

Материалы конференций

Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб

Российская ассоциация эндокринологов,
Российское общество клинической онкологии

Состав рабочей группы:

Н.В. Мазурина^{✉1}, Е.В. Артамонова², М.Ф. Белоярцева², Е.И. Волкова³, И.П. Ганьшина², Е.А. Трошина¹, С.А. Тюлядин², В.А. Чубенко⁴

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия;

³ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

⁴ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

✉natalyamazurina@mail.ru

Аннотация

Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов с гормонозависимым HER2-отрицательным метастатическим раком молочной железы, получающих терапию препаратом алпелисиб, составлен экспертами Российской ассоциации эндокринологов и Российского общества клинической онкологии. В консенсусе представлены рекомендации по оценке риска развития гипергликемии, профилактике и коррекции данного нежелательного явления в зависимости от исходного метаболического статуса пациента.

Ключевые слова: консенсус, гипергликемия, алпелисиб, рак молочной железы, мутация PIK3CA.

Для цитирования: Мазурина Н.В., Артамонова Е.В., Белоярцева М.Ф. и др. Консенсус по профилактике и коррекции гипергликемии у пациентов, получающих терапию препаратом алпелисиб. Современная Онкология. 2020; 22 (4): 56–59.

DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200566

Conference Proceedings

The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib

Russian Association of Endocrinologists, Russian Society of Clinical Oncology

Expert panel:

Natalya V. Mazurina^{✉1}, Elena V. Artamonova², Maria F. Beloyartseva², Ekaterina I. Volkova³, Inna P. Ganshina², Ekaterina A. Troshina¹, Sergey A. Tjulandin², Viacheslav A. Chubenko⁴

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia;

²Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

³Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow, Russia;

⁴Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological), Saint Petersburg, Russia

✉natalyamazurina@mail.ru

Abstract

The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib was developed by the experts of the Russian Association of Endocrinologists and the Russian Society of Clinical Oncology. The consensus contains recommendation on risk assessment, prophylaxis and correction of hyperglycemia regarding the baseline metabolic status of the patients.

Key words: consensus, hyperglycemia, alpelisib, breast cancer, PIK3CA mutation.

For citation: Mazurina N.V., Artamonova E.V., Beloyartseva M.F. et al. The consensus on the prevention and correction of hyperglycemia in patients with HR+ HER2- metastatic breast cancer treated with alpelisib. Journal of Modern Oncology. 2020; 22 (4): 56–59. DOI: 10.26442/18151434.2020.4.200566

Препарат алпелисиб представляет собой ингибитор фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K), который применяется для лечения гормонозависимого HER2-отрицательного метастатического рака молочной железы с мутацией гена PIK3CA [1]. Эта мутация является причиной повышенной активации PI3K, которая стимулирует рост и деление раковых клеток [2]. Блокада PI3K с помощью препарата алпелисиб позволяет контролировать этот процесс, однако сопровождается развитием нежелательных явлений (НЯ), наиболее частым из которых является гипергликемия [3].

По данным регистрационного исследования, гипергликемия различной степени выраженности развивается у 64% пациентов, получающих алпелисиб, а у 33% пациентов уровень гликемии достигает 14–28 ммоль/л, что приводит к развитию гиперинсулинемии и может снижать эффективность противоопухолевой терапии [3, 4].

Развитие гипергликемии на фоне применения препарата алпелисиб является физиологической реакцией в ответ на блокирование белка PI3K, который регулирует передачу сигнала от рецепторов инсулина [5]. Гипергликемия, развивающаяся на фоне применения препарата алпелисиб, является временным НЯ, которое разрешается после отмены лечения, не формируя хронического нарушения метаболизма [2, 3].

Стратификация риска перед началом терапии (выполняет лечащий врач-онколог)

1. С целью диагностики нарушений углеводного обмена и оценки степени риска развития гипергликемии до начала терапии алпелисибом рекомендуются исследование уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и определение глюкозы плазмы натощак (ГПН) всем пациентам.

2. Перед началом терапии алпелисибом лечащему врачу-онкологу рекомендуется оценить вероятность развития гипергликемии с учетом индекса массы тела (ИМТ) пациента и показателей углеводного обмена (стратификация риска).

3. Дополнительно рекомендуется оценить такие факторы риска, как наличие семейного анамнеза по сахарному диабету 2-го типа (СД 2), наличие гестационного СД в анамнезе пациентки или факт рождения детей с массой тела более 4 кг. Выявление хотя бы одного из перечисленных факторов автоматически переводит пациентку в группу умеренного риска (рис. 1).

- Пациент может быть отнесен к группе низкого риска при соответствии всем перечисленным критериям: ИМТ < 25 кг/м², ГПН < 6,1 ммоль/л, HbA_{1c} < 5,7%.
- Пациент может быть отнесен к группе умеренного риска при сочетании нормального уровня ГПН (< 6,1 ммоль/л) с HbA_{1c} 5,7–5,9% и/или наличием избыточной массы тела или хотя бы одного из дополнительных факторов риска.
- К группе высокого риска могут быть отнесены пациенты с избыточной массой тела или ожирением в сочетании с уровнем HbA_{1c} 6,0–6,4% и/или диагностированным ранее предиабетом (нарушенная гликемия натощак, нарушенная толерантность к глюкозе).

4. Пациентов с предсуществующим СД 2 и HbA_{1c} ≥ 6,5, но < 7,5% до начала терапии алпелисибом рекомендовано направить на консультацию эндокринолога для коррекции сахароснижающей терапии.

5. Пациентам с предсуществующим СД 2 и HbA_{1c} ≥ 7,5% алпелисиб рекомендуется назначать только после достижения целевых показателей гликемии на фоне терапии пероральными сахароснижающими препаратами под наблюдением эндокринолога.

Мониторинг

6. Перед назначением алпелисига всех пациентов рекомендуется предупредить о возможности развития гипергликемии, сообщить о необходимости контроля уровня глюкозы и рассказать о симптомах гипергликемии (сухость во рту, полиурия и др.). Всем пациентам рекомендуется соблюдение диеты (см. п. 11).

7. В группе низкого риска рекомендуется контроль уровня ГПН 1 раз в неделю в течение первых 14 дней терапии алпелисибом. Контроль результатов осуществляется врачом-онкологом.

8. В группе умеренного риска рекомендуется лабораторный контроль уровня ГПН 1 раз в 3–4 дня в течение первых 14 дней терапии. При уровне глюкозы выше 6,1 ммоль/л частота определения гликемии определяется в индивидуальном порядке лечащим врачом.

9. В группе высокого риска рекомендуются ежедневный самоконтроль гликемии 1 раз в сутки и лабораторный контроль уровня ГПН 2 раза в неделю в течение первых 14 дней терапии и далее 1 раз в неделю.

Комментарий. При соответствии уровня глюкозы диагностическим критериям СД рекомендуется выставить диагноз «СД, индуцированный лекарственными препара-

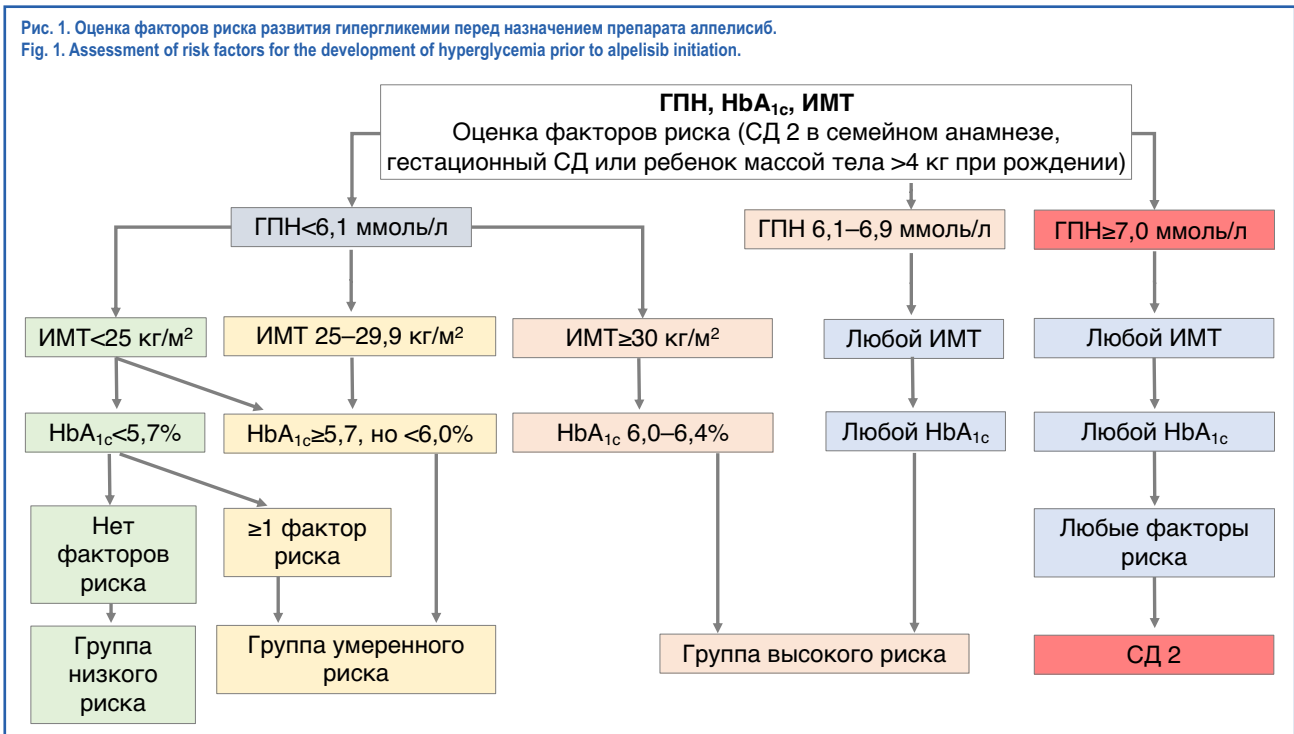
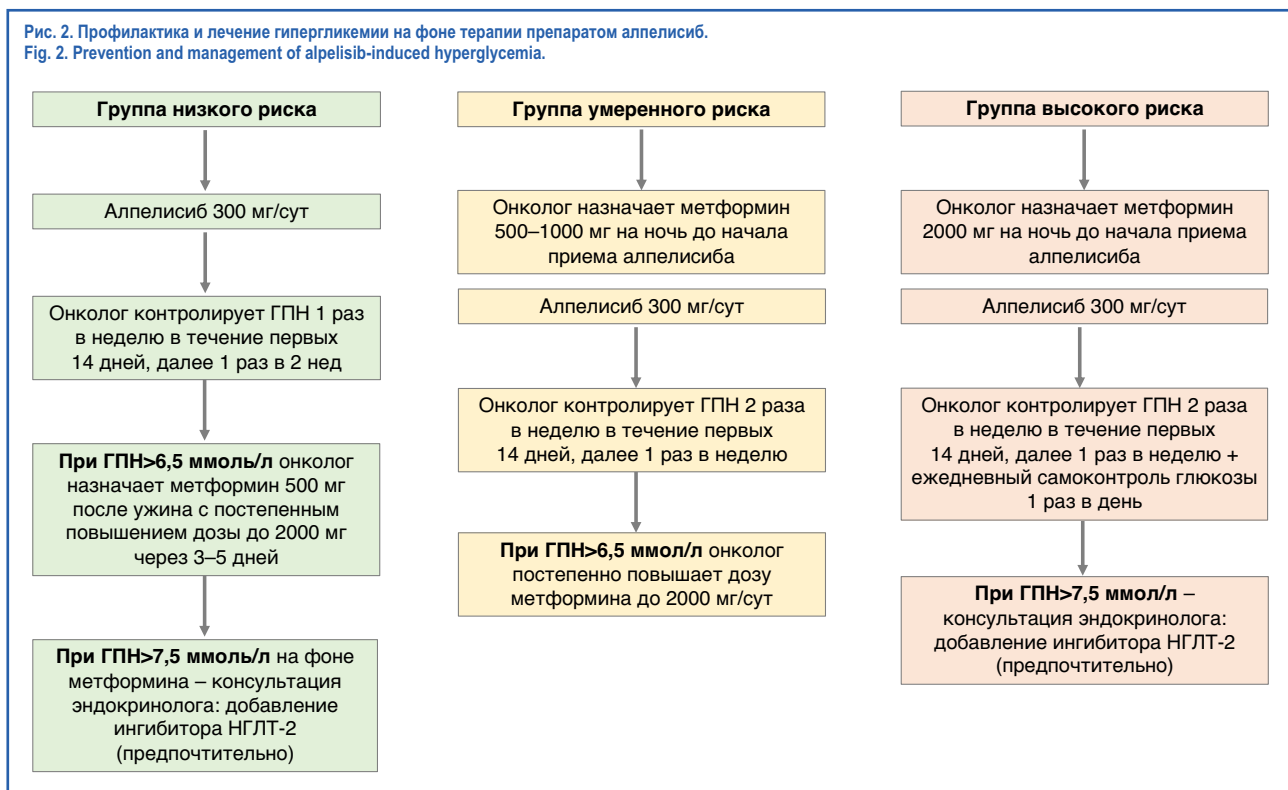


Рис. 2. Профилактика и лечение гипергликемии на фоне терапии препаратом аппелисиб.
Fig. 2. Prevention and management of alpelisib-induced hyperglycemia.



тами» (код Международной классификации болезней 10-го пересмотра из рубрики E13 «Другие уточненные формы сахарного диабета»).

10. При уровне ГПН > 13,9 ммоль/л рекомендуется определение уровня кетоновых тел в моче или сыворотке крови.

Профилактика и лечение (рис. 2) [7–12]

11. Всем пациентам рекомендуется диета с исключением легкоусвояемых углеводов, умеренным ограничением медленноусвояемых углеводов [6].

Комментарий. Пациентам должна быть рекомендована диета, богатая клетчаткой (35 г/сут) с достаточным количеством некрахмалистых овощей (400 г/сут), полным исключением легкоусвояемых углеводов и простых сахаров (кондитерских изделий, соков, морсов, компотов, сладких газированных напитков, сладких фруктов, меда, сахара, варенья) и ограничением сложных углеводов (крупы, каши, крахмалистые овощи, бобовые, хлебобулочные и макаронные изделия) до 50% от калорийности суточного рациона (200–250, но не менее 150 г углеводов). Калорийность рациона должна быть восполнена за счет потребления белков (яйца, творог, белые сыры, рыба, птица, морепродукты, мясо).

Кроме того, пациенты должны быть проинформированы о том, что модификация образа жизни оказывает положительный эффект не только на контроль показателей углеводного обмена, но и на исходы противоопухолевой терапии. В зависимости от физического состояния пациента ему могут быть предложены низкоинтенсивные физические нагрузки (ходьба, лечебная физкультура, йога-терапия) продолжительностью 20–30 мин в день (не менее 150 мин в неделю) с максимальным приростом частоты сердечных сокращений не более 20% исходной (в состоянии покоя).

12. В группе низкого риска при уровне ГПН на фоне терапии аппелисибом выше 6,5 ммоль/л рекомендуется назначение метформина врачом-онкологом в начальной дозе 500 мг/сут после ужина с постепенным повышением дозы до 2000 мг/сут (увеличение дозы на 500 мг/сут 1 раз в 3–5 дней при условии удовлетворительной переносимости).

Комментарий. Постепенное повышение дозы метформина необходимо для снижения частоты НЯ со стороны желудочно-кишечного тракта, поскольку диарея является

одним из наиболее частых побочных эффектов аппелисиба. Целесообразно отдавать предпочтение пролонгированным формам. Назначение метформина в дозе 2000 мг/сут возможно только при скорости клубочковой фильтрации > 45 мл/мин/1,73 м².

13. В группе умеренного риска врач-онколог рекомендует профилактический прием метформина в суточной дозе 500–1000 мг на ночь до начала терапии аппелисибом, при ГПН > 6,5 ммоль/л на фоне лечения – увеличение дозы до 2000 мг/сут, при необходимости назначается комбинация с другими сахароснижающими препаратами после консультации эндокринолога.

14. В группе высокого риска всем пациентам до начала терапии аппелисибом врач-онколог назначает метформин в дозе 2000 мг/сут. При ГПН > 7 ммоль/л рекомендуется комбинация метформина с другими сахароснижающими препаратами после консультации эндокринолога.

15. При снижении или нормализации уровня глюкозы дозы сахароснижающих препаратов могут быть снижены вплоть до полной отмены терапии после консультации с эндокринологом.

16. При неудовлетворительном контроле гликемии на фоне монотерапии метформином в максимальной дозе 2000 мг/сут (ГПН > 7,5 ммоль/л или уровень глюкозы в любое время суток > 10 ммоль/л) пациент должен быть направлен к эндокринологу для коррекции терапии.

17. В качестве препаратов 2-й линии сахароснижающей терапии рекомендуется назначать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа – НГЛТ-2 (дапаглифлозин, эмпаглифлозин, канаглифлозин) после консультации эндокринолога и при его наблюдении.

18. При необходимости интенсификации сахароснижающей терапии рекомендуется назначение комбинации 3–5 препаратов, предпочтительным является выбор лекарственных средств, улучшающих чувствительность к инсулину.

Показания для консультации эндокринолога:

- ГПН > 7,5 ммоль/л или уровень глюкозы в любое время суток > 10 ммоль/л на фоне терапии метформином в максимальной дозе (2000 мг/сут);
- наличие кетонурии (кетоновые тела в моче ++ и выше по данным лабораторного исследования или при определении тест-полосками).

Показания для госпитализации в отделение интенсивной терапии или эндокринологическое отделение

При кетонурии и/или кетонемии, сопровождающейся повышением глюкозы плазмы крови выше 13 ммоль/л показана госпитализация в отделение интенсивной терапии.

Комментарий. Диабетический кетоацидоз – требующая экстренной госпитализации острая декомпенсация СД с гипергликемией (уровень глюкозы плазмы >13 ммоль/л у взрослых), сопровождающаяся гиперкетонемией (>5 ммоль/л), кетонурией (++) или метаболическим ацидозом (pH<7,3, уровень бикарбоната <15 ммоль/л) с различной степенью нарушения сознания или без нее [6].

Временная приостановка приема алпелисиба и возобновление приема в меньшей дозе из-за гипергликемии требуется:

- при развитии гипергликемии 3 и 4-й степени (уровень ГПН>13,9 ммоль/л) [13];

- при невозможности компенсировать показатели углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии, включая инсулинотерапию [13].

Начальная доза алпелисиба составляет 300 мг/сут. При необходимости она может быть снижена до 250, а затем до 200 мг/сут [13].

Отмена алпелисиба из-за гипергликемии требуется:

- при развитии диабетического кетоацидоза;
- при невозможности компенсировать показатели углеводного обмена на фоне комбинированной сахароснижающей терапии, включая инсулинотерапию, после снижения дозы алпелисиба до 200 мг/сут.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Стенина М.Б., Жукова Л.Г., Королева И.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3s2). <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf> [Stenina M.B., Zhukova L.G., Koroleva I.A. et al. Practical recommendations for drug treatment of breast cancer. Malignant Tumors. 2020; 10 (3s2). <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2020/2020-09.pdf> (in Russian).]
2. Семиглазова Т.Ю., Семиглазов В.В., Клименко В.В. и др. Применение алпелисиба для лечения HR+ HER2-метастатического рака молочной железы у пациентов с мутацией PIK3CA: результаты исследования SOLAR-1. Фарматека. 2020; 27 (7): 15–23. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.7.15-23 [Semiglazova T.Iu., Semiglazov V.V., Klimenko V.V. et al. Primenenie alpelsiba dlia lecheniia HR+ HER2-metastaticheskogo raka molochnoi zhelezy u patsientov s mutatsiei PIK3CA: rezul'taty issledovaniia SOLAR-1. Farmateka. 2020; 27 (7): 15–23. DOI: 10.18565/pharmateca.2020.7.15-23 (in Russian).]
3. Andre F, Ciruelos E, Rubovszky G et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380: 1929–40. DOI: 10.1056/NEJMoa1813904
4. Rugo HS, 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; 31 (8): 1001–10. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.05.001
5. Świdarska E, Strycharz J, Wroblewski A et al. Role of PI3K/AKT Pathway in Insulin-Mediated Glucose Uptake. 2018. DOI: 10.5772/intechopen.80402
6. Дедов И.И., Шестаков М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Сахарный диабет. 2019; 22 (1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Standards of specialized diabetes care. Diabetes mellitus. 2019; 22 (1S1): 1–144. DOI: 10.14341/DM221S1 (in Russian).]
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Сахарный диабет 1 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (S1). DOI: 10.14341/DM23S1 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Iu. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov. Sakharnyi diabet 1 tipa u vzroslykh. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (S1). DOI: 10.14341/DM23S1 (in Russian).]
8. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Сахарный диабет 2 типа у взрослых. Сахарный диабет. 2020; 23 (S2). DOI: 10.14341/DM23S2 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Maiorov A.Iu. et al. Klinicheskie rekomendatsii Rossiiskoi assotsiatsii endokrinologov. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh. Sakharnyi diabet. 2020; 23 (S2). DOI: 10.14341/DM23S2 (in Russian).]
9. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1): S13–S28. DOI: 10.2337/dc19-S002
10. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. Diabetes Care 2019; 42 (Suppl. 1): S90–S102. DOI: 10.2337/dc19-S009
11. Classification of diabetes mellitus. World Health Organization, 2019. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325182>
12. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetologia 2018; 61: 2461–98. DOI: 10.1007/s00125-018-4729-5/
13. Инструкция по медицинскому применению препарата Пикрэй ЛП-006279 от 19.06.2020. [Instructions for medical use of the drug Pikray LP-006279 dated 06/19/2020 (in Russian).]

Информация об авторах / Information about the authors

Мазурин Наталья Валентиновна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр., ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381

Артамонова Елена Владимировна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Белоярцева Мария Феликсовна – канд. мед. наук, врач-эндокринолог ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: mfb1973@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7897-3422

Волкова Екатерина Игоревна – врач-эндокринолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С. Логинова». E-mail: volkova_endocrinology@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3717-1148

Ганьшина Инна Петровна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. онкологического отд-ния лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №3 ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID 0000-0002-0105-9376

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. Института клинической эндокринологии, зам. дир. ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Тюляндин Сергей Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием клинической фармакологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». E-mail: clingen@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9807-2229

Чубенко Вячеслав Андреевич – канд. мед. наук, зав. онкологическим химиотерапевтическим отд-нием (противоопухолевой лекарственной терапии) солидных опухолей ГБУЗ СПб КНЦСВМП(о). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

Natalya V. Mazurina – D. Sci. (Med.), Endocrinology Research Centre. E-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8077-9381

Elena V. Artamonova – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: artamonovae@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7728-9533

Maria F. Beloyartseva – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: mfb1973@gmail.com; ORCID: 0000-0002-7897-3422

Ekaterina I. Volkova – endocrinologist, Loginov Moscow Clinical Scientific Center. E-mail: volkova_endocrinology@mail.ru; ORCID: 0000-0003-3717-1148

Inna P. Ganshina – Cand. Sci. (Med.), Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: ganshinainna77@mail.ru; ORCID 0000-0002-0105-9376

Ekaterina A. Troshina – D. Sci. (Med.), Prof., Corr. Memb. RAS, Endocrinology Research Centre. E-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702

Sergey A. Tjulandin – D. Sci. (Med.), Prof., Blokhin National Medical Research Center of Oncology. E-mail: clingen@mail.ru; ORCID: 0000-0001-9807-2229

Vlacheslav A. Chubenko – Cand. Sci. (Med.), Saint Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialised Types of Medical Care (Oncological). E-mail: vchubenko@me.com; ORCID: 0000-0001-6644-6687

Статья поступила в редакцию / The article received: 15.12.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 18.12.2020