

Національний інститут раку, Київ

ПРОТИПУХЛИННА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ



О.В. Шепіль, А.Г. Висоцький,
Л.А. Сивак

Адреса:
Шепіль Олександр Володимирович
03022, Київ, вул. Ломоносова, 33/43
Національний інститут раку
E-mail: smdoctor@gmail.com

Ключові слова: злоякісні пухлини, цукровий діабет, протипухлинна терапія.

Цукровий діабет (ЦД) вважається однією з найбільших загроз в галузі охорони здоров'я у XXI столітті. У світі злоякісні новоутворення є другою провідною причиною смерті, а діабет — дванадцятою, але діабет може розглядатися в якості причини смерті як супутнє захворювання. Відомо, що особи з ЦД більшою мірою, ніж популяція в цілому, схильні до розвитку низки злоякісних новоутворень. На доповнення до підвищеного ризику виникнення раку при ЦД у кількох дослідженнях зазначено, що перебіг злоякісного процесу у таких пацієнтів пов'язаний із більш несприятливим результатом. Хворі на ЦД мають вищий ризик розвитку післяопераційних ускладнень, зокрема інфекції при загоюванні ран. Використання стероїдів асоційоване з гіперглікемією у пацієнтів з ЦД і без нього. Крім кортикостероїдів, антиандрогени можуть також негативно впливати на метаболізм глюкози. В останні роки в декількох дослідженнях опубліковано інформацію про вплив лікування ЦД на ризик розвитку та перебіг пухлинного процесу.

ВСТУП

Цукровий діабет (ЦД) — це клінічний синдром, який пов'язаний з дефіцитом секреції інсуліну (ЦД 1-го типу) або периферичною резистентністю до дії інсуліну (ЦД 2-го типу). ЦД вважається однією з найбільших загроз в галузі охорони здоров'я у XXI столітті. У світі злоякісні новоутворення є другою провідною причиною смерті, а діабет — дванадцятою, але діабет може розглядатися в якості причини смерті як супутнє захворювання. ЦД пов'язаний з широким спектром судинних та інших ускладнень, таких як інфекції, через його загальний вплив на імунну систему.

Отже, діабет і рак є поширеними захворюваннями, які мають значний вплив на здоров'я населення. Відомо, що особи з ЦД більшою мірою, ніж популяція в цілому, схильні до розвитку низки злоякісних новоутворень. Приблизно 8–18% хворих на рак мають ЦД, або обидва захворювання одночасно діагностують в однієї людини. Таке підвищення частоти супутнього раку і діабету описано в епідеміологічних дослідженнях для багатьох видів онкологічних захворювань, зокрема злоякісних новоутворень печінки, ендометрія, товстої кишки, грудної залози, і відмічають це переважно у хворих на ЦД 2-го типу [1]. З урахуванням епідеміологічних зв'язків між цими двома захворюваннями, в 2010 р. на спільному консенсусному звіті Американського онкологічного товариства (American Cancer Society) та Американської асоціації діабету (American Diabetes Association — ADA) прийнято рекомендацію щодо регулярного скринінгу раку у пацієнтів із ЦД.

Зв'язок між цими захворюваннями може бути прямим (наприклад внаслідок гіперглікемії, або ЦД може лежати в основі біологічних факторів, які підвищують ризик розвитку раку) чи непрямими (наприклад, пов'язаними із загальними факторами ризику — віком, ожирінням, фізичною активністю, дієтою, вживанням алкоголю, курінням). Втім існує деяке обмеження в розумінні біологічних механізмів асоціації між раком і ЦД.

Роль гіперглікемії як прямої причини раку є дискусійною. По суті, гіперглікемія може бути просто сурогатним біомаркером периферичної резистентності до інсуліну і вторинної гіперінсулінемії, що є основними рисами метаболічного синдрому, пов'язаного з ожирінням і ЦД 2-го типу. Гіперінсулінемія підсилює синтез інсуліноподібного фактора росту 1-го типу (ІФР-1, або соматомедіну С) і зменшує синтез ІФР-зв'язуючих білків, що веде до підвищення рівня вільного ІФР-1, який здатен зв'язуватися з рецептором інсуліноподібного фактора росту 1-го типу (ІФР-1R) [2]. Результатом функціональної активації ІФР-1R є стимуляція сигнальних шляхів мітоген-активованої протеїнкінази (МАРК) і фосфоінозитид-3-кінази (PI3K)-Akt-m-TOR шляхів, сигнальних каскадів, які мають стосунок до дерегулювання багатьох видів злоякісних пухлин [3].

На додаток, ІФР-1 і гіперінсулінемія також впливають на інші гормони, зокрема зниження експресії естрогенвмісного глобуліну в печінці, і таким чином опосередковано на збільшення його експозиції в естрогени, що може підвищити ризик виникнення раку грудної залози. Інший альтернативний механізм, за допомогою якого пов'язані

діабет і злякисні новоутворення, заснований на ролі хронічного запалення в канцерогенезі, оскільки збільшення запальних цитокінів і зміна нормальних запальної відповіді є спільними рисами ЦД і злякисної пухлини.

УСКЛАДНЕННЯ ЦД І ЙОГО ВПЛИВ НА ПРОТИПУХЛИННУ ТЕРАПІЮ ТА ПЕРЕБІГ ЗЛЯКИСНОГО ПРОЦЕСУ

На доповнення до підвищеного ризику розвитку раку при ЦД у кількох дослідженнях зазначено, що перебіг злякисного процесу у таких пацієнтів пов'язаний з більш несприятливим результатом. Допоки залишається нез'ясованим, впливає ЦД на смертність від раку в результаті самого діабету чи більш агресивного перебігу онкологічного захворювання. У будь-якому разі ЦД може значно підвищити як загальну, так і питому смертність у пацієнтів зі злякисними новоутвореннями. Цей зв'язок між діабетом і гіршим прогнозом залежить від типу антидіабетичної терапії. Тому при виборі протиопухлинного лікування слід враховувати ускладнення ЦД, адже вони іноді можуть знижувати ефективність лікування.

Судинні ускладнення діабету. Основними причинами захворюваності і смертності при ЦД 1-го і 2-го типу є прямі й непрямі ефекти гіперглікемії на судинну систему, до яких відносять макросудинні (захворювання коронарних артерій, периферичні артеріальні інфаркти та інсульти) і мікросудинні (діабетична нефропатія, нейропатія і ретинопатія) патології.

Макросудинні ускладнення діабету. Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є основною причиною смерті у пацієнтів з ЦД 1-го або 2-го типу [4]. Фактично, майже 70% смертей у пацієнтів з діабетом віком >65 років зумовлені коронарною патологією, а ще 16% — інсультом. Деякі дослідження показали, що ризик інфаркту міокарда у пацієнтів із ЦД еквівалентний ризику у пацієнтів без діабету з наявністю в анамнезі інфаркту міокарда. У цілому, ЦД підвищує ризик ССЗ в 2–4 рази порівняно з недіабетичною популяцією [5].

Патофізіологія підвищеного ризику ССЗ при діабеті є складною і багатофакторною. Розвиток судинного атеросклерозу в контексті пов'язаної з ЦД дисліпідемії і недостатньої функції ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), вочевидь, є ключовим фактором у патогенезі ССЗ у таких пацієнтів.

Строгий контроль дієти може бути корисним для пацієнтів із ЦД, сприяючи зменшенню кількості випадків ССЗ; проте нижча частота ССЗ у пацієнтів із ЦД 1-го типу, можливо, пов'язана з інтенсивним гіперглікемічним контролем. У сучасних настановах рекомендують пацієнтам з ЦД проходити ліпідограму

не рідше одного разу на рік та підтримувати рівень ліпідів у дорослих: ЛПНЩ <100 мг/дл, ліпопротеїдів високої щільності >50 мг/дл і тригліцеридів натщесерце <150 мг/дл. Проводити рекомендують терапію статинами для зниження рівня ЛПНЩ на 30–40% незалежно від вихідного значення для зниження ризику ССЗ у пацієнтів віком >40 років. На сьогодні чіткі рекомендації для пацієнтів із комбінацією ЦД і раку відсутні. Лікарі повинні оцінювати індивідуальний ризик пацієнтів та проводити частіше моніторинг у хворих, які отримують протиопухлинні препарати, що спричиняють дисліпідемію (наприклад аналоги лютеїнізуючого рилізінг-гормону або антиандрогени), протягом тривалого періоду [6].

Останнім часом для терапії деяких видів злякисних пухлин схвалено інгібітори mTOR (mTORi) [7]. Такі інгібітори mTOR, як еверолімус, пов'язані з підвищенням вмісту загального холестерину, ЛПНЩ і тригліцеридів. Робоча група P13K-Akt-mTOR (PAM) Національного інституту раку США (US National Cancer Institute) нещодавно розробила керівні принципи для лікування гіперглікемії у хворих на рак. Як правило, ці метаболічні ефекти можуть проявлятися у пацієнтів із резистентністю до інсуліну або з більш високим ризиком гіперглікемії із ЦД в анамнезі. Робоча група PAM рекомендує контролювати ліпідну панель натщесерце на початковому етапі протиопухлинної терапії, а потім щонайменше під час кожного циклу терапії та оптиміально частіше під час клінічних випробувань. Граничні значення для втручання з медикаментозною терапією варіюють залежно від очікуваної тривалості життя пацієнта. У цілому, для пацієнтів, які не мають кардіальних факторів ризику, метою є збереження рівня тригліцеридів натщесерце <300 мг/дл і ЛПНЩ <190 мг/дл. Якщо очікувана тривалість життя пацієнта менше 1 року, тоді під час терапії рівень тригліцеридів допускається >500 мг/дл, перш за все для запобігання таким ускладненням гіпертригліцеридемії, як панкреатит.

Ендотеліальна дисфункція у хворих на ЦД є ще одним фактором, пов'язаним із ССЗ й атеросклерозом. Ця дисфункція призводить до стану гіперкоагуляції з підвищеною активністю тромбоцитів і адгезією лейкоцитів, що зумовлює тромбоемболію і запалення [8]. Тонкий зв'язок між ЦД і гіперкоагуляцією особливо важливий для онкологічних хворих, і слід його брати до уваги при оцінці ризику виникнення тромбоемболічних подій. Хоча вплив ацетилсаліцилової кислоти на первинну профілактику ССЗ у дорослих із ЦД наразі недоведений, ADA і Американська кардіологічна асоціація (American Heart Association — АНА) спільно рекомендували використовувати ацетилсаліцилову кислоту

як стратегію первинної профілактики ЦД у всіх чоловіків віком >50 років і у жінок >60 років, у яких є один або кілька додаткових основних факторів ризику: куріння, гіпертензія, дисліпідемія, сімейний анамнез ранніх ССЗ або альбумінурія. Ацетилсаліцилова кислота також може бути корисною у більш молодих пацієнтів із факторами ризику ССЗ, хоча ця рекомендація потребує додаткових доказів. Формальних рекомендацій щодо застосування ацетилсаліцилової кислоти для первинної профілактики ССЗ у хворих зі злякисними пухлинами і ЦД не проводилося. Проте пацієнтам, які отримували хіміотерапевтичні препарати, дія яких пов'язана з підвищеним ризиком серцевої ішемії (наприклад 5-флуороурацил, паклітаксел чи доцетаксел) або тромбоемболії (наприклад леналідомід, талідомід, цисплатин чи ерлотиніб), необхідно розглянути призначення антиагрегантів або навіть антикоагулянтів.

Артеріальна гіпертензія (АГ) — дуже поширена проблема у хворих на ЦД, але вона також є найчастішим супутнім захворюванням у пацієнтів з раком в цілому. Крім того, нові методи лікування раку, спрямовані на пригнічення ангіогенезу (наприклад бевацизумаб, сорафеніб і сунітиніб), впливають на рівень артеріального тиску у пацієнтів з АГ, а також викликають розвиток АГ приблизно у 45% хворих на рак. Хоча існують рекомендації з контролю і вторинної профілактики медикаментозно-індукованої АГ, дотепер конкретні рекомендації з первинної профілактики АГ у пацієнтів, які проходять лікування протиопухлинними препаратами, що впливають на артеріальний тиск, відсутні. Проте згідно з рекомендаціями ADA зазначається необхідність регулярного вимірювання артеріального тиску у пацієнтів з діабетом і підтримання його на рівні 130/80 мм рт. ст. У пацієнтів з артеріальним тиском 140/90 мм рт. ст. слід починати антигіпертензивну терапію із дотриманням дієти та зміною способу життя.

Мікросудинні ускладнення діабету. Термін «діабетична нейропатія» охоплює низку розладів, пов'язаних із пошкодженням мікроциркуляції периферичних нервів. Найбільш поширеним підтипом нейропатії у хворих на ЦД є дистальна симетрична полінейропатія. Мононейропатії також поширені (наприклад парез III черепного нерва) і можуть проявлятися серйозними симптомами. Ізольовані нейропатії, хоча і менш поширені, у деяких випадках можуть бути потенційно небезпечними для життя. Єдиним ефективним лікуванням при нейропатії є запобігання їм за допомогою якісного глікемічного контролю, особливо у пацієнтів із ЦД 1-го типу, оскільки у хворих на ЦД 2-го типу вже можуть бути певного ступеня неврологічні ушкодження на момент встановлення діагнозу.

У деяких хворих зі злоякісними пухлинами і ЦД може бути нейропатичний біль, який можна контролювати за допомогою антидепресантів і протисудомних засобів.

Відомо також, що деякі неврологічні симптоми є потенційними побічними ефектами широко використовуваних хіміопрепаратів. Існують дві основні групи неврологічних побічних ефектів хіміотерапії: центральні й периферичні нейропатії. Центральні нейропатії пов'язані з високими дозами метотрексату, цитарабіну або іфосфаміду. Периферичні нейропатії є головним чином сенсорними нейропатіями, які зазвичай асоційовані з кумулятивними дозами платинових солей, таксанів або вінбластину.

Одним із прикладів нейротоксичності є периферична нейропатія, індукована оксаліплатином, яка пов'язана з накопиченою дозою препарату і може лімітувати дозу у багатьох хворих на рак. Невелике ретроспективне дослідження з оцінкою 85 пацієнтів із колоректальним раком показало більш ранній початок периферичної нейропатії у хворих на ЦД порівняно з особами без діабету (388 мг/м² проти 610 мг/м² оксаліплатину). Наявність інших загальних факторів ризику виникнення нейропатії, таких як куріння або АГ, у цій групі пацієнтів перешкоджає точній оцінці ризику розвитку індукованої сіллю платини нейропатії, пов'язаного з ЦД [9].

Доцільно персоналізувати лікування й уважно стежити за хворими на діабет, які отримують схеми хіміотерапії з препаратами, що індукують периферичну нейропатію, особливо в умовах ад'ювантного лікування. Обрана модифікація лікування повинна враховувати фактори встановленої токсичності, чинники схильності до ЦД, адже розвинуті ускладнення можуть скласти значну конкуренцію потенційним перевагам лікування.

Діабетична нефропатія. Ниркова недостатність є поширеним наслідком тривалого перебігу ЦД, що характеризується прогресуючим зниженням швидкості клубочкової фільтрації через гемодинамічні зміни ниркової мікроциркуляції. Патогенез діабетичної нефропатії зазвичай розпочинається з фази гломерулярної гіперперфузії, яка призводить до структурних змін у клубочках (мезангіальної експансії, потовщення клубочкової базальної мембрани і, нарешті, клубочкового склерозу через гломерулярну гіпертензію). Наявність мікроальбумінурії є біомаркером ниркового пошкодження при діабетичній нефропатії і прогностичним показником захворюваності та смертності. Мікроальбумінурія, як правило, є першою ознакою ниркової недостатності, що виникає задовго до зниження швидкості клубочкової фільтрації. Профілактика і лікування ґрунтуються на контролі за базовими станами гіперглікемії та гі-

пертензії й запобіганні використанню нефротоксичних агентів [10].

Ризик розвитку вторинної ниркової недостатності у хворих на рак має кілька причин: наявність злоякісної пухлини (сечостатевої системи), вплив нефротоксичних агентів протипухлинної або супутньої терапії, яка може бути нефротоксичною (наприклад нестероїдні протизапальні препарати), та інші менш поширені причини, зокрема паранеопластичний синдром або синдром гострого лізису пухлини. Протипухлинна терапія в хворих онкологічного профілю з ЦД може зумовлювати розвиток ниркових порушень. Наприклад, ретроспективний аналіз 242 хворих на рак легені з діабетом чи без нього і нормальним вихідним рівнем креатиніну демонструє, що ризик розвитку нефротоксичності утричі підвищується у пацієнтів із ЦД.

Як правило, відсутні узагальнені рекомендації з профілактичного коригування дози у пацієнтів із ЦД та нормальною функцією нирок, однак ретельний моніторинг альбумінурії і кліренсу креатиніну настійно рекомендується при використанні нефротоксичних препаратів або хіміотерапії з переважною нирковою ексекрецією.

Імуносупресія і інфекційні захворювання. У пацієнтів із ЦД підвищена сприйнятливість до інфекційних захворювань зумовлена ослабленням імунної відповіді, викликаним гіперглікемічним середовищем. Власне, надлишок глюкози призводить до неферментативного глікозилювання білків і ліпідів, також відомого як глікація — хімічна реакція, що виникає в результаті фіксації вільних цукрів на молекулах протеїнів. Цей процес порушує функціонування молекул і впливає на продукцію інтерлейкінів, інтерферону- γ (IFN- γ) і фактора некрозу пухлин- α (TNF- α), тим самим перешкоджаючи запальній відповіді. Висловлено припущення, що неферментативне глікозилювання імуноглобулінів у хворих на ЦД відбувається пропорційно до рівня глікозилюваного гемоглобіну (HbA_{1c}). Глікація, очевидно, не впливає на реакцію антитіл після вакцинації або на реакцію на загальні інфекції у хворих на діабет пацієнтів, тому її клінічна значимість залишається нез'ясованою. Глікація також зменшує рівень антигенів головного комплексу гістосумісності (MHC) I класу на поверхні мієлоїдних клітин, порушуючи клітинний імунітет [11].

Глікація також впливає на функції нейтрофілів, знижуючи їх бактерицидні властивості. Нарешті, низка інших факторів також роблять свій внесок у вищу частоту інфекцій у хворих на ЦД, включаючи наявність мікро- і макроангіопатії, нейропатій, порушення моторики шлунково-кишкового тракту і сечових шляхів, зниження антибактеріальної активності сечі та більшу кількість медичних втручань, що проводяться у таких пацієнтів.

В епідеміологічному аспекті хворі на ЦД мають високий рівень як внутрішньо-, так і позалікарняних інфекцій. Водночас інфекції у таких пацієнтів прискорюються факторами, які спричиняють інші серйозні ускладнення, пов'язані з діабетом, такі як гіперосмолярна кетоацидотична і некетоацидотична декомпенсація.

Найбільш частими респіраторними інфекціями, пов'язаними з ЦД, є захворювання, викликані *Streptococcus pneumoniae* і вірусом грипу. Пацієнтів з діабетом у 6 разів частіше, ніж без цієї патології, госпіталізують під час епідемій грипу. Тому для всіх хворих на ЦД рекомендована імунізація антипневмоковими і протигрипозними вакцинами. У сучасних протоколах рекомендуються вакцинації для всіх хворих на рак віком >65 років проти пневмокової інфекції та >50 років проти грипу (проводяться щорічно). Хворим онкологічного профілю з ЦД необхідно проводити ці щеплення у всіх вікових групах.

У пацієнтів із ЦД існує великий ризик ураження мікобактеріальною інфекцією, особливо туберкульозом, яка може являти собою мультирезистентне захворювання. Лікування туберкульозу у хворих на ЦД становить труднощі, тому що і інфекція, і терапія ускладнюють глікемічний контроль. Так, наприклад, застосування рифампіцину, що індукує активність певних ферментів P450, таких як CYP 2C9 і CYP 3A4, прискорює метаболізм, у тому числі пероральних антидіабетичних препаратів.

Інфекції сечовивідних шляхів також більш поширені при ЦД і асоційовані з вищим ризиком ускладнень через безліч факторів, включаючи дисфункцію сечовивідних шляхів і зміни в антибактеріальних властивостях сечі. Емфізematозний пієлонефрит (рідкісна форма гострого гнійного пієлонефриту, зумовлена розвитком у нирковій тканині мікроорганізмів, які розкладають глюкозу на кислоту і вуглекислий газ, що призводить до розвитку гострого некротизуючого процесу в нирковій паренхімі) і цистит — приклади тяжких ускладнень інфекцій сечових шляхів, які частіше спостерігаються у пацієнтів з діабетом. Незважаючи на підвищений ризик інфекцій та інших тяжких ускладнень, питання про можливість прогресування захворювань до серйозних проявів, таких як пієлонефрит, є спірним, особливо у жінок.

Порушення моторики шлунково-кишкового тракту — інший важливий механізм розвитку інфекцій, які можуть локалізуватися у травному тракті хворих на ЦД. Хронічна гіперглікемія також зумовлює підвищення ризику виникнення шлунково-кишкових інфекцій. Слизово-шкірний кандидоз (як правило зумовлений *C. albicans*), пов'язаний

з ЦД та іншими гіперглікемічними станами, дуже часто уражує онкологічних хворих. Слабкий контроль глікемії також пов'язаний із частішими проявами гінгівіту і пізнішим розвитком пародонтиту, який в 4 рази частіше виникає у пацієнтів з ЦД. Насправді пародонтит є одним з найбільш поширених ускладнень ЦД. Періодонтальні інфекції можуть погіршувати стан хворого під час терапії злоякісних пухлин (наприклад у пацієнтів з раком голови і шиї, які отримують променевою терапією; при нейтропенії в ході хіміотерапії), викликаючи біль у порожнині рота, абсцеси або навіть бактеріємію і сепсис. Тому наявність пародонтиту слід оцінювати і, відповідно, проводити лікування з цього приводу у хворих зі злоякісними пухлинами ротоглотки до променевої терапії, а також у пацієнтів, у яких нейтропенія може розвинути як побічний ефект системної хіміотерапії. Хоча конкретні рекомендації для пацієнтів із ЦД відсутні, доведено, що попередня оцінка і лікувальна гігієна порожнини рота та періодонта є ефективною в профілактиці оральних і системних ускладнень під час лікування раку.

Пацієнти з ЦД також більш схильні до інфекцій шкіри і м'яких тканин, таких як фолікуліт, фурункульоз та підшкірні абсцеси. Інфекції стоп є найбільш значущими хронічними ускладненнями ЦД і при неправильному лікуванні можуть прогресувати до остеомиєліту. Пароніхія — також часта інфекція у пацієнтів з ЦД, яка є побічним ефектом багатьох методів лікування раку.

Фебрильна нейтропенія — загальний гострий побічний ефект цитотоксичної хіміотерапії, що виникає частіше у пацієнтів з ЦД. Діабет є фактором ризику, який слід враховувати при оцінці показань до первинної профілактики фебрильної нейтропенії [12]. Пацієнти з ЦД і лімфомаю, які отримують мієлоаблятивну хіміотерапію з подальшою замісною трансплантацією аутологічних стовбурових клітин, більш схильні до інфекцій у період розвитку нейтропенії після високодозової хіміотерапії та трансплантації.

Нарешті, є і рідкісні інфекційні ускладнення, які виникають винятково у хворих на ЦД, а саме риночеревральний мукоморікоз, злоякісний зовнішній отит і гангренозний холецистит. Усі ці інфекції можуть призвести до летального результату при неправильному лікуванні.

Насамкінець, ЦД підвищує ризик і тяжкість інфекційних хвороб у пацієнтів онкологічного профілю. Проте конкретні рекомендації для профілактики або лікування цих інфекцій у хворих на рак, які б відрізнялися від загальних рекомендацій для всіх пацієнтів із ЦД, відсутні. Втім бажано брати їх до уваги при лікуванні раку у хворих на ЦД.

ІНШІ СИТУАЦІЇ, ЯКІ СЛІД ВРАХОВУВАТИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Хворі на ЦД, які перенесли операцію. Пацієнтам зі злоякісними новоутвореннями може знадобитися хірургічне втручання як первинне лікування захворювання чи з паліативною метою. Хворі на ЦД мають вищий ризик розвитку післяопераційних ускладнень, зокрема інфекцій при загоєванні ран. У хворих на ЦД з післяопераційними рановими інфекціями встановлено кореляцію ризику ранової інфекції з гіперглікемією протягом перших 48 год після операції, але асоціації з HbA1c або передопераційним глікемічним рівнем не встановлено. Таким чином, контроль рівня глюкози в післяопераційний період вважається важливим для зниження ризику розвитку ранової інфекції, хоча її корекція може бути складною через зміни в харчуванні та інші супутні періопераційні фактори стресу [13].

Ін'єкції інсуліну підшкірно є кращим варіантом для досягнення контролю гіперглікемії в ранній післяопераційний період у всіх хворих на ЦД, особливо з обмеженнями перорального прийому ліків. Внутрішньовенне введення інсуліну вимагає інтенсивного контролю глюкози (зазвичай щогодини) і має бути використане для пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії або з тяжкими ускладненнями. Застосування оральних антидіабетичних препаратів у післяопераційний період повинно бути резервом для тих пацієнтів, які вже приймали їх перед хірургічним втручанням і мають можливість отримувати препарати перорально. У пацієнтів, які раніше приймали оральні антидіабетичні препарати, слід контролювати функції нирок і печінки. У разі застосування пацієнтами сульфонілсечовини слід розглянути ризик гіпоглікемії.

Гіперглікемія у хворих, які приймають глюкокортикоїди. Частина хворих зі злоякісними пухлинами буде піддаватися впливу короткого або тривалого курсу стероїдів із глюкокортикоїдною активністю. Ці стероїди зазвичай використовують як компонент протипухлинного лікування та премедикації при певних видах лікування або для контролю симптомів, оскільки вони є ефективними для лікування болю, нудоти, астенії та анорексії.

Використання стероїдів пов'язане з гіперглікемією у пацієнтів з ЦД і без нього. Коли в пацієнтів без діабету розвиваються стійкі високі рівні глюкози після застосування стероїдів, виникає так званий набутий стероїдний діабет. Глюкокортикоїди заважають системі регулювати вміст глюкози на різних рівнях, перебудовують обмін на глюконеогенез і глікогеноліз, підвищуючи рівень глюкози в крові. Крім того, вони перешкоджають дії інсуліну шляхом зниження його синтезу, а також збіль-

шення периферичної резистентності до інсуліну [14].

Вважається, що доза стероїдів є основним прогностичним фактором ризику, пов'язаним з гіперглікемією. Вплив стероїдів на рівень глюкози вищий у постпрандіальній фазі, ніж натщесерце, що призводить до гіподіагностики набутого стероїдного діабету у пацієнтів, які раніше мали прихований ЦД. Крім того, доцільно додати 2-годинний постпрандіальний капілярний тест для регулярного моніторингу рівня глюкози натщесерце у пацієнтів з ЦД, які отримують стероїди.

У пацієнтів із компенсованим ЦД або в яких розвивається набутий стероїдний діабет бажано фракціонування добової дози стероїдів, коли це можливо, замість того, щоб використовувати великі одноразові добові болюси. Для пацієнтів з ЦД, які отримували інсулін, корекція дози може бути зроблена до початку терапії глюкокортикоїдами або на підставі ретельного моніторингу рівня глюкози. Для лікування пацієнтів без ЦД терапію слід розглядати на індивідуальній основі; вплив на метаболізм глюкози стихає протягом 1–2 днів після припинення прийому стероїдів. Незначну гіперглікемію можна стабілізувати оральними препаратами, можливо тіазолідиндіонами, в зв'язку з їх швидким початком дії. Виражена гіперглікемія потребує призначення інсуліну, особливо у хворих на резистентний ЦД або із супутньою нирковою чи печінковою недостатністю.

Інші методи лікування, які можуть вплинути на рівень глюкози в крові. Крім кортикостероїдів, антиандрогени можуть також негативно впливати на метаболізм глюкози. Антиандрогенна терапія викликає різні метаболічні порушення, які включають знижену чутливість до інсуліну і змінений ліпідний профіль (як описано вище). Тому антиандрогени підвищують ризик розвитку діабету. Дієта і зміна стилю життя з втратою 5–10% маси тіла є принципами профілактики і лікування метаболічних ускладнень терапії андрогенами.

Оскільки ІФР-1-сигналізація відіграє ключову роль як у процесі прогресування пухлини, так і гомеостазу глюкози, терапевтичне застосування сполук, які модулюють систему ІФР-1 і її внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, може одночасно призвести до гіперглікемії [15]. По внутрішньоклітинному ланцюгу рецептора ІФР-1 відбувається передача сигналів через активацію ферментів і субстратів, таких як PI3K, Akt і mTOR. Таким чином, інгібітори проти цих трьох ферментів були пов'язані з гіперглікемією. Цільова група PAM нещодавно опублікувала керівництво для контролю гіперглікемії у хворих на рак. Скринінг гіперглікемії у пацієнтів, які приймають інгібітори PAM, рекомендується при кожному візиті і принаймні 1 раз в день першого циклу — у паці-

ентів з високим ризиком. У разі стійкої гіперглікемії рекомендується лікування метформіном в якості першої лінії терапії, навіть у безсимптомних пацієнтів.

Контроль симптомів ЦД під час паліативного лікування пацієнтів онкологічного профілю. Під час догляду за хворими на рак у тяжкому стані, які мають супутній діабет, ми не повинні ігнорувати ретельний контроль рівня глюкози в крові. Інсулін і пероральні гіпоглікемічні засоби необхідно застосовувати в паліативній допомозі, тому що безконтрольна гіперглікемія знижує якість життя через низку симптомів і ускладнень, таких як поліурія, полідипсія, дисбаланс електролітів і зневоднення. Підтримання рівня глюкози <11 ммоль/л може бути корисним для пацієнтів, мінімізуючи інтенсивність пов'язаної з гіперглікемією симптоматики.

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ ЦД НА РИЗИК РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГ ПУХЛИННОГО ПРОЦЕСУ

Потенційні взаємодії ліків з пероральними антидіабетичними агентами. Через різноманітні супутні захворювання, пов'язані з ЦД і злоякісною пухлиною, такі пацієнти часто лікуються декількома препаратами, які можуть також включати цитотоксичні протиракові засоби. Таким чином, в онкологічних хворих з ЦД може бути істотний ризик взаємодії лікарських препаратів внаслідок поліфармакотерапії.

В останні роки в декількох дослідженнях опубліковано інформацію про потенційну роль метформіну — орального антидіабетичного препарату класу бігуанідів у профілактиці і лікуванні деяких видів раку. Для цього ефекту постульовано два різних механізми. З одного боку, це безпосередній вплив метформіну на ракові клітини за допомогою стимуляції АМР-кінази, який призводить до вторинного інгібування mTOR. З іншого — метформін індукує АМР-опосередковане пригнічення глікогенезу печінки, а отже, знижує рівень циркулюючого інсуліну. Взаємодія з рецептором ІФР в злоякісних клітинах призводить до гальмування сигналу проліферації по шляху PI3K [16].

Метформін наразі є найбільш широко застосовуваним антидіабетичним пероральним препаратом при лікуванні ЦД 2-го типу. Метформін не піддається істотному перетворенню в печінці або інших тканинах, і не продемонстровано, що він інгібує або індукує будь-який фермент CYP [17]. Препарат виводиться переважно в незміненому вигляді з сечею, таким чином, його елімінація залежить від функції нирок. Лікарські засоби, що порушують ниркову функцію, можуть зумовлювати накопичення метформіну та підвищувати ризик лактацидозу —

рідкісного, але небезпечного для життя побічного ефекту метформіну. Це слід враховувати при застосуванні потенційно нефротоксичних препаратів, таких як інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, нестероїдних протизапальних засобів, петльових діуретиків, аміноглікозидів або циклоспорину, коли функція нирок вже скомпрометована, або коли використовуються рентгеноконтрастні речовини у пацієнтів з порушеною нирковою функцією. У цьому контексті слід також ретельно розглянути звичайні протипухлинні препарати з потенційною токсичністю для нирок.

Усі інші пероральні гіпоглікемічні агенти метаболізуються системою цитохрому P450. Більшість цих пероральних антидіабетичних засобів є субстратами для CYP 2C9, системи CYP 3A4 і CYP 2C8, які метаболізують більшість інших препаратів. Крім того, для деяких із цих препаратів характерна роль транспортерів, таких як органічний аніон-переносник поліпептид 1B1 (OATP1B1) і P-глікопротеїн (P-gp). Ці механізми є основою для розуміння багатьох клінічно значущих фармакологічних взаємодій із пероральними антидіабетичними засобами.

Препарати сульфонілсечовини другого покоління (глібенкламід, глімепірид, гліклазид і гліпізид) метаболізуються головним чином CYP 2C9, хоча гліклазид і глібенкламід також частково метаболізуються відповідно CYP 2C19 і CYP 3A4. Інгібування цих ферментів має велике значення, оскільки це призводить до зростання концентрації в плазмі крові сульфонілсечовини, що підвищує ризик потенційно смертельної гіпоглікемії.

Аналоги меглітиніду (натеглілід і репаглілід) мають короткий період напіввиведення, тому вводять їх кілька разів на добу. Коли інгібітори або індуктори найважливіших ферментів додаються або виключаються при терапії натеглілідом або репаглілідом, рекомендується проводити ретельний моніторинг рівня глюкози в крові з подальшою корекцією дози, якщо це необхідно. Різні інгібітори CYP 2C9 можуть помірно збільшити концентрації в плазмі крові і ефекти натегліліду. Посилення ефекту репагліліду можливе при використанні з інгібіторами CYP 2C8, CYP 3A4 і OATP1B1. Найбільш виражені взаємодії, що зачіпають репаглілід, виникають, коли інгібітори діють через різні механізми (наприклад CYP 2C8 і CYP 3A4).

Тіазолідиндіони — новий клас антидіабетичних препаратів для перорального застосування. Препарати тіазолідиндіонового ряду (піоглітазон, розиглітазон) увійшли в клінічну практику тільки в останні роки. Ці препарати не стимулюють секрецію інсуліну, але підвищують чутливість до нього периферичних тканин. Вплив тіазолідиндіонів змінюється під дією ліків, які пригнічують або

індукують CYP 2C8. Через підвищений ризик ССЗ розиглітазон нещодавно був відкликаний з ринку Європейським агентством з лікарських засобів (European Medicines Agency — EMA), і його використання було обмежене Управлінням з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (US Food and Drug Administration — FDA).

Інгібітори дипептидилпептидази-4 (DPP-4) — це новий клас пероральних антидіабетичних препаратів, який діє шляхом пригнічення DPP-4 і секреції інсуліну. На сьогодні чотири інгібітори DPP-4 (лінагліптин, саксагліптин, ситагліптин і відагліптин) схвалені до застосування. Їх прийом не пов'язаний зі значним ризиком серйозної гіпоглікемії в монотерапії, але такий ризик підвищується при використанні з сульфонілсечовинами. Усі інгібітори DPP-4 є субстратами для P-гр. Крім того, невелика частина лінагліптину метаболізується CYP 3A4, саксагліптин піддається великому печінковому метаболізму за допомогою CYP 3A4/5, а ситагліптин метаболізується CYP 3A4 із незначним внеском від CYP 2C8. Однак, за винятком саксагліптину, інгібітори DPP-4, вочевидь, вільні від взаємодій лікарського препарату з ферментом CYP.

Клінічно найбільш значущі взаємодії, які мають вплив на метаболізм пероральних гіпоглікемічних агентів, опосередковуються пригніченням CYP 2C9. Приклади інгібіторів CYP 2C9, які можуть впливати на похідні сульфонілсечовини або натегліліду, представлені протигрибковими засобами, такими як флуконазол, вориконазол або міконазол; протимікробними засобами, такими як сульфаметоксазол, ізоніазид або метронідазол; антидепресантами, такими як флуоксетин. Також слід уникати застосування інгібіторів CYP 2C8, таких як гемфіброзил, з репаглілідом і тіазолідиндіонами. Інгібітори P-гр або CYP 3A4 (наприклад кларитроміцин, еритроміцин, індинавір, ритонавір, ітраконазол або кетоконазол) можуть помітно підвищити дію лінагліптину і саксагліптину, але клінічна значущість цих потенційних взаємодій, мабуть, обмежена. З іншого боку, індукція CYP-опосередкованого метаболізму пероральних антидіабетичних препаратів рифампіцином, а також, можливо, і карбамазепіном, фенітоїном може призводити до порушення глюкозознижувальної терапії.

Незважаючи на збільшення кількості доказів впливу кількох антидіабетичних засобів на результат терапії і поширеність раку, наявні дані не виправдовують розгляд ризику виникнення раку як основного фактора при виборі лікування при діабеті. Спільний консенсус 2010 р. пропонував тільки «більш ретельний розгляд» при виборі лікарських засобів серед доступних варіантів лікування

діабету в пацієнтів із «дуже високим ризиком виникнення раку (або рецидиву певних типів раку)». Навпаки, наразі немає чітких доказів, попри численні рандомізовані дослідження, що зміна схем антидіабетичного лікування дає кращі результати з контролю за раком порівняно з терапією пацієнтів, які отримують метформін.

ВИСНОВКИ

1. Незважаючи на вищі ризики токсичності, не рекомендується коригування дози або вибір конкретних протиракових засобів на підставі наявності супутнього діабету, однак необхідний ретельний моніторинг побічних ефектів.
2. ЦД підвищує ризик серцево-судинних ускладнень і зростання сприйнятливості до інфекцій у хворих на рак.
3. Процеси загоєння ран у пацієнтів із ЦД часто можуть бути порушені, що призводить до підвищення частоти післяопераційних ускладнень.
4. Необхідно підтримувати рівень ліпідів у дорослих із ЦД: ЛПНЩ <100 мг/дл, ліпопротеїдів високої щільності >50 мг/дл і тригліцеридів натщесерце <150 мг/дл. Для пацієнтів, які не мають кардіальних факторів ризику, метою є утримання рівня тригліцеридів натщесерце <300 мг/дл і ЛПНЩ <190 мг/дл.
5. Потрібен моніторинг дисліпидемії, особливо у пацієнтів, які отримують гормональне лікування.

6. Слід прагнути утримувати артеріальний тиск <130/80 мм рт. ст.

7. Нейропатія, пов'язана з хіміотерапією, має тенденцію виникати при більш низьких кумулятивних дозах у пацієнтів із ЦД.

8. Ризик ренальної токсичності зростає при використанні платиновмісних схем у пацієнтів із ЦД.

9. Місцеві інфекції, такі як пароніхія, фолікуліт або гінгівіт, зазвичай пов'язані з використанням деяких протипухлинних агентів, можуть важче піддаватися лікуванню у пацієнтів із ЦД і призводити до системних інфекцій.

10. Необхідно використовувати більш низькі дози стероїдів протягом дня, якщо це можливо, замість щоденного одноразового болюсного введення у високій дозі.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Janket S.J., Manson J.E., Sesso H. et al. (2003) A prospective study of sugar intake and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care*, 26: 1008–1015.
2. Klapper D.G., Svoboda M.E., Van Wyk J.J. (1983) Sequence analysis of somatomedin-C: confirmation of identity with insulin-like growth factor I. *Endocrinology*, 112(6): 2215–2217.
3. Weroha S.J., Haluska P. (2012) The insulin-like growth factor system in cancer. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 41(2): 335–350.
4. Ferrer A., Padrós G., Formiga F. et al. (2012) Diabetes mellitus: prevalence and effect of morbidities in the oldest old. The Octabaix study. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 60(3): 462–467.
5. Garduño-Díaz S.D., Khokhar S. (2012) Prevalence, risk factors and complications associated with type 2 diabetes in migrant South Asians. *Diabetes Metab. Res. Rev.*, 28(1): 6–24.

6. Clement S., Braithwaite S.S., Magee M.F. et al. (2004) Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*, 27(2): 553–591.

7. Porta C., Paglino C., Mosca A. (2014) Targeting PI3K/Akt/mTOR Signaling in Cancer. *Fronti Oncol.*, 4: 64. doi:10.3389/fonc.2014.00064.

8. Kawano H., Motoyama T., Hirashima O. et al. (1999) Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 34(1): 146–154.

9. Ramanathan R.K., Rothenberg M.L., de Gramont A. et al. (2010) Incidence and evolution of oxaliplatin-induced peripheral sensory neuropathy in diabetic patients with colorectal cancer: a pooled analysis of three phase III studies. *Ann. Oncol.*, 21(4): 754–758.

10. Richardson L.C., Pollack L.A. (2005) Therapy insight: influence of type 2 diabetes on the development, treatment and outcomes of cancer. *Nat. Clin. Pract. Oncol.*, 2(1): 48–53.

11. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. (2001) Advanced glycation end-products: a review. *Diabetologia*, 44(2): 129–146.

12. Srokowski T.P., Fang S., Hortobagyi G.N., Giordano S.H. (2009) Impact of diabetes mellitus on complications and outcomes of adjuvant chemotherapy in older patients with breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 27(13): 2170–2176.

13. Pomposelli J.J., Baxter J.K. 3rd, Babineau T.J. et al. (1998) Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J. Parent. Enteral Nutr.*, 22(2): 77–81.

14. Braithwaite S.S. (2003) Detection and management of diabetes mellitus during glucocorticoid therapy of nonendocrine disease. *Endocrine Replacement Therapy in Clinical Practice*. Humana Press: 251–272.

15. Fukuda R., Hirota K., Fan F. et al. (2002) Insulin-like growth factor 1 induces hypoxia-inducible factor 1-mediated vascular endothelial growth factor expression, which is dependent on MAP kinase and phosphatidylinositol 3-kinase signaling in colon cancer cells. *J. Biol. Chem.*, 277(41): 38205–38211.

16. Saha I.B., Le Marchand-Brustel Y., Tanti J.F., Bost F. (2010) Metformin in cancer therapy: a new perspective for an old antidiabetic drug? *Mol. Cancer Ther.*, 9(5): 1092–1099.

17. Cai X., Hu X., Tan X. et al. (2015) Metformin induced AMPK activation, G0/G1 phase cell cycle arrest and the inhibition of growth of esophageal squamous cell carcinomas *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 10(7): e0133349.

Противоопухолевая терапия больных сахарным диабетом

А.В. Шепиль, А.Г. Высоцкий, Л.А. Сивак

Национальный институт рака, Киев

Резюме. Сахарный диабет (СД) считается одной из самых больших угроз в области здравоохранения в XXI веке. В мире злокачественные новообразования являются второй ведущей причиной смерти, а диабет — двенадцатой, однако диабет может рассматриваться в качестве причины смерти как сопутствующее заболевание. Известно, что лица с СД в большей степени, чем популяция в целом, склонны к развитию ряда злокачественных новообразований. В дополнение к повышенному риску развития рака при СД в нескольких исследованиях отмечено, что течение злокачественного процесса у таких пациентов связано с более неблагоприятным исходом. Больные СД имеют более высокий риск развития послеоперационных осложнений, в частности инфекции при заживлении ран. Использование стероидов связано с гипергликемией у пациентов с СД. Кроме кортикостероидов, антиандрогены могут также негативно влиять на метаболизм глюкозы. В последние годы в нескольких исследованиях опубликована информация о влиянии лечения СД на риск развития и течение опухолевого процесса.

Ключевые слова: злокачественные опухоли, сахарный диабет, противоопухолевая терапия.

Antitumor therapy for patients with diabetes mellitus

A.V. Shepil, A.G. Vysotsky, L.A. Syvak

National Cancer Institute, Kyiv

Summary. Diabetes is considered one of the biggest threats in the field of health in the XXI century. In the world malignant neoplasms are the second leading cause of death, and diabetes is twelfth, but diabetes can be considered as a cause of death as a concomitant disease. It is known that people suffering from diabetes, to a greater extent than the population as a whole, are prone to the development of a number of malignant diseases. In addition to the increased risk of developing cancer in diabetes mellitus, several studies have noted that the course of the malignant process in such patients is associated with a more unfavorable outcome. Patients with diabetes mellitus have a higher risk of developing postoperative complications, in particular infections wound healing. The use of steroids is associated with hyperglycemia in patients with diabetes mellitus. Except for corticosteroids, antiandrogens can also negatively affect glucose metabolism. In recent years, several studies have published information on the impact of diabetes treatment on the risk of developing and the course of the tumor process.

Key words: malignant tumors, diabetes, antitumor therapy.