

#### **1.4 Цукровий діабет 2-го типу та інгібітори пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9**

Діабетична дисліпропротеїнемія (ДЛП), що характеризується кількісними, якісними та кінетичними змінами всіх основних циркулюючих ліпідів, сприяє підвищенню серцево-судинного (СС) ризику у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу [74]. Багатообіцяючим напрямком лікування діабетичних ДЛП є пригнічення пропротеїнової конвертази субтилізин/кексин типу 9 (PCSK9) людськими моноклональними антитілами, які, на додаток до статинів, потужно зменшують рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) у плазмі крові та знижують ризик розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ). Анти-PCSK9 (анти-PCSK9) моноклональні антитіла, як правило, не найбільш ефективні лікарські засоби (ЛЗ) у лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно із загальною популяцією хворих із високим ризиком атеросклеротичних ССЗ (АССЗ). Тим не менш, абсолютне зниження ризику основних СС-подій є більш значущим для хворих на ЦД 2-го типу [75, 76].

В останні роки активно обговорюються механізми дії, ефективність та безпека використання у клінічній практиці інгібіторів PCSK9 (іPCSK9). Продемонстровано, що активність PCSK9 у плазмі крові у пацієнтів з ЦД 2-го типу позитивно корелює з показниками Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR). Кореляцію між рівнями PCSK9 і HOMA-IR можна пояснити тим, що експресія PCSK9 регулюється інсуліном через білок, що зв'язує регулюючий елемент стеролу 1 (SREBP-1) [77, 78]. Дійсно, гіперінсулінемія може індукувати транскрипцію PCSK9 з подальшою деградацією ЛПНЩ-рецепторів і підвищенням рівня циркулюючого ХС [75, 79, 80].

Управління з продовольства і медикаментів США (FDA) і Європейське агентство з лікарських засобів (ЕМА) наразі схвалили два повністю гуманізовані моноклональні антитіла - іPCSK9: алірокумаб і еволокумаб. FDA і ЕМА

дозволили використання алірокумабу для лікування дорослих із встановленим або високим ризиком АССЗ і дорослих хворих із сімейною гіперхолестеринемією (СГ). Мета: зниження рівня ХС ЛПНЩ. Покази [81]:

- зниження ризику гострого коронарного синдрому (ГКС), інсульту та нестабільної стенокардії у дорослих пацієнтів із діагностованими ССЗ, які потребують госпіталізації;
- доповнення до дієти, окремо або в поєднанні з іншою холестеринзнижувальною терапією для лікування дорослих із первинною гіперліпопротеїнемією (ГЛП), включаючи гетерозиготну форму СГ;
- доповнення до дієти та іншої холестеринзнижувальної терапії у дорослих із гомозиготною СГ.

FDA і ЕМА дозволили використання еволокумабу для лікування дорослих пацієнтів із встановленим або високим ризиком ССЗ, а також для дорослих і дітей віком від 10 років із СГ. Мета: зниження рівня ХС ЛПНЩ. Покази [81]:

- зниження ризику ГКС, інсульту та проведення реваскуляризації коронарних судин у дорослих із діагностованими ССЗ;
- лікування дорослих із первинною ГЛП, включаючи гетерозиготну СГ в якості доповнення до дієти, окремо або в поєднанні з іншою холестеринзнижувальною терапією;
- лікування дітей віком від 10 років із гетерозиготною СГ в якості доповнення до дієти та холестеринзнижувальної терапії;
- доповнення до іншої холестеринзнижувальної терапії для лікування дорослих і дітей віком від 10 років із гомозиготною СГ.

### **Анти-PCSK9 моноклональні антитіла**

Еволокумаб і алірокумаб - моноклональні антитіла імуноглобулінів (Ig)G2 і IgG2 людини цілеспрямовано інактивують PCSK9, серинову протеазу, яка зв'язує домен позаклітинного епідермального фактора росту-А (EGF-A) печінкових ЛПНЩ-рецепторів, що забезпечує їх інтерналізацію та деградацію в лізосомах [75]. PCSK9-опосередкована деградація ЛПНЩ-рецептора

відбувається як внутрішньоклітинним, так і позаклітинним шляхами [82]. При внутрішньоклітинному шляху PCSK9 сприяє деградації ЛПНЩ-рецептора шляхом зв'язування та переміщення новоутворених ЛПНЩ-рецепторів від транс-мережі комплексу Гольджі до лізосом. У позаклітинному шляху циркулюючий PCSK9 безпосередньо зв'язує домен EGF-A ЛПНЩ-рецепторів на поверхні гепатоцитів, і, таким чином, через клатрин-залежний ендоцитоз, призводить до лізосомальної деградації [83]. Більшість PCSK9 синтезується в печінці, однак фермент також виробляється в нирках, тонкому кишечнику, центральній нервовій системі, епітелії товстої кишки, гладких клітинах судин і підшлунковій залозі [83, 74]. У  $\beta$ -клітинах накопичення ХС відбувається головним чином через ЛПНЩ-рецептор, експресія якого значною мірою здійснюється в острівцях Лангерганса. Таким чином, будь-яке генетичне або фармакологічне втручання, яке збільшує експресію ЛПНЩ-рецепторів, пов'язане з переважанням  $\beta$ -клітин ХС, порушенням секреції інсуліну та приєднанням в подальшому гіперглікемії [84, 85].

Потенційний вплив PCSK9 на секрецію інсуліну було підтверджено в біобанку людини. Зокрема, виявилось, що PCSK9 46L асоціювався з дисфункцією  $\beta$ -клітин, оціненою за допомогою гомеостатичної моделі оцінки функції  $\beta$ -клітин, але не з використанням НОМА-IR. Продемонстровано, що вміст PCSK9 не вдається визначити у плазмі крові мишей зі специфічною для печінки делецією алельних генів PCSK9 (AlbCre $\beta$ /Pcsk9LoxP/LoxP). Крім того, у мишей AlbCre $\beta$ /Pcsk9LoxP/LoxP показники тесту на толерантність до глюкози, а також рівні глюкози в крові та інсуліну знаходились в межах фізіологічної норми. Отже, експресія ЛПНЩ-рецепторів в  $\beta$ -клітинах не порушена і свідчить, що “вибіркове” пригнічення циркулюючого PCSK9 не впливає на гомеостаз глюкози. Таким чином, з високою ймовірністю, можна стверджувати, що фармакологічні підходи, спрямовані на пригнічення специфічних рецепторів PCSK9 у печінці, не будуть сприяти підвищенню ризику ЦД 2-го типу [86].

### **PCSK9 і цукровий діабет 2-го типу**

Підвищення ризику ЦД 2-го типу спостерігається в осіб із генетично-обумовленим або набутим зниженням ХС ЛПНЩ [84, 85, 87]. Однак, відомо, що СГ, яка вважається аутосомно-домінантним захворюванням, забезпечує захист від розвитку ЦД 2-го типу [86]. В той же час результати досліджень щодо ролі PCSK9 досить суперечливі. Зокрема мутації “втрати функції” гена PCSK9 у PCSK9-дефіцитних мишей супроводжуються як порушенням толерантності до глюкози, так і відсутністю жодного впливу [79]. А. Bonnefond et al. (2015) [88] не виявили змін у гомеостазі глюкози серед 4630 обстежених з генотипом PCSK9 p.R46L, тоді як мета-аналіз, проведений L. Lotta et al. (2016), показав, що цей генотип асоціюється з вищим рівнем пре- і постпрандіальної глюкози [84]. А. Schmidt et al. (2017) досліджували чотири генетичні варіації PCSK9 і виявили їх зв'язок із підвищеною концентрацією глюкози, масою тіла та ризиком ЦД 2-го типу [85]. Однак, незважаючи на суперечливі результати, більш масштабні дослідження підтверджують припущення, що поліморфізм генів PCSK9, який призводить до низького рівня ХС ЛПНЩ, підвищує ризик ЦД 2-го типу [79].

На відміну від генетичних, клінічні дослідження з використанням анти-PCSK9 моноклональних антитіл продемонстрували нейтралітет щодо стану гомеостазу глюкози. Зокрема, N. Sattar et al. (2016) провели мета-аналіз трьох 12-тижневих рандомізованих клінічних досліджень (РКД) по оцінці ефективності еволокумабу порівняно з плацебо та еволокумабу порівняно з есетимібом на параметри вмісту ліпідів у пацієнтів із ЦД 2-го типу/відсутністю верифікованого ЦД 2-го типу [89].

Продемонстровано, що еволокумаб порівняно з плацебо у пацієнтів із ЦД 2-го типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 60%; ХС ліпопротеїнів невисокої щільності (ХС не-ЛПНЩ) на 55%; загального ХС (ЗХС) на 38%, триацилгліцеринів (ТГ) на 23%; аполіпопротеїна А (Апо А) на 31% і підвищенню середнього рівня ХС ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) на 7%; у пацієнтів без ЦД 2-го типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ

на 66%; ХС не-ЛПНЩ на 58%; ЗХС на 40%, ТГ 17%; Апо А на 29% і підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 7% [89].

Встановлено, що еволокумаб порівняно з езетимібом у пацієнтів із ЦД 2-го типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 39%; ХС не-ЛПНЩ на 34%; ЗХС на 24%; ТГ на 9%; Апо А на 26% і підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 8%; у пацієнтів без ЦД 2-го типу сприяє зниженню середнього рівня ХС ЛПНЩ на 40%; ХС не-ЛПНЩ на 35%; ЗХС на 25%; ТГ на 3%; Апо А на 30 і підвищенню середнього рівня ХС ЛПВЩ на 6%; для всіх ліпідних параметрів не спостерігалось взаємодії щодо ефектів лікування та наявності чи відсутності ЦД 2-го типу [89].

Отже, у хворих на ЦД 2-го типу еволокумаб, порівняно з плацебо та езетимібом, сприяє зниженню ХС ЛПНЩ, ХС не-ЛПВЩ, Апо А та ЗХС та значному підвищенню вмісту ХС ЛПВЩ. Отримані результати відповідають аналогічним, що спостерігаються у пацієнтів без верифікованого діагнозу ЦД 2-го типу. Ці ефекти спостерігалися у хворих, які вже знаходились на статинотерапії, крім того еволокумаб був кращим за езетиміб і добре переносився [89]. Проте рекомендується бути обережним щодо узагальнення результатів цього мета-аналізу, оскільки короткотривалість цих РКД обмежує об'єктивну оцінку побічних ефектів; незрозуміло, чи іPCSK9 здатні негативно впливати на гомеостаз глюкози; висока вартість ЛЗ - іPCSK9 обмежує їх придбання пацієнтами з дуже високим ризиком АССЗ, які не досягли цільового рівня ХС ЛПНЩ при використанні альтернативних гіполіпідемічних засобів.

Систематичний огляд і результати 35 РКД не продемонстрували впливу іPCSK9 на маніфестацію і/або декомпенсацію ЦД 2-го типу [90]. Крім того, у зведеному аналізі ODYSSEY (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment with Alirocumab) показано, що алірокумаб, порівняно з плацебо, не впливав на жодну кінцеву точку [91]. На відміну від цих результатів, мета-аналіз 20 РКД (фаза 2 і 3) показав, що іPCSK9, порівняно з плацебо, підвищують рівень глікованого гемоглобіну  $A_{1c}$  ( $HbA_{1c}$ ) і

препрандіальної глюкози в крові. Однак цей ефект був недостатнім для ствердження про статистично значуще збільшення захворюваності на ЦД [92].

N. Sattar et al. (2017) вивчали особливості впливу еволокумабу на динаміку рівня глюкози в плазмі натщесерце,  $HbA_{1c}$ , ваги хворих і ймовірність приєднання вперше діагностованого цукрового діабету. Автори, перед початком проведення відкритого розширеного клінічного випробування (OLE), об'єднали результати обстежень пацієнтів протягом одного року (48 тижнів), в яких завершилось дослідження ефективності еволокумабу. Проведений аналіз ефективності лікування у двох дослідженнях OLE серед 4802 учасників (1602 знаходились на стандартному лікуванні [SOC]; 3200 - еволокумаб плюс SOC). Повідомляється, що еволокумаб, порівняно з SOC, сприяв зниженню рівня ХС ЛПНЩ  $\approx$  на 60%. Встановлено, що протягом 1-го року проведення OLE не виявлено різниці у змінах вмісту  $HbA_{1c}$  і рівня препрандіальної глюкози. Рівень захворюваності для вперше діагностованого ЦД на 100 пацієнто-років дорівнював 3,7 (2,9-4,7) в контрольній групі/SOC; 3,9 (3,2-4,6) при лікуванні еволокумабом/еволокумабом плюс SOC. Отже, терапія еволокумабом, протягом однорічного періоду проведення відкритого розширеного клінічного випробування, статистично значуще не впливала на стан гомеостазу глюкози [93].

Y. Cao et al. (2018), на веб-сайтах PubMed, MEDLINE, Embase, Cochrane та ClinicalTrials.gov, проведений систематичний пошук РКД, в яких повідомлялось про особливості впливу алірокумабу і еволокумабу на рівень глюкози в плазмі крові натщесерце,  $HbA_{1c}$  або захворюваності на вперше виявлений ЦД. Встановлено, що в пацієнтів, які отримували препарати анти-PCSK9 моноклональних антитіл, порівняно з контрольними групами, не спостерігалось істотної різниці щодо виявлення нових випадків ЦД, рівня глюкози в плазмі крові натщесерце або  $HbA_{1c}$ . Повідомляється, що алірокумаб і еволокумаб, незалежно від типу препарату анти-PCSK9 моноклональних антитіл, характеристик учасників, тривалості та методів лікування, статистично значуще не впливали на виявлення нових випадків ЦД і гомеостаз глюкози [94].

de Carvalho L. et al. (2018), використовуючи бази даних MEDLINE (PubMed), Cochrane Library і ClinicalTrials.gov, провели метааналіз 20 РКД. Повідомляється, що іPCSK9, у порівнянні з плацебо, сприяли збільшенню рівня препрандіальної глюкози в крові і HbA<sub>1c</sub>. Однак цей ефект виявився недостатнім для ствердження про статистично значуще збільшення частоти розвитку ЦД. Результати метарегресійного аналізу свідчать про зв'язок між підвищеним ризиком ЦД та ефективністю і тривалістю лікування іPCSK9. Отже, лікування пацієнтів із СГ або несімейною формою гіперхолестеринемії ЛЗ із групи іPCSK9 протягом  $\geq 12$  тижнів сприяє незначному, однак статистично значущому підвищенню рівня препрандіальної глікемії та HbA<sub>1c</sub> [92].

P. Guedeney et al. (2019) провели огляд РКД, у яких порівнювали ефективність та безпеку алірокумабу або еволокумабу із плацебо у пацієнтів з ДЛП або АССЗ. Проведено метааналіз 39 РКД. Основні первинні кінцеві точки - смерть від усіх причин, смерть внаслідок ССЗ, ГКС та інсульту. Встановлено, що вплив іPCSK9 на показники смерті від усіх причин, в тому числі і серцево-судинну, загалом не був статистично значущим. Використання іPCSK9 поєднувалось з нижчим ризиком ГКС, ішемічного інсульту і коронарною реваскуляризацією в зіставленні з контрольною групою. Застосування іPCSK9 не було пов'язане з підвищеним ризиком розвитку нейрокогнітивних побічних ефектів, зростанням рівня печінкових ферментів, рабдоміолізу або випадків вперше діагностованого ЦД. Отже, пригнічення PCSK9 алірокумабом або еволокумабом було пов'язане з меншим ризиком ГКС, інсульту та коронарної реваскуляризації зі сприятливим профілем безпеки, зокрема, вперше зареєстрованих випадків діагностованого ЦД [95].

S. Khan et al. (2019), за допомогою баз даних Medline, Embase та Cochrane Central Register відібрали та провели метааналіз 33 РКД. Повідомляється, що при використанні більш інтенсивної ліпідознижувальної терапії не зареєстровано жодного суттєвого зв'язку між зниженням рівня ХС ЛПНЩ на 1 ммоль/л та випадком розвитку ЦД. Виявилось, що більш інтенсивна гіполіпідемічна терапія пов'язана з вищим ризиком розвитку ЦД порівняно з менш інтенсивною.

Отримані результати зумовлювались вищим ризиком розвитку ЦД при застосуванні статинів, тоді як використання іPCSK9 не володіли зв'язком з ризиком випадків вперше діагностованого ЦД [96].

Метою пошуку в Medline і Clinicaltrials.gov та метааналізу РКД, проведеного М. Monami et al. (2019), була оцінка впливу іPCSK9 на метаболізм глюкози, рівень ХС ЛПНЩ, стан серцево-судинної захворюваності і смертності у осіб з ЦД і без цукрового діабету. Проведений метааналіз 38 РКД, у яких порівнювали іPCSK9 з плацебо або активними лікарськими препаратами. Первинні кінцеві точки включали: випадки ЦД, рівні препрандіальної глікемії та HbA<sub>1c</sub>; вміст ХС ЛПНЩ в кінцевій точці у пацієнтів з ЦД і в загальній вибірці та серйозні серцево-судинні події (MACE) і смертність у осіб з ЦД і без нього. Повідомляється, що іPCSK9 порівняно з плацебо чи будь-яким лікарським препаратом зіставлення не сприяли підвищенню ризику виникнення ЦД. Мета-регресійний аналіз показав обернену кореляцію між часткою пацієнтів з ЦД і впливом іPCSK9 на вміст ХС ЛПНЩ у дослідженнях проти езетимібу, але не в порівнянні з плацебо. Крім того, аналіз результатів РКД дозволив стверджувати, що іPCSK9 не впливають на метаболізм глюкози; ймовірно не впливають на показники MACE та смертності окремо для осіб з ЦД і без нього [97].

Q. Chen et al. (2020) провели метааналіз результатів 23 РКД, в яких надавалась інформація про випадки вперше діагностованого ЦД, або декомпенсацію клінічного ЦД. Встановлено, що порівняно з контролем, лікування PCSK9-mAb не супроводжувалось ризиком розвитку ЦД, причому більш вигідним з цієї позиції виглядав алірокумаб, ніж еволокумаб або бокоцизумаб [98].

S. Chiu et al. (2020), у базах PubMed, Cochrane Central Register і Clinicaltrials.gov, переглянуто результати і проведений систематичний метааналіз 11 подвійно сліпих РКД. Мета роботи - оцінити вплив іPCSK9 і езетимібу на ризик вперше діагностованого ЦД. Встановлено, що результати, отримані у пацієнтів, рандомізованих по іPCSK9, а також езетимібу, не відрізнялися за частотою ризику вперше діагностованого ЦД від контрольної групи. На підставі

отриманих результатів, автори вважають, що використання іРССК9 та езетимібу, ймовірно, не впливає на ризик розвитку цукрового діабету [99].

На сьогоднішній день проведено декілька провідних РКД особливостей і можливостей впливу анти-РССК9 моноклональних антитіл на стан несприятливих наслідків ССЗ, одне з яких, внаслідок імуноопосередкованого ослаблення ефективності бокоцизумабу, дотерміново припинено [100, 79]. Це наступні клінічні випробування: FOURIER (Further Cardiovascular Outcomes Research with PCSK9 Inhibition in Subjects with Elevated Risk) - ефективність еволокумабу; SPIRE (Studies of PCSK9 Inhibition and The Reduction of Vascular Events trials) - бокоцизумабу; ODYSSEY - алірокумабу і DESCARTES - Durable Effect of PCSK9 Antibody Compared with Placebo Study [100, 80, 101].

У дослідженні FOURIER 27 564 пацієнтів із діагностованими АССЗ, які знаходились на статинотерапії, рандомізовані з метою призначення еволокумабу (140 мг два рази на тиждень або 420 мг на міс підшкірно) або плацебо. Встановлено, що еволокумаб порівняно із плацебо стійко знижував рівень ХС ЛПНЩ у середньому на 59%, що відповідало 0,78 ммоль/л. Повідомляється, що 48-ми тижневе лікування еволокумабом сприяло 15% зниженню первинної комбінованої кінцевої точки. Пригнічення РССК9 еволокумабом не супроводжувалось збільшення частоти ризику вперше діагностованого ЦД або погіршення стану глікемії у пацієнтів з цукровим діабетом [80].

SPIRE (2017 р.). У дослідженні, розділеному на два субдослідження (SPIRE-1 і SPIRE-2) 27 438 учасників з АССЗ або сімейною гіперхолестеринемією в анамнезі, або високим ризиком АССЗ рандомізовані з метою призначення 150 мг бокоцизумабу кожні два тижні підшкірно або вживання плацебо. Тривалість SPIRE-1 становила 7 міс, а SPIRE-2 - 12 міс. Результати SPIRE-2 свідчать про зниження рівня несприятливих наслідків ССЗ на 21%. В той же час, аналіз результатів SPIRE-1 не виявив аналогічного зниження. Можливі причини: недовготривалість спостереження і більш низький базовий рівень ХС ЛПНЩ. Висновки SPIRE-2 і SPIRE-1 свідчать, що

призначення 150 мг бокоцизумабу статистично значуще не впливає на рівні HbA<sub>1c</sub> [100].

Дослідження ODYSSEY (тривалість 2,8 років). Обстежено 18 924 пацієнтів з ГКС від одного до 12 міс в анамнезі, рівнем ХС ЛПНЩ щонайменше 1,8 ммоль/л, ХС не-ЛПВЩ не < 2,6 ммоль/л або Апо В не < 80 мг/дл. Хворі знаходились на високоінтенсивній статинотерапії або отримували максимально переносимі дози інгібіторів ГМГ-КоА-редуктази. Повідомляється, що алірокумаб зменшив частоту СС-подій на 15% після середнього періоду спостереження тривалістю 2,8 років. Крім того, у пацієнтів, які отримували алірокумаб спостерігалось незначне зниження частоти ризику вперше діагностованого ІД порівняно з плацебо [101].

DESCARTES. Тривалість РКД становила 52 тижні. Випробування присвячене аналізу ефективності еволокумабу (420 мг кожні 4 тижні) у відсотковому та абсолютному зниженню вмісту ХС ЛПНЩ. Обстежено 901 пацієнтів з ГХС, з них 120 хворих на ІД 2-го типу, 293 - з порушенням глікемії натщесерце (ПГН), 289 – метаболічний синдром, а у 393 не спостерігалось жодного з цих станів. Аналітичний аналіз результатів DESCARTES свідчить, що незважаючи на досягнення вражаючого зниження рівня ХС ЛПНЩ >50% від вихідного, не спостерігалось статистично значущих змін параметрів глікемії в жодній із підгруп із базовою еуглікемією, ПГН або ІД 2-го типу [102].

Отже, глікемічна безпека анти-PCSK9 моноклональних антитіл, що спостерігалася під час клінічних випробувань, може бути частково пояснена відносно короткотривалим впливом цих препаратів порівняно з природним поліморфізмом PCSK9, який забезпечує нижчий рівень ЛПНЩ [103, 104]. Крім того, це може бути також пов'язано з тим, що моноклональні антитіла, націлені на білок PCSK9, не впливають на внутрішньоклітинну продукцію PCSK9 і фізіологічні особливості метаболізму холестерину [105]. Хоча генетичні дослідження вказують на потенційний зв'язок між пригніченням PCSK9 і гомеостазом глюкози, анти-PCSK9 моноклональні антитіла не погіршують

глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД 2-го типу, але їхню безпеку слід перевірити після довгострокового спостереження [104, 76].

На даний момент іPCSK9 найбільш доцільно вважати додатковими фармакологічними агентами при неефективності статинів у максимально переносимих дозах. Найменш суперечлива популяція пацієнтів з високим ризиком АССЗ для використання іPCSK9 включає хворих із [105, 106]: сімейною ГХ; важким перебігом і/або дуже високим ризиком АССЗ із стійким підвищеним рівнем ХС ЛПНЩ, незважаючи на використання високоінтенсивної терапії інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази; пацієнти з ЦД, які додатково мають будь-який із цих станів, становлять підгрупу особливо високого ризику, для якої іPCSK9 заслуговують на серйозну увагу.

Для хворих із нещодавно діагностованим ЦД 2-го типу поточний алгоритм контролю ліпідів для зниження ризику АССЗ рекомендується розпочинати лікування зі статинів [106, 107]. Езетиміб є наступним ЛЗ, який слід додати, якщо рівень ХС ЛПНЩ у пацієнтів вищий за прийнятний. Обґрунтування: задовільна переносимість і низька вартість, простота введення і сприйняття пацієнтами та докази користі для серцево-судинної системи, особливо у пацієнтів з ЦД. У випадках неефективності комбінації статинів із езетимібом, іPCSK9 є доцільним і раціональним вибором [106, 107].

Майже всі клінічні випробування іPCSK9 проводилися з фоновою терапією статинами, тому з точки зору доказової медицини, ці препарати необхідно використовувати разом із інгібіторами ГМК-КоА-редуктази в якості базової терапії. Гіполіпідемічний ефект лікування слід оцінювати протягом трьох міс після початку лікування. Хоча наднизькі рівні ХС ЛПНЩ, як результат пригнічення PCSK9, добре переносяться пацієнтами, дозу статинів доцільно знизити, якщо рівень ХС ЛПНЩ настільки низький, що його практично неможливо визначити, наприклад  $< 0,4$  ммоль/л [106].

Загалом клінічні дані свідчать про те, що іPCSK9 добре переносяться та забезпечують, на додаток до високоінтенсивної терапії статинами, значне зниження рівня ХС ЛПНЩ в хворих на ЦД 2-го типу і діабетичною ДЛП.

Використання iPCSK9 не супроводжується втратою глікемічного контролю або підвищенням ризику розвитку ЦД в осіб без попереднього діагностованого ЦД, а також може запобігти або зменшити подальші СС-події [91]. Отже, антиPCSK9-терапія, спрямована на циркулюючий білок PCSK9 печінкового походження може достатньо обмежено впливати на експресію ЛПНЩ-рецепторів у  $\beta$ -клітинах підшлункової залози і, відповідно, не підвищувати ризик цукрового діабету [86]. Довгострокове спостереження за результатами рандомізованих клінічних випробувань iPCSK9 повинно дати чітку відповідь на це важливе питання.