



FOURTH-GENERATION STATINS: ADVANCES IN LIPID-LOWERING THERAPY AND REDUCTION OF CARDIOVASCULAR RISK

Farida Azizova

*DSc, Associate Professor, Department of Functional Diagnostics
Tashkent Institute for Advanced Medical Training
Tashkent, Uzbekistan*

Shoymardon Turaev

*Head of the Department of Cardioneurology
“Turon” Sanatorium, Federation of Trade Unions of Uzbekistan
Tashkent, Uzbekistan*

ABOUT ARTICLE

Key words: fourth-generation statins; lipid-lowering therapy; cardiovascular risk; pitavastatin; bempedoic acid; PCSK9 inhibitors; inclisiran; low-density lipoproteins; lipoprotein(a); personalized medicine; statin intolerance; atherosclerosis; combination therapy; innovative drugs.

Received: 05.04.26

Accepted: 06.04.26

Published: 07.04.26

Abstract: Over the past four decades, statins have remained the cornerstone of cardiovascular disease prevention, evolving from natural compounds to highly effective third-generation drugs. However, the persistence of residual cardiovascular risk, statin intolerance, and the need for deeper lipid reduction have led to the emergence of fourth-generation agents. This paper examines the modern pharmacological landscape, including both improved statins and new classes of lipid-lowering drugs with different mechanisms of action.

Pitavastatin occupies an intermediate position, characterized by a favorable pharmacokinetic profile, minimal drug interactions, and a neutral effect on carbohydrate metabolism. Bempedoic acid represents an innovative drug that inhibits ATP citrate lyase, providing effective LDL cholesterol reduction without myotoxicity and demonstrating a reduction in cardiovascular events in patients with statin intolerance.

PCSK9 inhibitors, including monoclonal antibodies (evolocumab, alirocumab) and RNA interference agents (inclisiran), provide significant reductions in LDL cholesterol levels and the incidence of major cardiovascular complications. Inclisiran is

particularly notable for its convenience of use due to its twice-yearly administration.

Promising agents such as obicetrapib and RNA-based therapies targeting lipoprotein(a) open new possibilities for reducing residual risk not directly related to LDL cholesterol levels. These advances reflect a shift from traditional statin monotherapy to a personalized approach in lipid metabolism management, taking into account individual risk, genetic factors, and therapy tolerability.

Fourth-generation agents not only enhance the effectiveness of lipid-lowering therapy but also form a new paradigm for long-term cardiovascular disease prevention based on a comprehensive and individualized approach.

TO‘RTINCHI AVLOD STATINLARI: GIPOLIPIDEMIK TERAPIYADAGI YUTUQLAR VA YURAK-QON TOMIR XAVFINI KAMAYTIRISH

Farida Azizova

DSc, dotsent, Funktsional diagnostika kafedrası

Toshkent vrachlar malakasini oshirish instituti

Toshkent, O‘zbekiston

Shoymardon Turaev

Kardionevrologiya bo‘limi mudiri

“Turon” sanatoriyasi, O‘zbekiston kasaba uyushmalari federatsiyasi

Toshkent, O‘zbekiston

MAQOLA HAQIDA

Kalit so‘zlar: to‘rtinchi avlod statinlari; gipolipidemik terapiya; yurak-qon tomir xavfi; pitavastatin; bempedoyevaya kislota; PCSK9 ingibitorlari; inklisiran; past zichlikdagi lipoproteinlar; lipoprotein(a); shaxsiylashtirilgan tibbiyot; statinlarga toqatsizlik; ateroskleroz; kombinatsiyalangan terapiya; innovatsion preparatlar.

Annotatsiya: So‘nggi qirq yil davomida statinlar yurak-qon tomir kasalliklari profilaktikasining asosini tashkil etib kelmoqda va tabiiy birikmalardan yuqori samarali uchinchi avlod preparatlarigacha evolyutsiya qildi. Biroq saqlanib qolayotgan qoldiq yurak-qon tomir xavfi, statinlarga toqatsizlik va lipid darajasini yanada chuqurroq kamaytirish zarurati to‘rtinchi avlod preparatlarining paydo bo‘lishiga olib keldi. Ushbu ishda zamonaviy farmakologik landshaft, ya‘ni takomillashtirilgan statinlar hamda turli ta‘sir mexanizmlariga ega yangi gipolipidemik vositalar ko‘rib chiqiladi.

Pitavastatin oraliq o‘rinni egallaydi va qulay farmakokinetik profil, minimal dori o‘zaro ta‘siri hamda uglevod almashinuviga neytral ta‘siri bilan tavsiflanadi. Bempedoyevaya kislota ATF-sitrat-liaza ingibitori bo‘lib, miotoksikliksiz LDL

darajasini samarali kamaytiradi va statinlarga toqatsiz bemorlarda yurak-qon tomir hodisalarini kamaytirishini ko'rsatgan.

PCSK9 ingibitorlari, jumladan monoklonal antitanachalar (evolokumab, alirokumab) va RNK-interferensiya preparatlari (inklisiran), LDL darajasini va yirik yurak-qon tomir asoratlari chastotasini sezilarli kamaytiradi. Inkisiran yiliga ikki marta qo'llanishi bilan qulayligi bilan ajralib turadi.

Obisetrabib kabi istiqbolli preparatlar va lipoprotein(a)ga yo'naltirilgan RNK-dorilar LDL bilan bevosita bog'liq bo'lmagan qoldiq xavfni kamaytirishda yangi imkoniyatlarni ochadi. Ushbu yutuqlar an'anaviy statin monoterapiyasidan individual xavf, genetik omillar va davolashga chidamlilikni hisobga olgan holda shaxsiylashtirilgan yondashuvga o'tishni aks ettiradi.

To'rtinchi avlod preparatlari nafaqat gipolipidemik terapiya samaradorligini oshiradi, balki yurak-qon tomir kasalliklarining uzoq muddatli profilaktikasida kompleks va individual yondashuvga asoslangan yangi paradigmani shakllantiradi.

СТАТИНЫ ЧЕТВЁРТОГО ПОКОЛЕНИЯ: ДОСТИЖЕНИЯ В ГИПОЛИПИДЕМИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ И СНИЖЕНИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

Фарида Азизова

*DSc, Доцент, Кафедра функциональной диагностики
Ташкентский институт усовершенствования врачей
Ташкент, Узбекистан*

Шоймардон Тураев

*Заведующий отделением кардионеврологии
Санаторий «Турон», Федерация профсоюзов Узбекистана
Ташкент, Узбекистан*

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: статины четвёртого поколения; гиполипидемическая терапия; сердечно-сосудистый риск; питавастатин; бемпедоевая кислота; ингибиторы PCSK9; инклизирин; липопротеины низкой плотности; липопротеин(a); персонализированная медицина; непереносимость статинов; атеросклероз; комбинированная терапия; инновационные препараты.

Аннотация: На протяжении последних четырёх десятилетий статины остаются основой профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, эволюционируя от природных соединений к высокоэффективным препаратам третьего поколения. Однако сохраняющийся остаточный сердечно-сосудистый риск, непереносимость статинов и необходимость более глубокого снижения уровня липидов обусловили появление

препаратов четвёртого поколения. В данной работе рассматривается современный фармакологический ландшафт, включающий как усовершенствованные статины, так и новые классы гиполипидемических средств с различными механизмами действия.

Питавастатин занимает промежуточное положение, характеризуясь благоприятным фармакокинетическим профилем, минимальными лекарственными взаимодействиями и нейтральным влиянием на углеводный обмен. Бемпедоевая кислота представляет собой инновационный препарат, ингибирующий АТФ-цитрат-лиазу, обеспечивающий эффективное снижение уровня ЛПНП без миотоксичности и продемонстрировавший снижение сердечно-сосудистых событий у пациентов с непереносимостью статинов. Ингибиторы PCSK9, включая моноклональные антитела (эволокумаб, алирокумаб) и РНК-интерференционные препараты (инклизирин), обеспечивают значительное снижение уровня ЛПНП и частоты крупных сердечно-сосудистых осложнений, при этом инклизирин отличается удобством применения благодаря введению два раза в год.

Перспективные препараты, такие как обидетрапид и РНК-препараты, направленные на липопротеин(а), открывают новые возможности в снижении остаточного риска, не связанного напрямую с уровнем ЛПНП. Эти достижения отражают переход от традиционной монотерапии статинами к персонализированному подходу в коррекции липидного обмена с учётом индивидуального риска, генетических факторов и переносимости терапии.

Препараты четвёртого поколения не только усиливают эффективность гиполипидемической терапии, но и формируют новую парадигму долгосрочной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, основанную на комплексном и индивидуализированном подходе.

Введение. Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всём мире, определяя значительную долю глобального бремени болезней. Согласно данным международных эпидемиологических исследований, атеросклероз и его осложнения, включая инфаркт миокарда и инсульт, продолжают занимать центральное место в структуре смертности и инвалидизации населения. Одним из ключевых модифицируемых факторов риска развития ССЗ является дислипидемия, в частности повышение уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), что подтверждено как клиническими исследованиями, так и генетическими данными.

На протяжении более четырёх десятилетий статины остаются основой гиполипидемической терапии, демонстрируя высокую эффективность в снижении уровня ЛПНП и уменьшении риска сердечно-сосудистых событий. Однако, несмотря на значительные успехи, достигнутые благодаря применению статинов, в современной клинической практике сохраняется ряд нерешённых проблем. К ним относятся остаточный сердечно-сосудистый риск у пациентов, достигших целевых уровней липидов, непереносимость статинов, а также недостаточная эффективность терапии у пациентов с генетически обусловленной гиперхолестеринемией.

В ответ на данные вызовы в последние годы активно развиваются новые направления гиполипидемической терапии, объединяемые понятием «четвёртое поколение». Данная группа включает как усовершенствованные представители класса статинов с улучшенными фармакокинетическими и метаболическими характеристиками, так и принципиально новые препараты, воздействующие на различные звенья липидного обмена. К ним относятся ингибиторы PCSK9, РНК-интерференционные препараты, ингибиторы аденозинтрифосфат-цитрат-лиазы, а также перспективные средства, направленные на липопротеин(а).

Современная парадигма лечения дислипидемии постепенно смещается от традиционного подхода, ориентированного на достижение определённых целевых уровней ЛПНП, к более комплексной модели, учитывающей совокупность атерогенных липопротеинов, генетические особенности пациента, а также индивидуальную переносимость терапии. В этом контексте особую значимость приобретает разработка и внедрение препаратов, обеспечивающих не только более глубокое снижение уровня липидов, но и улучшение приверженности лечению за счёт оптимизации режимов дозирования.

Целью данного обзора является анализ современных гиполипидемических препаратов четвёртого поколения, оценка их механизмов действия, клинической

эффективности и роли в снижении сердечно-сосудистого риска, а также определение перспектив их дальнейшего применения в клинической практике.

Обзор литературы. Современная гиполипидемическая терапия является одной из наиболее интенсивно развивающихся областей кардиологии. На протяжении последних десятилетий статины сохраняют ведущую роль в снижении уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и профилактике атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (ASCVD). Классические метаанализы Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration (Baigent et al., 2010; Mihaylova et al., 2012) показали, что снижение уровня ЛПНП на 1 ммоль/л ассоциируется с уменьшением риска сердечно-сосудистых событий на 20–25%.

Несмотря на доказанную эффективность, остаётся значительный остаточный риск. Как отмечают Peter Libby и Paul M. Ridker (2019), воспалительный компонент атеросклероза и липопротеин(а) играют ключевую роль в формировании этого риска даже при достижении целевых уровней ЛПНП. Кроме того, проблема непереносимости статинов (SAMS) остаётся клинически значимой, что подчёркивается в работах Maciej Vanach и соавт. (2015), где частота варьирует от 5% до 29%.

В качестве первого этапа расширения терапии значимым стало внедрение эзетимиба. В исследовании IMPROVE-IT (Cannon et al., 2015) было продемонстрировано, что добавление эзетимиба к статинам приводит к дополнительному снижению сердечно-сосудистых событий, что подтвердило концепцию комбинированного подхода.

Революционный этап связан с ингибиторами PCSK9. Моноклональные антитела эволокумаб и алирокумаб показали выраженное снижение ЛПНП (на 50–60%). В исследованиях FOURIER (Sabatine et al., 2017) и ODYSSEY OUTCOMES (Schwartz et al., 2018) было доказано снижение частоты MACE примерно на 15%, что стало основанием для их широкого внедрения в клинические рекомендации.

Новым этапом стало развитие РНК-интерференционных технологий. Препарат инклизиран, изученный в рамках программы ORION (Ray et al., 2020), обеспечивает устойчивое снижение уровня ЛПНП на 50% при введении два раза в год. Как отмечает Kausik K. Ray, подобный режим дозирования принципиально меняет подход к приверженности терапии.

Альтернативные метаболические мишени также активно изучаются. Бемпедоевая кислота, ингибирующая ACL, стала первым новым пероральным механизмом за последние годы. В исследовании CLEAR Outcomes (Nissen et al., 2023) было показано снижение MACE на 13% у пациентов с непереносимостью статинов, что подчёркивает её клиническую значимость.

Особое внимание уделяется липопротеину(a). Как показано в работах Sekar Kathiresan и соавт., Lp(a) является генетически детерминированным фактором риска, не поддающимся коррекции статинами. Новые РНК-препараты (леподисиран, зерласеран, пелацарсен) демонстрируют снижение уровня Lp(a) более чем на 90%, что открывает принципиально новые перспективы профилактики.

Возобновился интерес к ингибированию СЕТР. Несмотря на неудачи предыдущих препаратов, современные разработки, включая обицетрапиб (Tall et al., 2022), демонстрируют значительное улучшение липидного профиля. Текущие исследования III фазы должны определить их влияние на клинические исходы.

Современные рекомендации European Society of Cardiology / European Atherosclerosis Society (Mach et al., 2023) и American College of Cardiology подчёркивают переход к персонализированной терапии, учитывающей уровень Lp(a), генетические факторы и визуализацию атеросклероза. По мнению Brian A. Ference, будущее терапии заключается в раннем и агрессивном снижении атерогенных липопротеинов с учётом индивидуального риска.

Теоретическая часть

Классификация гиполипидемических препаратов традиционно основывается на их механизме действия и фармакологических характеристиках. В контексте эволюции статиновой терапии выделяют несколько поколений, отражающих как химическое происхождение, так и клиническую эффективность препаратов.

Препараты первого поколения (ловастатин, правастатин, симвастатин) представляют собой производные природного происхождения, полученные из грибковых культур. Они характеризуются умеренной эффективностью снижения уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) в пределах 20–35% и относительно ограниченным спектром клинического применения. Второе поколение (флувастатин, церивастатин) включает синтетические соединения, однако их роль в современной практике существенно ограничена.

Третье поколение статинов — аторвастатин, розувастатин и питавастатин — характеризуется высокой гиполипидемической активностью, длительным периодом полувыведения и способностью снижать уровень ЛПНП более чем на 50% при применении высоких доз. Эти препараты остаются основой современной терапии дислипидемии.

Понятие «четвёртого поколения» носит более широкий и концептуальный характер. В узком смысле оно включает препараты, обладающие улучшенными фармакокинетическими свойствами и дополнительными метаболическими преимуществами (например, питавастатин). В более широком клиническом понимании к

четвёртому поколению относят новые классы гиполипидемических средств, воздействующих на различные этапы липидного обмена и применяемых как в комбинации со статинами, так и в качестве альтернативы при их непереносимости.

Ключевым механизмом действия классических статинов является ингибирование фермента ГМГ-КоА-редуктазы, который катализирует ранний этап синтеза холестерина в печени. Это приводит к снижению внутripечёночного уровня холестерина и, как следствие, к увеличению экспрессии рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов, что усиливает клиренс атерогенных липопротеинов из плазмы крови.

В отличие от статинов, бемпедоевая кислота воздействует на более ранний этап липидного обмена, ингибируя аденозинтрифосфат-цитрат-лиазу (ACL). Данный фермент участвует в образовании ацетил-КоА, необходимого для синтеза холестерина. Особенностью препарата является его активация исключительно в печени, что объясняет отсутствие миотоксического эффекта.

Ингибиторы PCSK9 представляют собой принципиально новый класс препаратов, направленных на регуляцию деградации рецепторов ЛПНП. Белок PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП и способствует их разрушению в лизосомах. Блокада PCSK9 с помощью моноклональных антител или РНК-интерференционных технологий приводит к увеличению количества рецепторов ЛПНП на поверхности гепатоцитов и значительному усилению клиренса холестерина из крови.

Инклизиран, относящийся к группе малых интерферирующих РНК (siRNA), действует на уровне экспрессии гена PCSK9, подавляя синтез соответствующего белка в гепатоцитах. Это обеспечивает длительный эффект при редком введении препарата и открывает новые возможности в повышении приверженности терапии.

Отдельного внимания заслуживают препараты, направленные на липопротеин(а), который является независимым фактором сердечно-сосудистого риска. РНК-ориентированные технологии позволяют селективно подавлять синтез аполипопротеина(а), обеспечивая значительное снижение уровня Lp(a) и потенциально устраняя важный компонент остаточного риска.

Кроме того, ингибиторы белка переноса эфиров холестерина (СЕТР), такие как обидтрапиб, способствуют перераспределению холестерина между липопротеинами, снижая уровень ЛПНП и повышая уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Несмотря на неудачи ранних представителей данного класса, современные препараты демонстрируют улучшенные фармакологические характеристики и потенциальную клиническую эффективность.

Таким образом, современная классификация гиполипидемических средств отражает переход от узконаправленного ингибирования синтеза холестерина к многоуровневому воздействию на липидный обмен. Разнообразие механизмов действия позволяет формировать комбинированные терапевтические стратегии, направленные на максимальное снижение атерогенного риска и индивидуализацию лечения.

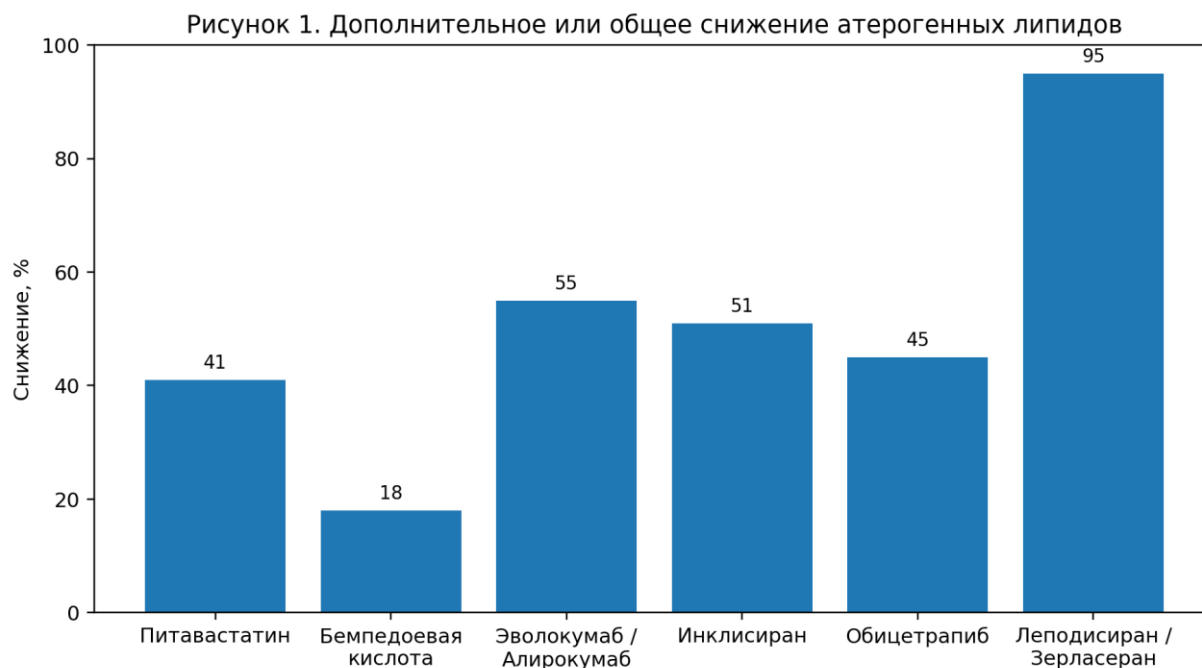


Рисунок 1. Сравнение степени снижения липидных показателей

Анализ современной литературы свидетельствует о переходе от традиционной статиновой терапии к многоуровневой, персонализированной стратегии управления липидным обменом. Четвёртое поколение гиполипидемических препаратов формирует новую клиническую парадигму, ориентированную на максимальное снижение риска и улучшение долгосрочных исходов.

Классификация статинов по поколениям, хотя и носит отчасти условный характер, отражает значимые фармакологические различия. Препараты первого поколения (ловастатин, правастатин, симвастатин) представляют собой производные грибкового происхождения с умеренной липофильностью и снижением ЛПНП на уровне 20–35%. Второе поколение (флувастатин, церивастатин) характеризовалось синтетическими структурами, однако не получило широкого распространения. Третье поколение – аторвастатин, розувастатин и питавастатин – включает высокоэффективные и длительно действующие препараты, доминирующие в современной клинической практике.

Определение «четвёртого поколения» требует концептуальной точности. В узком смысле оно включает препараты, расширяющие классический механизм действия статинов

за счёт новых фармакокинетических свойств и дополнительных эффектов (иногда сюда относят питавастатин). В более широком клиническом понимании – это новые классы препаратов, которые применяются в комбинации со статинами или заменяют их. К таким средствам относятся ингибиторы PCSK9, бемпедовая кислота, инклисиран и разрабатываемые пероральные ингибиторы деградации PCSK9.

Основной акцент современной терапии смещается от достижения конкретного уровня ЛПНП к устранению атерогенной липопротеиновой нагрузки на протяжении всей жизни пациента.

Питавастатин (NK-104, итавастатин) занимает особое место среди гиполипидемических средств. Он был одобрен в Японии в 2003 году, в США – в 2009 году, в Европе – в 2010 году. Препарат обеспечивает выраженное снижение уровня ЛПНП (38–44% при дозе 4 мг/сут) и обладает благоприятным метаболическим профилем, отличающим его от аторвастатина и розувастатина.

Ключевой особенностью является минимальный метаболизм через CYP2C9 и практически полное отсутствие метаболизма через CYP3A4 – основной фермент, участвующий в лекарственных взаимодействиях статинов. Глюкуронидный метаболит (лактон питавастатина) подвергается энтерогепатической циркуляции, что обеспечивает эффективный период полувыведения около 12 часов.

В отличие от ряда других статинов, питавастатин не оказывает негативного влияния на уровень глюкозы крови и HbA1c, что подтверждено в исследовании CAPTAIN и последующих метаанализах.

Крупное исследование REAL-CAD (n = 13 054, Япония) показало, что применение питавастатина в дозе 4 мг достоверно снижает риск комбинированной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, инсульт, нестабильная стенокардия) по сравнению с дозой 1 мг (HR 0,81; 95% ДИ 0,69–0,95; p = 0,008) у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца.

Питавастатин более эффективно повышает уровень ЛПВП по сравнению с аторвастатином и розувастатином при сопоставимом снижении ЛПНП. Это связывают с активацией белка ABCA1 и стимуляцией синтеза ApoA-I. Несмотря на то, что повышение ЛПВП не всегда коррелирует с клиническим снижением риска, данные механизмы могут способствовать улучшению обратного транспорта холестерина.

У пациентов с предиабетом, инсулинорезистентностью или ВИЧ-инфекцией, получающих антиретровирусную терапию, питавастатин рассматривается как предпочтительный препарат благодаря минимальному взаимодействию с системой CYP3A4 и благоприятному метаболическому профилю.

Бемпедоевая кислота (ETC-1002; Nexletol) представляет собой первый принципиально новый пероральный механизм снижения уровня ЛПНП, одобренный со времён внедрения эзетимиба. Препарат ингибирует аденозинтрифосфат-цитрат-лиазу (ACL) – фермент, расположенный выше ГМГ-КоА-редуктазы в пути биосинтеза холестерина. Поскольку бемпедоевая кислота является пролекарством, активируемым печёночным ферментом ACSVL1 (отсутствующим в скелетной мускулатуре), она не вызывает миопатию, характерную для традиционных статинов.

В исследовании CLEAR Harmony (n = 2 230) добавление бемпедоевой кислоты в дозе 180 мг/сут к максимально переносимой терапии статинами обеспечило дополнительное снижение уровня ЛПНП на 18,1% по сравнению с плацебо. При комбинированном применении с эзетимибом (фиксированная комбинация Nexlizet/Nustendi) достигалось снижение на 36–38% сверх эффекта статинов, что сопоставимо с действием статинов средней интенсивности и делает данную комбинацию особенно перспективной для пациентов с непереносимостью статинов.

Исследование CLEAR Outcomes (n = 13 970), опубликованное в 2023 году, стало первым крупным рандомизированным исследованием, оценивающим «жёсткие» сердечно-сосудистые конечные точки для бемпедоевой кислоты. У пациентов с непереносимостью статинов препарат снижал риск комбинированной конечной точки MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, коронарная реваскуляризация) на 13% по сравнению с плацебо (HR 0,87; 95% ДИ 0,79–0,96; p = 0,004). При этом риск инфаркта миокарда (фатального и нефатального) снижался на 23%, а необходимость коронарной реваскуляризации – на 19%.

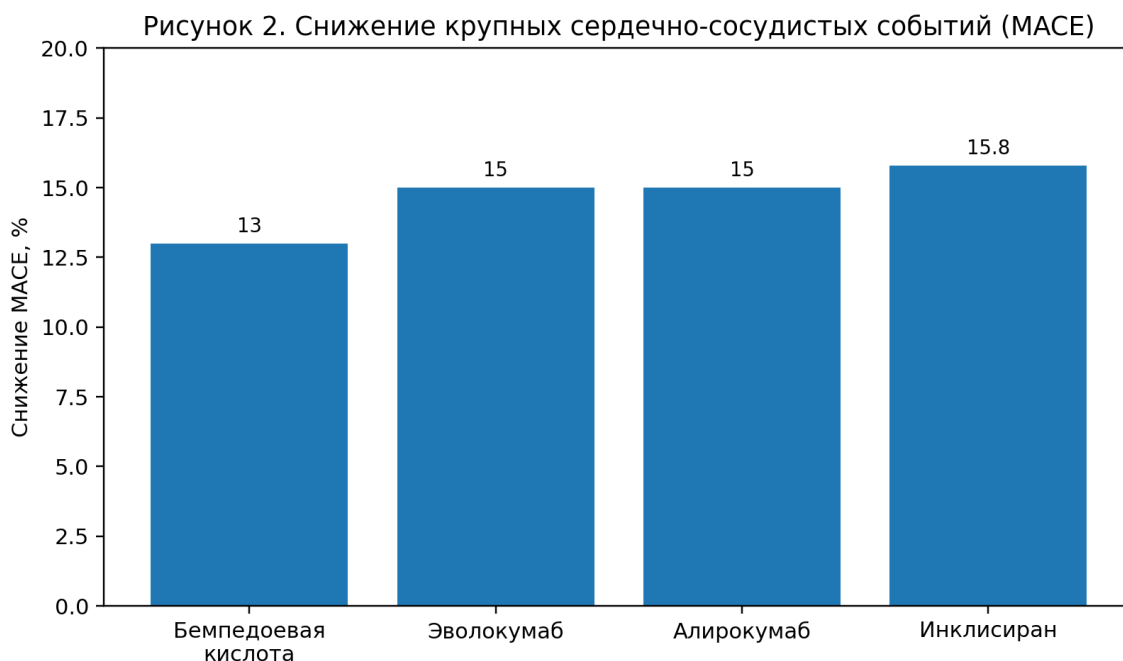


Рисунок 2. Снижение MACE по данным ключевых исследований

Данные по безопасности из исследования CLEAR Outcomes показали небольшое, но статистически значимое увеличение частоты подагры (3,1% против 2,1%) и умеренное повышение частоты желчнокаменной болезни, что связано с влиянием препарата на обмен мочевой кислоты через ингибирование URAT1. Перед началом терапии у пациентов с факторами риска рекомендуется оценка уровня мочевой кислоты.

Моноклональные антитела к PCSK9 – эволокумаб (Repatha) и алирокумаб (Praluent), одобренные в 2015 году, существенно изменили подход к снижению уровня ЛПНП. Блокируя деградацию рецепторов ЛПНП, опосредованную PCSK9, эти препараты обеспечивают дополнительное снижение уровня ЛПНП на 50–60% на фоне максимально переносимой терапии статинами, часто достигая значений ниже 30 мг/дл у пациентов высокого риска.

Исследования FOURIER (эволокумаб, $n = 27\,564$) и ODYSSEY OUTCOMES (алирокумаб, $n = 18\,924$) продемонстрировали сопоставимое снижение риска MACE на 15% в обоих случаях, при этом не выявлено нижнего порога безопасности даже при снижении уровня ЛПНП ниже 10 мг/дл. Ранее обсуждавшиеся нейрокогнитивные эффекты были опровергнуты в подисследовании EBBINGHAUS.

Инклисиран – РНК-интерференция и революция в режиме дозирования

Инклисиран (Leqvio) является наиболее инновационным представителем данной группы. Это синтетическая малая интерферирующая РНК (siRNA), направленная на подавление мРНК PCSK9 в гепатоцитах. Препарат вводится подкожно на 1-й день, через 90 дней, а затем один раз в 6 месяцев – режим, не имеющий аналогов в терапии дислипидемий.

Программа исследований ORION продемонстрировала устойчивое снижение уровня ЛПНП на 50–52% без снижения эффективности в течение как минимум 2 лет наблюдения.

Клинические и организационные преимущества данного подхода значительны. Двукратное введение препарата в год, возможно в условиях медицинского учреждения, позволяет решить проблему приверженности терапии, которая традиционно является «слабым звеном» гиполипидемического лечения. В исследовании VICTORION-2P (n = 15 730), включавшем пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием и повышенным уровнем ЛПНП на фоне терапии статинами, инклисиран обеспечил снижение риска МАСЕ на 15,8% (HR 0,84; 95% ДИ 0,76–0,93), окончательно закрепив своё место в вторичной профилактике (данные опубликованы в 2024 году).

Современные гиполипидемические препараты (четвёртое поколение)

Препарат	Механизм действия	Дополнительное снижение ЛПНП	Режим дозирования	Ключевое преимущество
Питавастатин	Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы	38–44% (монотерапия)	Перорально ежедневно	Нейтрален к глюкозе; минимальные взаимодействия с СYP3A4
Бемпедоевая кислота	Ингибирование ACL (печёночное пролекарство)	~18% на фоне статинов; ~36% + эзетимиб	Перорально ежедневно	Безопасен для мышц; снижение МАСЕ у пациентов с непереносимостью статинов
Эволокумаб / Алирокумаб	Моноклональные антитела к PCSK9	50–60% на фоне статинов	Подкожно каждые 2 или 4 недели	Максимальное снижение ЛПНП; доказанная эффективность по МАСЕ
Инклисиран	siRNA, направленная на мРНК PCSK9	50–52% на фоне статинов	Подкожно 2 раза в год	Высокая приверженность терапии; данные исследования VICTORION-2P
Обицетрапиб	Ингибирование CETP	~45% дополнительно (III фаза)	Перорально ежедневно (исследуется)	Пероральный приём; значительное повышение ЛПВП; исследование

				ROSE продолжается
Леподисеран / Зерласеран	siRNA, направленная на Lp(a)	~95% снижение Lp(a)	Подкожно каждые 6–12 месяцев (III фаза)	Устраняет остаточный риск, связанный с Lp(a); потенциально «куративный» эффект

История ингибирования CETP (белка переноса эфиров холестерина) сопровождается рядом неудач: торцетрапиб повышал смертность; далцетрапиб не продемонстрировал сердечно-сосудистой пользы; эвацетрапиб и анацетрапиб были сняты с разработки, несмотря на благоприятное влияние на липидный профиль. Обицетрапиб (NewAmsterdam Pharma) представляет собой структурно отличающийся ингибитор CETP четвертого поколения с более селективным фармакологическим профилем, лишённым неблагоприятного эффекта повышения уровня альдостерона, характерного для торцетрапиба.

Рисунок 3. Схема основных мишеней гиполипидемической терапии

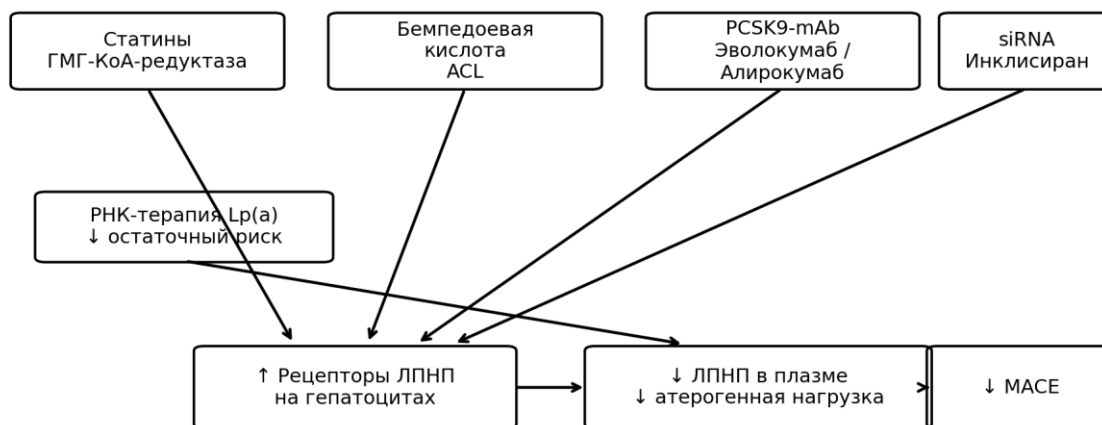


Рисунок 3. Основные мишени и эффекты гиполипидемической терапии

Данные II фазы (расширение исследования ROSE, n = 120) показали снижение уровня ЛПНП примерно на 45% и повышение уровня ЛПВП на ~165% при добавлении к высокоинтенсивной терапии статинами. Важным преимуществом является пероральная форма препарата, что создаёт логистическое преимущество по сравнению с подкожными ингибиторами PCSK9. Ключевое исследование BROADWAY (n > 9000, с оценкой MACE) продолжается, и его результаты ожидаются в 2026–2027 годах.

Обицетрапиб также рассматривается как пероральная альтернатива ингибиторам PCSK9 у пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией. Кроме того, разрабатывается комбинированный препарат с эзетимибом. В случае подтверждения снижения сердечно-сосудистых событий в исследовании BROADWAY, обицетрапиб может стать первым пероральным не-статиновым препаратом с доказанным влиянием на MACE – значимым достижением в данной области.

Липопротеин(а) [Lp(a)] является одним из наиболее значимых факторов остаточного сердечно-сосудистого риска, не охватываемых существующими методами терапии. Повышенный уровень Lp(a), обусловленный генетическими вариациями гена LPA, выявляется примерно у 20% населения и является независимым предиктором атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, патологии аортального клапана и сердечной недостаточности. При этом статины практически не снижают уровень Lp(a), а в ряде случаев могут даже повышать его на 10–20%.

Рисунок 4. Ключевые этапы развития препаратов четвёртого поколения



Рисунок 4. Хронология ключевых этапов развития препаратов

Два РНК-препарата – леподисиран (Eli Lilly) и зерласеран (Silence Therapeutics) – находятся на стадии III фазы клинических исследований и направлены на подавление мРНК аполипопротеина(а). В исследованиях I–II фаз они продемонстрировали снижение уровня Lp(a) на 90–96% при введении 1–2 раза в год. Препарат пелацарсен (антисмысловый олигонуклеотид) завершил набор пациентов в исследовании III фазы Lp(a) HORIZON, результаты которого ожидаются в 2025–2026 годах и могут стать первыми доказательствами снижения сердечно-сосудистых событий за счёт таргетирования Lp(a).

Значение Lp(a) – незавершённая история сердечно-сосудистого риска

Среди пациентов, перенёвших инфаркт миокарда несмотря на уровень ЛПНП ниже 70 мг/дл на фоне интенсивной терапии, повышенный уровень Lp(a) встречается непропорционально часто – примерно у 25–30% таких пациентов. Менделевская рандомизация подтверждает причинно-следственную связь. В поданализе HEART-SAFE

(2024) показано, что при исходном уровне $Lp(a) > 100$ нмоль/л риск повторных сердечно-сосудистых событий в течение 3 лет был выше на 43%, даже при достижении уровня ЛПНП < 55 мг/дл.

Расширение спектра препаратов четвёртого поколения обусловило необходимость более сложных алгоритмов принятия клинических решений. Руководства, включая рекомендации ESC/EAS (2023) и Американского колледжа кардиологии, предлагают стратифицированный подход, при котором выбор терапии зависит от исходного уровня ЛПНП, категории риска, уровня $Lp(a)$, переносимости лечения и предпочтений пациента (включая способ введения препарата).

У пациентов с подтверждённым синдромом статин-ассоциированных мышечных симптомов (SAMS) предпочтительной стратегией является комбинация бемпедоевой кислоты и эзетимиба, обеспечивающая снижение уровня ЛПНП на 36–38% без риска миотоксичности и с доказанным снижением MACE. Ингибиторы PCSK9 остаются альтернативным вариантом, при этом инклисиран представляет особый интерес благодаря улучшенной приверженности терапии.

У пациентов с установленным атеросклеротическим сердечно-сосудистым заболеванием, острым коронарным синдромом или семейной гиперхолестеринемией, не достигших целевых уровней ЛПНП на фоне максимально переносимой терапии статинами и эзетимибом, рекомендуется добавление ингибиторов PCSK9 или инклисирана. Дополнительное назначение бемпедоевой кислоты может быть обосновано с точки зрения фармакологической синергии, хотя данные по клиническим исходам для такой тройной терапии пока ограничены.

Современная парадигма смещается от титрования дозы одного препарата к персонализированному подходу, основанному на фенотипировании риска – включая уровень $Lp(a)$, полигенные рискованные оценки и визуализацию атеросклеротических бляшек.

Первичная профилактика – расширяющиеся горизонты

Применение ингибиторов PCSK9 и других инновационных препаратов в первичной профилактике остаётся предметом дискуссий. Ограничениями являются высокая стоимость и недостаток долгосрочных данных безопасности (более 5–7 лет). Однако использование полигенных рискованных шкал, коронарного кальциевого индекса и генетического тестирования семейной гиперхолестеринемии позволяет выявлять пациентов с риском, сопоставимым со вторичной профилактикой, для которых интенсивная гиполипидемическая терапия, включая не-статиновые препараты, может быть оправдана.

Профиль безопасности препаратов четвёртого поколения в целом благоприятно сопоставим с традиционными высокоинтенсивными статинами. Для питавастатина не

выявлено новых рисков миопатии или гепатотоксичности, характерных для класса статинов. Безопасность бемпедоевой кислоты в отношении мышечной ткани обусловлена её механизмом действия и подтверждена клиническими исследованиями. Ингибиторы PCSK9 продемонстрировали высокий уровень безопасности в клинических испытаниях с суммарной экспозицией более 65 000 пациенто-лет: не отмечено увеличения частоты миопатии, гепатотоксичности или нейрокогнитивных нарушений.

Реакции в месте инъекции наблюдаются у 2–4% пациентов, получающих подкожные ингибиторы PCSK9, однако редко требуют отмены терапии. Профиль нежелательных явлений инклисирана сопоставим с таковым у эволокумаба и алирокумаба. При применении бемпедоевой кислоты отмечается умеренное увеличение частоты подагры и желчнокаменной болезни, что требует мониторинга, однако абсолютный риск невелик и в большинстве случаев контролируем.

Ключевые этапы развития гиполипидемической терапии

Год	Событие
2003 / 2009	Одобрение питавастатина в Японии и США; подтверждение нейтрального влияния на гликемию и низкого потенциала лекарственных взаимодействий.
2015	Одобрение эволокумаба и алирокумаба FDA – первых моноклональных антител к PCSK9; снижение уровня ЛПНП на 50–60% сверх терапии статинами.
2021	Одобрение инклисирана (siRNA-ингибитор PCSK9) в Европе и США; внедрение режима дозирования 2 раза в год, повышающего приверженность лечению.
2023	Исследование CLEAR Outcomes подтвердило снижение сердечно-сосудистых событий при применении бемпедоевой кислоты у пациентов с непереносимостью статинов; рекомендации ESC/EAS установили целевой уровень ЛПНП <55 мг/дл для пациентов очень высокого риска.
2024	Исследование VICTORION-2P подтвердило снижение MACE при применении инклисирана; обидетрапиб перешёл в III фазу клинических исследований (BROADWAY); РНК-препараты, направленные на Lp(a), также достигли III фазы.
2025–2026 (ожидается)	Результаты исследования Lp(a)HORIZON (пелацарсен); данные исследования BROADWAY (обидетрапиб); развитие пероральных малых молекул – ингибиторов PCSK9 (II фаза).

Трансформационный потенциал препаратов четвёртого поколения ограничен их высокой стоимостью. Первоначально эволокумаб и алирокумаб оценивались в США примерно в 14 000–16 000 долларов в год, что вызвало значительное сопротивление со

стороны страховых организаций и привело к сложным процедурам согласования терапии. Снижение цен и расширение страхового покрытия улучшили доступность, однако доля пациентов вторичной профилактики, фактически получающих данные препараты, во многих системах здравоохранения остаётся ниже 20%.

Модель применения инклизирана с введением два раза в год в медицинских учреждениях (например, во время визита к кардиологу) создаёт новые возможности для управления популяционным здоровьем и позволяет обходить проблемы, связанные с получением препаратов через аптечные сети. В Великобритании ряд интегрированных медицинских систем NHS уже реализует пилотные программы введения инклизирана в рамках амбулаторной кардиореабилитации.

Появление генерических форм бемпедоевой кислоты, а также ожидаемое завершение патентной защиты эволокумаба в конце 2020-х годов могут существенно изменить экономическую эффективность терапии. Биосимиляры моноклональных антител к PCSK9 находятся на стадии разработки и регуляторной оценки, что потенциально позволит снизить стоимость лечения на 60–80% на одного пациента.

Заключение. Препараты четвёртого поколения для снижения уровня липидов реализовали те возможности, которые ранее лишь декларировались: достижение столь глубокого снижения уровня ЛПНП, которое приближается к теоретическому порогу регрессии атеросклероза, использование механизмов, не затрагивающих скелетную мускулатуру и углеводный обмен, а также внедрение режимов дозирования, соответствующих реальному поведению пациентов, а не требующих высокой дисциплины.

Бемпедоевая кислота заполнила важный терапевтический пробел у пациентов с непереносимостью статинов, продемонстрировав достоверное снижение сердечно-сосудистых событий (MACE). Класс ингибиторов PCSK9 – дополненный инновацией инклизирана в области приверженности терапии – прошёл путь от фармакологической новизны до обязательного элемента рекомендаций при вторичной профилактике у пациентов высокого риска.

Современные перспективы выходят за рамки контроля уровня ЛПНП. РНК-ориентированные технологии, направленные на липопротеин(а), открывают возможность устранения остаточного риска, сохраняющегося даже при оптимальной терапии. Обицетрапиб, в случае успешных результатов исследования BROADWAY, может вернуть удобство перорального применения в высокоинтенсивную гиполипидемическую терапию. Разрабатываемые пероральные ингибиторы деградации PCSK9 на основе малых молекул потенциально позволят сделать наиболее эффективные методы снижения ЛПНП

доступными на уровне первичного звена здравоохранения и в условиях ограниченных ресурсов.

Четвёртое поколение гиполипидемических препаратов знаменует переход от «эры статинов» к эпохе прецизионного управления липидным обменом, где выбор терапии, глубина снижения липидов и коррекция дополнительных факторов риска определяются индивидуальными особенностями пациента – генетическими, фенотипическими и клиническими. Существенное снижение сердечно-сосудистой смертности, достигнутое за последние 40 лет, уже является выдающимся достижением; однако потенциал последующих двух десятилетий поистине трансформационен.

Список использованной литературы:

1. Baigent C., Blackwell L., Emberson J., et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials // *The Lancet*. – 2010. – Vol. 376. – No. 9753. – P. 1670–1681.
2. Mihaylova B., Emberson J., Blackwell L., et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – No. 9841. – P. 581–590.
3. Libby P., Ridker P. M. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment // *The American Journal of Medicine*. – 2019. – Vol. 132. – No. 1. – P. 10–15.
4. Banach M., Rizzo M., Toth P. P., et al. Statin intolerance – an attempt at a unified definition // Position paper from an International Lipid Expert Panel. – 2015. – Vol. 72. – P. 1–23.
5. Cannon C. P., Blazing M. A., Giugliano R. P., et al. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – Vol. 372. – No. 25. – P. 2387–2397.
6. Sabatine M. S., Giugliano R. P., Keech A. C., et al. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease // *The New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 376. – No. 18. – P. 1713–1722.
7. Schwartz G. G., Steg P. G., Szarek M., et al. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome // *The New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 379. – No. 22. – P. 2097–2107.
8. Ray K. K., Wright R. S., Kallend D., et al. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol // *The New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382. – No. 16. – P. 1507–1519.
9. Nissen S. E., Lincoff A. M., Brennan D., et al. Bempedoic acid and cardiovascular outcomes in statin-intolerant patients // *The New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 388. – No. 14. – P. 1353–1364.

10. Kathiresan S., et al. Lipoprotein(a) and cardiovascular disease: insights from genetic studies // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2016. – Vol. 68. – No. 25. – P. 2764–2772.
11. Tall A. R., Rader D. J. The trials and tribulations of CETP inhibitors // *Circulation Research*. – 2022. – Vol. 130. – No. 1. – P. 106–120.
12. Mach F., Baigent C., Catapano A. L., et al. 2023 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias // *European Heart Journal*. – 2023. – Vol. 44. – No. 39. – P. 3899–3981.
13. Ference B. A., Ginsberg H. N., Graham I., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease // *European Heart Journal*. – 2017. – Vol. 38. – No. 32. – P. 2459–2472.
14. Арутюнов Г. П., Драпкина О. М. Дислипидемия и сердечно-сосудистый риск: современные подходы к терапии // *Кардиология*. – 2020. – Т. 60. – № 3. – С. 4–12.
15. Шляхто Е. В., Конради А. О., Бойцов С. А. и др. Клинические рекомендации по лечению дислипидемий // *Российский кардиологический журнал*. – 2021. – Т. 26. – № 5. – С. 4298.
16. Чазов Е. И., Бойцов С. А. Атеросклероз и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // *Терапевтический архив*. – 2019. – Т. 91. – № 9. – С. 5–12.
17. Конради А. О., Недогода С. В., Шляхто Е. В. Современные подходы к снижению липидов в клинической практике // *Артериальная гипертензия*. – 2020. – Т. 26. – № 2. – С. 123–131.
18. Драпкина О. М., Самородская И. В. Первичная и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // *Профилактическая медицина*. – 2021. – Т. 24. – № 4. – С. 7–15.