicolai Anichkov (mynd 1) fóðraði kanínur á hreinu kólesteróli leystu upp í sólblómaolíu. Í ósæðum tilraunadýranna þróuðust skellur (mynd 2) sem hafa vefjagerð og frumusamsetningu (2A og B) og jafnvel staðsetningu í slagæðakerfinu (2C)



Mynd 1 Nicolai Anichkov (1885-1964) á unga aldri.



Mynd 2 Kanínúmódel Anichkovs. A. Teikning af frumuklasa („Cholesterinphagozyten“) úr ósæð kanínu eftir 139 daga fýðrun með kólesteróli leystu í sólblómaolíu. B. Ósæðarskella eftir 124 daga af kólesterólríku fýðri og síðan 101 dag af hefðbundnu fýðri (chow). Anichkov vakti meðal annars athygli á: Grautarkenndum kjarna með kólesterólkristöllum og kalkörðum, frumuklössum með sumar frumurnar fitufylltar, bandvefshetta efst. C. Súdanlituð ósæð úr kanínu. Fyrstu breytingar æðakölkunar koma fram neðan við upptök millirifjaslagæða.

sem eru nauðalíkar æðakölkunarskellum í mönnum.²

Áhrifamiklar efasemdaraddir

Þegar horft er á þessar myndir frá horfinni öld vaknar spurningin: Hvers vegna höfðu rannsóknir Anichkovs ekki meiri áhrif, til dæmis á forvarnarstarf? Kannski lá þar að baki vantrú á að dýratilraunir gætu skýrt sjúkdóma í mönnum.² Allt hefur sinn tíma og tími tilraunameinafræðinnar var ekki runninn upp. Uppgötvun norska lyflæknisins Carls Muller, sem árið 1938 lýsti fjölskyldum með hátt kólesteról sem erfðist sem autosomal ríkjandi eiginleiki og tengdist 20-földu nýgengi kransæðasjúkdóms, vakti vissulega athygli. Samt héldu áhrifamiklar efasemdaraddir því fram að slík gríðarleg kólsterólhækkun og dramatískar afleiðingar hennar hefðu ekkert með venjulega æðakölkun að gera og hlyti að vera eitthvað allt annað.

Á næstu áratugum hrönnuðust upp margvísleg gögn sem tengdu kólesteról og æðakölkunarsjúkdóma í æðum; faraldsfræðilegar rannsóknir og lífefnafræðilegar. Gögn allt frá myndun kólesteróls og ferli þess í lífverum og sambandi fitu-

próteina og æðakölkunar í dýrum og mönnum, yfir í kortlagningu Browns og Goldsteins á sameindalíffræði arfgengrar kólesterólhækkunar. Þau urðu grundvöllur nútímaskilnings á kólesterólefnaskiptum.³ Sögu íhlutunarrannsókna má rekja aftur til 1916 og þær höfðu verið gerðar í einhverju formi þúsundum saman áður en 4S kom til sögunnar. En kappræðan hélt áfram. Árið 1976 sagði í ritstjórnargrein *BMJ*: „Sú hugmynd að hækkað kólesteról sé í sjálfu sér orsök kransæðasjúkdóms fær ekki staðist.“

Ágreiningur fjarar út

Ágreiningur um kólesteról sem áhættuþátt fjaraði smám saman út frammi fyrir yfirþyrmandi tölfræði fjölmargra faraldsfræðirannsókna með gríðarstór rannsóknarþýði. Ágreiningur um orsakasamband og þar með íhlutun sem meðferð eða forvörn var þó mjög hávær þar til statínin með sína kröftugu verkun og afgerandi ávinning komu til sögunnar. Þar var 4S bæði fyrst og fremst í flokki.

Heimildir

1. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary artery disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *The Lancet* 1994; 244: 1383.
2. Steinberg D. Thematic review series: The pathogenesis of atherosclerosis. An interpretive history of the cholesterol controversy, part I. *J Lipid Res* 2004; 45: 1583.
3. Goldstein JL, Brown MS. A century of cholesterol and coronaries. *Cell* 2015; 26: 161.