

Профилактика и коррекция гипергликемии, возникающей на фоне терапии алпелисибом (взгляд эндокринолога)

И. М. Коваленко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Препарат алпелисиб является современным таргетным препаратом, предназначенным для лечения пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы с мутацией гена PIK3CA. Блокада PI3K позволяет значительно увеличивать выживаемость без прогрессирования, однако сопровождается развитием нежелательных явлений, наиболее частым из которых является гипергликемия. В статье представлены рекомендации по стратификации риска развития гипергликемии на фоне терапии алпелисибом, профилактике и коррекции нарушений углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: алпелисиб, гипергликемия, рак молочной железы, PI3K, сахароснижающая терапия, метформин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Prevention and correction of alpelisib-induced hyperglycemia (view of endocrinologist)

I. M. Kovalenko

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N. N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

SUMMARY

Alpelisib is a modern targeted drug for the treatment of patients with hormone receptor-positive HER2-negative metastatic breast cancer with a PIK3CA gene mutation. Blockade of PI3K can significantly increase progression-free survival, however, it is accompanied by adverse events, the most common of which is hyperglycemia. The article presents recommendations for risk estimation, prevention and correction of alpelisib-induced hyperglycemia.

KEY WORDS: alpelisib, hyperglycemia, breast cancer, PI3K, hypoglycemic therapy, metformin.

CONFLICT OF INTEREST. The author declares no conflict of interest.

На момент диагностики рака молочной железы (РМЖ) Отдаленные метастазы выявляются менее чем в 10% случаев [1]. Несмотря на это, распространенный РМЖ остается одной из ведущих причин смертности от рака среди женщин. Наиболее частым типом РМЖ являются гормонозависимые HER2-отрицательные (HR+ HER2-) опухоли, в 25–40% которых обнаруживаются активирующие мутации в онкогене *PIK3CA*, кодирующем α -изоформу фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). Данный вид мутации ассоциируется с неблагоприятным течением метастатического РМЖ (мРМЖ) [2]. Новый таргетный препарат алпелисиб является селективным ингибитором PI3K [3]. По данным регистрационного исследования SOLAR-1 добавление алпелисиба к гормонотерапии фулвестрантом у пациентов с PIK3CA+HR+HER2- мРМЖ статистически значимо увеличило медиану выживаемости без прогрессирования с 5,7 до 11,0 месяцев (OR = 0,65; 95% ДИ: 0,50–0,85; $p < 0,001$) [4]. Однако наиболее частым нежелательным явлением, возникающим на фоне лечения, является гипергликемия [4].

В исследовании SOLAR-1 гипергликемия различной степени тяжести развивалась у 64,4% пациентов, получающих алпелисиб, при этом III–IV степени были

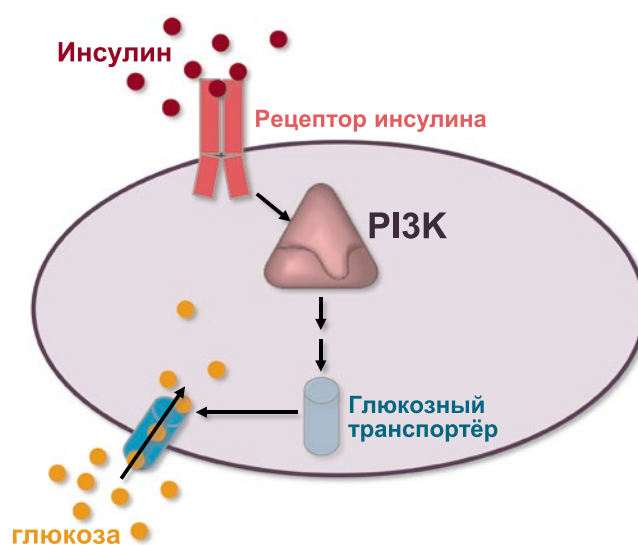


Рисунок 1. Передача сигнала от рецептора инсулина [8].

зарегистрированы в 32,7% и 3,9% случаев соответственно [4]. Гипергликемия чаще всего отмечалась в первые 2 недели терапии и далее снижалась до исходного уровня в течение 6 дней на фоне сахароснижающих препара-

Оценка факторов риска развития гипергликемии перед назначением препарата алпелисиб

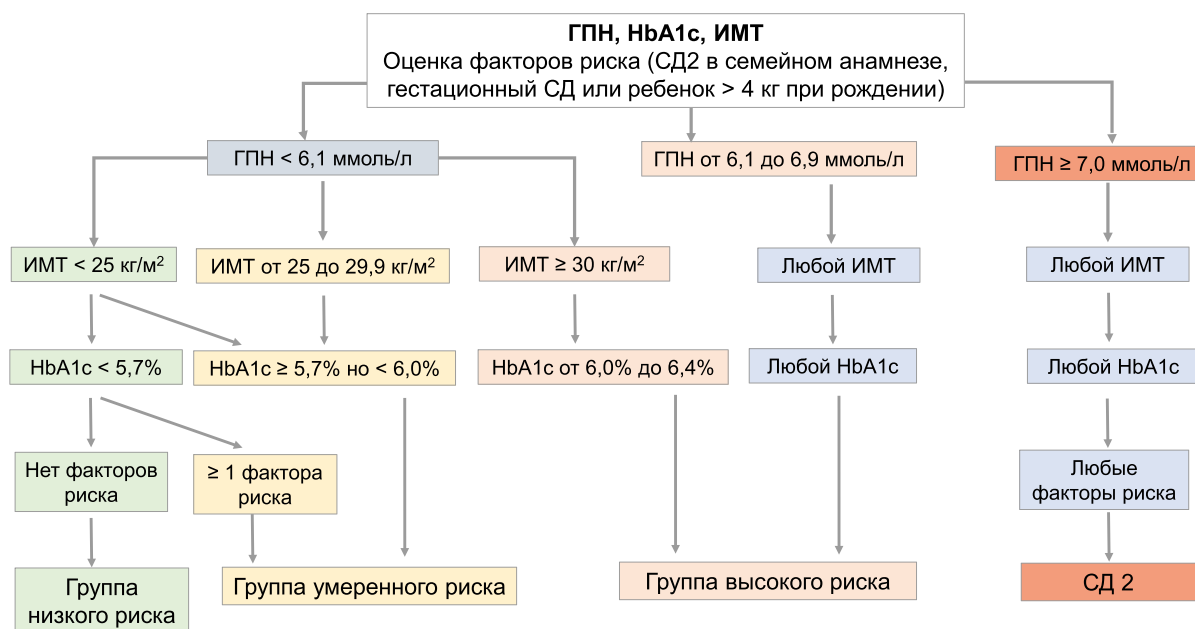


Рисунок 2. Оценка факторов риска развития гипергликемии перед назначением препарата алпелисиб [6].

тов. Повышение сахара крови на приеме алпелисиба является физиологической реакцией, а не сахарным диабетом, и разрешается после отмены лечения. Такое нежелательное явление обусловлено механизмом действия алпелисиба [5, 6].

В норме действие инсулина на клетки-мишени опосредуется Р13К. После связывания инсулина с инсулиновым рецептором на поверхности клетки через каскад реакций активируется Р13К-зависимая транслокация переносчиков глюкозы GLUT-4 к мембране [7, 8]. Таким образом, глюкоза попадает внутрь клеток-мишеней (рис. 1). Блокада Р13К на фоне терапии алпелисибом приводит к нарушению этого процесса: снижается поглощение глюкозы скелетными мышцами и жировой тканью, что, в свою очередь, обуславливает повышение уровня глюкозы крови, компенсаторное высвобождение инсулина и инсулинорезистентность [5].

Гипергликемия, как правило, возникает в начале курса лечения алпелисибом [5]. Чтобы минимизировать риск повышения сахара крови, были проанализированы причины этого нежелательного явления [9]. Оказалось, что повышение сахара крови на фоне терапии зависит от исходного метаболического статуса пациента. Экспертами Российской ассоциации эндокринологов и Российского общества клинической онкологии был разработан консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб [6]. К факторам риска развития гипергликемии были отнесены исходно повышенный уровень глюкозы плазмы натощак (нарушение толерантности к глюкозе), избыточная масса тела и ожирение. Дополнительные факторы риска – такие как наличие семейного анамнеза по сахарному диабету (СД), наличие гестационного диабета или рождение крупного плода с массой тела более 4 кг. Поэтому еще до начала терапии

алпелисибом очень важно, чтобы все пациенты прошли тщательную оценку риска развития гипергликемии. Для этого лечащему врачу – онкологу рекомендуется оценить индекс массы тела (ИМТ) больного, показатели углеводного обмена – глюкозу плазмы натощак (ГПН) и гликированный гемоглобин, семейный анамнез по сахарному диабету [6]. На основании этих данных формируются три группы риска развития гипергликемии: низкого риска, умеренного и высокого (рис. 2).

Важно отметить, что по данным исследования SOLAR-1 эффективность алпелисиба не зависит от исходного метаболического статуса [9].

Согласно консенсусу пациентам из групп умеренного и высокого риска по развитию гипергликемии еще до начала терапии алпелисибом рекомендовано превентивное назначение препарата метформин (см. табл.).

Метформин – это сахароснижающий препарат из группы бигуанидов, который широко используется в эндокринологической практике для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) [10]. Его действие основано на подавлении глюконеогенеза и снижении инсулино-

Таблица
Профилактика гипергликемии и мониторинг в зависимости от риска развития гипергликемии [6]

	Профилактика до начала терапии	Мониторинг в первые 2 недели терапии	Мониторинг далее
Низкий риск	Не требуется	ГПН 1 раз в неделю	ГПН 1 раз в 2 недели
Умеренный риск	метформин 500–1000 мг/сутки	ГПН 2 раза в неделю	ГПН 1 раз в неделю
Высокий риск	метформин 2000 мг/сутки	ГПН 2 раза в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки	ГПН 1 раз в неделю + ежедневный самоконтроль 1 раз в сутки

резистентности мышечной и жировой ткани. К тому же преимуществом метформина является то, что он имеет низкий риск гипогликемии в соответствии с механизмом действия.

Согласно ряду исследований профилактическое применение метформина у пациентов с умеренным и высоким риском гипергликемии на алпелисибе может заметно снизить частоту и тяжесть нарушения углеводного обмена [4, 6, 11, 12]. Так, пациентам из группы умеренного риска по развитию гипергликемии онколог должен еще до начала приема алпелисиба назначить метформин 500–1000 мг. Больным, у которых высокий риск нарушения углеводного обмена, рекомендовано превентивно принимать 2000 мг метформина в сутки.

Следует отметить, что у метформина есть такие частые нежелательные явления, как желудочно-кишечный дискомфорт и диарея. Это ограничивает его применение, что особенно важно учитывать у онкологических пациентов на фоне приема алпелисиба, который также способен вызывать диарею. В связи с этим рекомендуется постепенное введение метформина с начальной дозы 500 мг раз в сутки во время или после ужина¹. При удовлетворительной переносимости через несколько дней можно увеличить дозу до 500 мг два раза в сутки во время завтрака и ужина. В дальнейшем при необходимости доза может быть увеличена до 1000 мг два раза в сутки. Рекомендовано отдавать предпочтение пролонгированным формам препарата, так как они лучше переносятся пациентами. При плохой переносимости метформина в качестве терапии второй линии рекомендуется назначать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин) после консультации эндокринолога² [13].

Важно помнить, что назначение метформина противопоказано при нарушении функции почек и снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м², а при СКФ – 30–44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг [10]. В таких случаях рекомендовано назначение других сахароснижающих средств, допустимых к применению при снижении СКФ. Так, для большинства препаратов из группы ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек, включая терминальную с соответствующей коррекцией дозы [10]. К ним относятся ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и т.д.³ Также для всех видов инсулина нет противопоказаний и ограничений в дозе.

Для своевременного назначения и коррекции сахароснижающей терапии рекомендован регулярный контроль ГПН. Частота определения сахара крови также зависит от того, к какой группе риска по развитию гипергликемии относится пациент. Больным из группы низкого риска онколог должен контролиро-

вать ГПН раз в неделю в течение первых 14 дней. Далее при нормогликемии достаточно определения ГПН раз в 2 недели [6]. Для пациентов групп умеренного и высокого риска необходим более частый контроль ГПН – два раза в неделю в течение первых 14 дней, далее – раз в неделю и, по возможности, ежедневный самоконтроль глюкозы по глюкометру (для группы высокого риска). Важно ведение пациентом дневника самоконтроля углеводного обмена. Целевое значение ГПН – менее 6,5–7,0 ммоль/л (с учетом возраста пациента и риска гипогликемии) [10]. При повышении ГПН выше 7,5 ммоль/л или уровня глюкозы в любое время суток выше 10 ммоль/л пациент должен быть направлен к эндокринологу для коррекции терапии. При неудовлетворительном контроле гликемии на фоне монотерапии метформином в максимальной дозе 2000 мг/сут необходима интенсификация сахароснижающей терапии, назначение комбинации 3–5 препаратов, при необходимости – добавление инсулина [6].

Отдельной категорией больных, которым планируется терапия алпелисибом, являются пациенты с предшествующим СД2 в анамнезе. Им необходимо оценить степень компенсации углеводного обмена. При повышении уровня гликированного гемоглобина более 7,5% рекомендуется консультация эндокринолога для коррекции сахароснижающей терапии [10, 14]. Только после достижения целевых показателей гликемии рекомендуется назначение алпелисиба.

При невозможности компенсировать показатели углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии (включая инсулин) рекомендована редукция дозы алпелисиба до 250 мг/сут, при необходимости – до 200 мг/сут. Согласно исследованию SOLAR-1, уменьшение дозы приводило к численному снижению выживаемости без прогрессирования. Однако эффективность лечения по сравнению с плацебо отмечалась при применении обоих режимов (медиана ВБП составляла 12,5 мес. при дозе алпелисиба ≥ 248 мг/день, 9,6 мес. на дозе алпелисиба < 248 мг/день и 5,8 мес. в группе плацебо) [4].

Очень важным условием профилактики гипергликемии для всех пациентов, которым планируется назначение алпелисиба, является модификация образа жизни, которая включает физическую активность и соблюдение диеты № 9 по Певзнеру [10].

Питание должно быть частью терапевтического плана. Всем пациентам рекомендуется питание с исключением легкоусвояемых углеводов. К ним относятся сахар в чистом виде, мед, варенье, изделия из белой муки, сладкие газированные напитки, кондитерские изделия. Из фруктов нельзя употреблять виноград, хурму, бананы. Также надо исключить из рациона рис и манную крупу. Пациентам, получающим алпелисиб, рекомендовано умеренное употребление (в размере половины привычной порции) продуктов, состоящих из сложных углеводов

¹Пролонгированная форма метформина выпускается под торговыми наименованиями Глюкофаж Лонг, Метформин Лонг, Форметин Лонг.

²Ингибиторы НГЛТ-2 выпускаются под торговыми названиями Форсига, Джардинс, Инвокана, Суглат.

³Ингибиторы ДПП-4 выпускаются под торговыми наименованиями Янувия, Галвус, Онглиза, Випидия.

(крахмалов), – это крупы, крахмалистые овощи, бобовые, макаронные изделия. Допустимо неограниченное потребление продуктов с минимальной калорийностью – богатых водой и клетчаткой овощей и фруктов (примерно 400 г в день) – это огурцы, помидоры, все виды капусты, кабачки, баклажаны, перец, зелень, грибы. Важно также включать в рацион продукты, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла), необходимо ограничение употребления жиров животного происхождения.

Всем пациентам с избыточной массой тела и ожирением рекомендуется ограничение калорийности рациона с целью умеренного снижения массы тела. Это обеспечивает положительный эффект как в отношении гликемического контроля, так и в отношении противоопухолевого лечения. Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей, таких как сахарин, аспартам, цикламат.

Необходимо также учитывать, что у онкологических пациентов на фоне терапии аллелисбидом могут возникнуть снижение аппетита, рвота, диарея, дефицит массы тела. Это допускает послабления в диете, увеличение калорийности питания за счет белковой пищи (яйца, творог, сыры, птица, морепродукты).

Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения регулярная физическая активность при нарушении углеводного обмена способствует достижению целевых уровней гликемического контроля, уменьшает инсулинорезистентность, помогает снизить и поддерживать массу тела [15]. Физическая нагрузка подбирается индивидуально с учетом возраста больного, возможных осложнений и вторичных изменений в костях на фоне основного заболевания. Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30 минут в день, предпочтительно ежедневно, но не менее трех раз в неделю. Продолжительность упражнений должна возрастать постепенно с 5–10 до 30 минут в день, при этом важна регулярность занятий. Предпочтительными являются езда на велосипеде, плавание, ходьба. Следует помнить, что физические нагрузки имеют место и вне занятий спортом. Пациентам можно рекомендовать пройти на одну остановку больше, чем обычно, использовать лестницу вместо лифта, гулять в парке. К тому же уборка квартиры, работа в саду и огороде тоже являются физической нагрузкой.

Таким образом, суммируя вышесказанное, можно прийти к выводу, что гипергликемия – это основное предсказуемое и управляемое нежелательное явление на фоне терапии аллелисбидом. Врач-онколог должен еще до начала терапии оценить факторы риска нарушения углеводного

обмена и, при необходимости, профилактически назначить метформин. Диетотерапия и физическая активность также являются важными элементами профилактики гипергликемии. Своевременная коррекция сахароснижающей терапии играет ключевую роль в достижении оптимального гликемического контроля, что позволяет поддерживать максимально эффективную дозу аллелисбида.

Список литературы / References

1. Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Янус Г.А. и др. Частота и спектр мутаций PIK3CA при гормонозависимом HER2-отрицательном распространенном раке молочной железы у российских пациенток. Современная онкология. 2021. Т. 23, № 1. С. 61–67. DOI: 10.26442/18151434.2021.1.200744.
2. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В. и др. Применение аллелисбида для лечения HR+ HER2-метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA: результаты исследования SOLAR-1. Фарматека. 2020. Т. 27, № 7. С. 15–23. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.7.15–23.
3. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй ЛП-006279 от 19.06.2020.
4. Rugo H.S., André F., Yamashita T. et al. Time course and management of key adverse events during the randomized phase III SOLAR-1 study of PI3K inhibitor alpelisib plus fulvestrant in patients with HR-positive advanced breast cancer. Ann. Oncol. 2020. Vol. 31 (8). P. 1001–1010. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.001.
5. Tankova T., Senkus E., Beloyartseva M. et al. Management Strategies for Hyperglycemia Associated with the α -Selective PI3K Inhibitor Alpelisib for the Treatment of Breast Cancer. Cancers. 2022. Vol. 14 (1598). <https://doi.org/10.3390/cancers14071598>
6. Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоаярцева М.Ф. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом аллелисбид. Современная онкология. 2020. Т. 22, № 4. С. 56–59.
7. Leto D., Saltiel A.R. Regulation of glucose transport by insulin: traffic control of GLUT4. Nat. Rev. Mol. Cell Biol. 2012. Vol. 13 (6). P. 383–396.
8. Świdarska E., Strycharz J., Wróblewski A. et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. 2018. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.80402>
9. Rodon J., Demanse D., Hope S. et al. Pooled analysis of X2101 and SOLAR-1: A risk analysis of ALP-induced HG using baseline factors in patients with advanced solid tumors and BC. ESMO-BC May 8, 2021.
10. Дедаов И.И., Шестаков М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск. М. 2021. DOI: 10.14341/DM12802.
11. Filonenko D., Zhukova L. Prophylactic use of metformin in patients on alpelisib treatment. Journal of Clinical Oncology. 2022. Vol. 40 (16). P. 13040. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e13040.
12. Rugo H.S., Lacouture M.E., Goncalves M.D. et al. A multidisciplinary approach to optimizing care of patients treated with alpelisib. The Breast. 2022. Vol. 61. P. 156–167. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2021.12.016>
13. Lu Y., Chiu J., Airolidi M. et al. Sodium glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors for alpelisib-induced hyperglycemia: a report of 6 cases from SOLAR-1. Presented at the European Society for Medical Oncology Virtual Congress 2020; 19–21 September 2020.
14. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021. Vol. 44 (1). P. 111–124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>.
15. WHO. Global strategy on diet, physical activity and health. Geneva, World Health Organization (WHO). 2004. P. 19. <https://www.who.int/publications/i/item/9241592222>

Статья поступила / Received: 07.06.22

Получена после рецензирования / Revised: 14.06.22

Принята в печать / Accepted: 22.06.22

Сведения об авторе

Коваленко Ирина Михайловна, к.м.н., врач-эндокринолог, н.с. научной лаборатории субклеточных технологий с группой онкоэндокринологии. ORCID: 0000-0002-0891-7687

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

About author

Kovalenko Irina M., PhD Med, endocrinologist, researcher at Scientific Laboratory of Subcellular Technologies with a Group of Oncoendocrinology. ORCID: 0000-0002-0891-7687

National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Petrov, Saint Petersburg, Russia

Для цитирования: Коваленко И.М. Профилактика и коррекция гипергликемии, возникающей на фоне терапии аллелисбидом (взгляд эндокринолога). Медицинский алфавит. 2022; (13): 44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-44-47>

For citation: Kovalenko I.M. Prevention and correction of hyperglycemia occurring during treatment with alpelisib (view of endocrinologist). Medical alphabet. 2022; (13):44–47. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-13-44-47>