

Съвременните възможности на агресивното нутритивно суплементиране и на фармакотерапията при анорексия и кахексия

Д-р Павлина Гатева

Катедра по фармакология и токсикология, Медицински университет, София

Резюме

Въведение. Анорексия/кахексия синдромът е важен проблем при пациентите с рак. Разпадни продукти от тумора (в резултат от протеолиза или липолиза), както и вещества, продуцирани в отговор на тумора от страна на организма (TNF, интерлевкини, други), действат синергично, предизвиквайки метаболитни промени, загуба на тегло, понижен апетит, умора, хронично. Това води до по-чести инфекции и смърт след оперативна интервенция, намалена поносимост към лъче- и химиотерапия, по-трудно лечение, намалена активност, астения.

Материал и методи. Настоящата статия обобщава публикуваните данни относно агресивното хранене и лекарственото лечение на синдрома анорексия/кахексия.

Резултати. Литературните данни показват, че в повечето случаи агресивната нутритивна терапия сама по себе си не подобрява кахексията. В някои случаи на тежка ставрация агресивната нутритивна терапия може да бъде много полезна, напр. при дисфагия, чревна обструкция при бавнопрогресиращо заболяване. Добавянето на витамини към храната е от особено значение. Лекарства, за които има потвърждения чрез рандомизирани контролирани проучвания, че са ефикасни при такива състояния, са metoclopramide (ускорява изпразването на стомаха), кортикостероиди (подобряват симптомите без да повишават теглото), прогестагенови препарати (подобряват симптомите и слабо повишават теглото).

Извод. Комбинираната терапия (нутритивна и чрез лекарства) има най-добри резултати при лечението на синдрома анорексия/кахексия при раково болни.

Ключови думи: анорексия/кахексия, цитокини, кортикостероиди, прогестини, метоклопрамид.

Aggressive nutritional support and pharmacotherapy in anorexia/cahexia – contemporaneous perspectives

Pavlina Gateva

Department of Pharmacology and Toxicology, Medical University, Sofia

Abstract

Introduction. Anorexia/cahexia is one of the important problems of cancer patients. Tumor by-products (proteolytic, lipolytic), as well as host response (TNF, interleukines, other) act synergically to produce metabolic changes, weight loss, decreased appetite, fatigue, chronic nausea. Problems arise, such as: higher incidence of infection and death after surgery, decreased tolerance to radiation and chemotherapy, decreased response to treatment, decreased activity, increased astheny.

Material and methods. Evaluation of published data about aggressive nutrition and drug interventions for anorexia/cahexia is the scope of this paper.

Results. Literature data show that in most cases aggressive nutritional support itself does not improve cahexia. In some cases of sever starvation aggressive nutritional support can be very useful: dysphagia, bowel obstruction in slow progressive disease. Vitamin supplementation is very important. Agents confirmed in randomized controlled trials are: metoclopramide (increases gastric emptying), corticosteroids (decreased symptoms without i ncreasing body composition), progestational drugs (decrease symptoms and mildly body compositions).

Conclusion. Combined therapy (nutritional and drug) is the best evidence supported treatment for cancer patients with anorexia/cahexia.

Key words: anorexia/cahexia, cytokines, corticosteroids, progestines, metoclopramide.

Анорексията представлява загуба на апетит и на мален калориен прием. Кахексията се определя като неволево отслабване на тегло с повече от 10% от преморбидното, свързано със загуба на мускулни и висцерални белтъци и с липолиза (разграждане на мастните депа). Не винаги кахексията корелира с ано-

рекцията. Първичните причини за анорексия-кахексия синдрома са метаболитните и невроендокринните промени, директно свързани с подлежащото заболяване и със започващ възпалителен процес. Вторичните причини (умора, болка, диспнея, инфекции и др.) допринасят и утежняват загубата на тегло.

	Стареене	Белтъчно-енергийно недохранване
Тимус	Инволюция	Атрофия
Забавена свръхчувствителност	Понижена	Понижена
Отговор към имунизация	Понижен	Понижен
Функция на неутрофилите	Понижена	Понижена
Циркулиращи имунни комплекси	Повишени	Повишени
T-хелпери/индуцери CD4+	Непроменени	Понижени
T-клетъчно съотношение CD4+/CD8+	Повишено	Понижено

Табл. 1. Промени в имунната функция във връзка с процеса на стареене и при белтъчно-протеиново недохранване

Анорексията и кахексията са честни, многофакторни и водещи до сериозен дистрес усложнения на терминални заболявания, особено при рак и при СПИН. Над 80% от пациентите, умиращи в резултат от тежко хронично заболяване, имат анорексия и кахексия.¹

Многобройни проучвания показват, че отслабването на тегло и белтъчно-енергийната малнутриция при пациенти в напреднала възраст са свързани с повишена смъртност.^{2, 3, 4} Установено е, че пациентите, които прогресивно отслабват на тегло, въпреки лечението, имат много по-голяма смъртност в сравнение с пациентите, при които отслабването на тегло е успешно овладяно.⁵ Отслабването на тегло се асоциира с много други нежелани ефекти, като анемия, имунни нарушения, инфекция, счупвания на шийката на тазобедрената кост, декубитуси, умора, намалена когнитивна функция, отоци, загуба на мускулна маса, остеопороза, падания.⁶ Освен това, белтъчно-енергийната малнутриция утежнява промените в имунната система, които нормално се наблюдават в процеса на стареене, и причинява понижаване на нивото на CD4+ T-лимфоцитите (табл. 1).⁷

Установено е, че цитокините изграят решаваща роля за възникване на синдрома анорексия/кахексия (фиг. 1). В съответствие с това лекарства, които понижават нивото на цитокините, като кортикостероиди и megestrol acetate, оказват благоприятен ефект при лечение на този синдром.

Възможните причини за кахексия са дадени в табл. 2.

Медикаменти, за които е известно, че могат да причинят анорексия, са калциеви антагонисти, АСЕ-инхибитори, флуорохинолони, противоязвени средства, някои антидепресанти, опиоидни аналгетици и др.

Агресивно нутритивно суплементиране

Съвременните клинични проучвания с белтъч-

Странични продукти при раково заболяване	Цитокини, тумор-некротичен фактор, интерлекин-1, лептин
Депресия или делир	Може да се дължи на или да причини анорексия-кахексия
Дисфагия	Тумори на глава, шия, хранопровод
Гастроинтестинални нарушения	Обструкция или констипация
Малабсорбиционен синдром	Мазнините и въглехидратите не се метаболизират/абсорбират
Токсични ефекти на лекарствата: мукозит, гадене/повръщане	Лъче- или химиотерапия
Неконтролирани симптоми: болка, диспнея, констипация и гадене/повръщане	Напреднал болестен процес
Ксеростомия, патологични процеси в устната кухина, промени във вкуса	Инфекция, лоша хигиена, дехидратация, медикаменти, промени във вкусовите рецептори

Табл. 2. Възможни причини за появата на кахексия

но и калорийно суплементиране са много малко на брой. Milne и съвм. анализират 31 публикувани проучвания с общо 2464 рандомизирани пациенти, получавали суплементиране с течни протеини, и установяват, че суплементирането е свързано с наддаване на тегло. Повечето публикувани проучвания са прекалено кратки, за да се направят реалистични заключения относно евентуално намаляване на смъртността, подобряване на жизнените функции и качеството на живот.⁸

MacIntosh и съвм.⁹ установяват, че инфузирането на глюкоза в дуоденума води до повишено чувство за ситост при по-възрастни пациенти, за разлика от по-младите, което вероятно допринася за анорексията, характерна за напредналата възраст. Wilson и съвм.¹⁰ изучават ефекта на течен калориен суплемент, прилаган едновременно с храненето или 60 минути преди това. Те установили, че когато калорийният течен суплемент се приема 60 минути преди хранене, това води до повишаване на общия калориен прием (суплемент плюс храна). Такъв ефект не се наблюдава при прилагане на суплемент едновременно с храната. Това е причината да се препоръча калорийното суплементиране да се прави между отделните хранения, но не и едновременно с тях.

Beattie AH и съвм.¹¹ изследват хирургични пациенти с малнутриция и установяват, че постоперативното калорийно суплементиране подобрява качеството на живота и смъртността, в сравнение с контролната група.

Тези проучвания потвърждават ползата от белтъчно-калорийното суплементиране, но в много от случаите резултатите са скромни и се налага провеждане на много по-агресивна терапия. Препоръчва се калорийното суплементиране да се провежда между основните хранения.

В повечето случаи обаче агресивното нутритивно суплементиране не води до подобрене на кахексията при пациентите. То може да има известен успех при пациенти с тежко изразена ставрация при дисфагия, чревна обструкция, при бавнопрогресиращо заболяване. В тези случаи не бива да се забравя за адекватно суплементиране и с витамини.

Депресия

Депресията е често причина за значителна загуба на тегло при пациентите в напреднала възраст, особено при такива, живеещи в институциите.¹² Всички индивиди, отслабващи на тегло, трябва да бъдат скринирани за депресия. Лекарство на избор за лечение на депресия при пациенти с отслабване на тегло е mirtazapine, тъй като то най-често води до наддаване на тегло. Съществуват доказателства, че mirtazapine притежава известни орексиогенни и антидепресивни свойства. Но наддаването на тегло може да бъде белег на успешно лечение на депресията, независимо от използвания медикамент.¹³ Ако антидепресантите са неефективни и отслабването продължи, може да се приложи електроконвулсивна терапия.

Фармакологично лечение на анорексия-кахексия синдрома

Цел на лечението трябва да бъде запазване или възстановяване на добро качество на живота чрез контролиране на симптомите, които причиняват или влошават дистреса. Често не е достатъчно подходът да е само диетичен. Налага се да се прилага мултидисциплинарен подход. Най-често прилаганите медикаменти са methoclopramide, megestrol acetate и кортикостероиди. По-рядко се прилагат някои нестероидни противовъзпалителни (ibuprofen) поради възможността да се потисне продукцията на възпалителни цитокини, мелатонин, омега-3 мастни киселини и др.

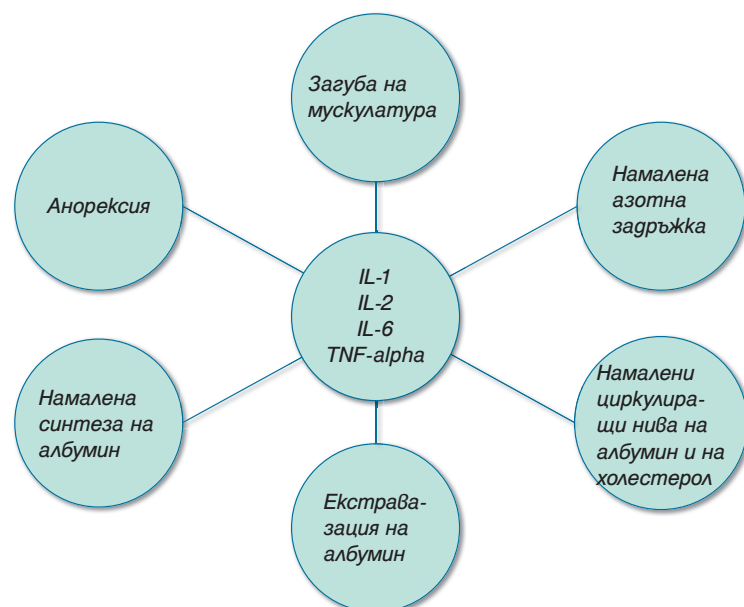
Methoclopramide

Прилагане на methoclopramide влиза в съображение при гадене и повръщане във връзка с нарушения във вегетативната нервна система и гастропареза. Обичайната доза е 10 mg на 4 до 8 часа.¹⁴

Megestrol acetate

Megestrol acetate е прогестаген, който повишава приема на храна. Многобройни проучвания при раково болни¹⁵ и при болни със СПИН¹⁶ показват, че megestrol acetate повишава апетита, теглото и подобрява качеството на живот.

Проучванията при гериатрични пациенти са сравнително малко. Karcis и съвм.¹⁷ съобщават, че megestrol acetate повишава приема на храна, индекс на телесната маса, албумина, преалбумина, хемоглобина и левкоцитния брой при малък брой изследвани обитатели на хоспис. Yeh и съвм.¹⁸ публикуват плацебо-контролирано рандомизирано 3-месечно проучване с megestrol, показващо, че при прилагане на megestrol на третия месец се отбелязва значимо повишаване на теглото. Сега е добре известно, че цитокините понижават приема на храна, потискат албуминовия синтез, причиняват загуба на мускулна маса, намалена ретенция на азот и провокират екстравазация на албумин¹⁹ (фиг. 1). Yeh и съвм.²⁰ установяват, че прилагането на megestrol е свързано с понижаване на интерлевкин-6, рецептора за тумор некрозис фактор p75 и нивата на разтворимите рецептори за интерлевкин-2. Други автори също установяват, че megestrol понижава нивата на интерлевкин-6.²¹ Тези проучвания показват, че megestrol вероятно е подходящо лечение при пациенти с повишени нива на цитокините, ориентировъчна информация за което може да получим при измерване на C-реактивния протеин.



Фиг. 1. Цитокините играят решаваща роля за възникване на синдрома анорексия/кахексия

Основен потенциален проблем при прилагане на megestrol може да се окаже фактът, че megestrol първично повишава мастната, а не толкова немасната маса.²² Megestrol acetate значимо понижава нивата на тестостерона за кратък период от време. Освен хипогонадизъм, megestrol acetate може да причини хипергликемия, адrenalна супресия²³ и дълбоки венозни тромбози,²⁴ поради което не бива да се прилага при имобилизирани пациенти. Ефективната доза megestrol acetate е 800 mg дневно. Megestrol acetate може да се използва и при амбулаторни пациенти, особено в случаите с повишени нива на цитокините. Тъй като понижава нивата на тестостерона, при мъже мъже трябва да се обърне нуждата от добавяне към терапията на тестостерон. Препоръчваната максимална продължителност на лечение с megestrol acetate е 3 месеца. През този период пациентите трябва да бъдат мониторираны за евентуална надбъбречна недостатъчност.

Кортикостероиди

Кортикостероидите подобряват симптомите, особено апетита и гаденето. Храненето на пациентите като цяло не се подобрява и те не наддават на тегло. Не бива да се забравя за множеството нежелани ефекти, които се развиват с течение на времето.

Анаболни агенти

Два типа анаболни агенти са били използвани за повишаване на теглото при възрастни пациенти с малнутриция – анаболни стероиди и растежен хормон. Нивата на инсулиновия растежен фактор-1, които се регулират от растежния хормон, спадат до ниски нива при индивидите в напреднала възраст и се понижават дори още повече при малнутриция.²⁵ Това обуславя опитите с прилагане на растежен хормон при възрастни пациенти с белтъчно-енергийна малнутриция. Ранните проучвания действително потвърждават азотна задръжка и наддаване на тегло.²⁶ Последващо мащабно проучване при пациенти в интензивните отделения с малнутриция установява, че прилагането на растежен хормон води до удължаване на хоспитализацията, дихателни нарушения и смърт.²⁷ На настоящия етап растежният хормон не може да бъде препоръчан за приложение при възрастни индивиди с малнутриция.

Грелинът е пептиден хормон, продуциран от фундуса на стомаха. Грелинът повишава приема на храна и стимулира освобождаването на растежен хормон.²⁸ Действието му се опосредства от активиране на синтазата на азотния оксид в хипоталамуса. Грелинът изглежда е отличен потенциален медиатор за разработване на лекарства за лечение

на анорексията и отслабването.

Нивото на тестостерона спада с възрастта, както при мъжете, така и при жените.²⁹ Тестостеронът е анаболен стероид. Повишава мускулната сила, намалява мастната маса, повишава минералната костна плътност и подобрява зрително-пространствената когниция.³⁰ Ниските нива на тестостерона се свързват с развитието на саркопения и костна чупливост.³¹ Прилагането на тестостерон подобрява функционирането при мъже в периода на рехабилитация след хоспитализация.³² Макар и да не са провеждани дългосрочни проучвания с прилагане на тестостеронова заместителна терапия, това изглежда една разумна възможност при мъже с малнутриция и ниски тестостеронови нива.

За nandrolone е установено, че благоприятно повлиява нутритивния статус при болни с бъбречна недостатъчност.³³ Oxandrolone намалява загубата на тегло и на азот, както и времето за заздравяване на раните и продължителността на хоспитализациите при пациенти с изгаряния.³⁴ Прилагането му при болни с хронична обструктивна белодробна болест също води до наддаване на тегло.³⁵ Анаболните стероиди трябва да се използват понастоящем за лечение на саркопения, но не и за лечение на анорексия.

Dronabinol

Канабисът за пръв път се разглежда като апетитостимулиращо средство в Аюрведическата медицина, а по-късно – и в арабската медицина. През 1838 г. O'Shaugnessy посочва, че канабисът кара хората да изпитват силен глад, а през 1890 г. в The Lancet Reynolds пише, че канабисът, ако е чист и се прилага внимателно, е едно от най-стойностните лекарства, с които разполагаме. През 1973 г. Morley и съвм.³⁶ съобщават, че канабисът повишава апетита, подобрява вкуса и мирисното възприятие на веществата, намалява болката и повишава чувството за щастие. Това го прави идеалното лекарство за палиативно лечение. Въз основа на тези данни е изолирана основната съставка на канабиса – тетрахидроканабинол, и в практиката се въвежда терапевтичният агент dronabinol. Установено е свойството на dronabinol да повишава апетита при пациенти с рак³⁷ и със СПИН.³⁸ Volicer и съвм.³⁹ прилагат dronabinol при болни с Alzheimer и установяват, че пациентите наддават на тегло. Друг важен благоприятен ефект на dronabinol е антиеметичният му ефект.⁴⁰ Той е мощен агент, предотвратяващ гаденето и повръщането при пациенти на химиотерапия. Освен апетитостимулиращия и намаляващия агресивното поведение ефект при болни с Alzheimer, той е също и антиспазмичен и аналгетичен препарат.⁴¹ Като аналгетик той е до-

бра адювантна терапия към опиоидите за лечение на централна постинсултна и невропатна болка. Поради свойствата му да стимулира апетита, да потиска повръщането, да намалява болката и да подобрява общото състояние, той се счита като идеално лекарство за палиативни грижи при терминално болни.

В началото на терапията dronabinol може да причини лек делир, поради което лечението започва с ниски дози преди лягане, а след една седмица може да започне да се дава преди вечерята.

Заклучение

Анорексията и кахексията са често срещани при пациенти в крайните стадии на редица хронични заболявания. Основните фармакологични средства, които се прилагат наред с адекватното хранене, са: methoclopramide – при пациентите с хронично заедене, megestrol acetate – анорексия/кахексия при пациенти в добро общо състояние и очаквана продължителност на живота повече от 1–2 месеца, и кортикостероиди – при пациентите в увредено общо състояние и очаквана кратка продължителност на живота. При установяване на депресия трябва да се назначи антидепресант с орексигенни свойства (mirtazapine). В процес на проучване е значението на адренергични анаболи (clenbuterol), анаболни стероиди, рибено масло, thalidomide, ghrelin, IGF.

Литература

1. Syme A. Cachexia – Anorexia Syndrome. In: Downing GM, Wainwright W, editors. Medical Care of the Dying. Victoria, B.C. Canada: Victoria Hospice Society Learning Centre for Palliative Care; 2006; p. 307–10.
2. Liu LJ, Bopp MM, Roberson PK, Sullivan DH. Undernutrition and risk of mortality in elderly patients within 1 year of hospital discharge. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:M741–M746.
3. Sullivan DH, Walls RC. Protein-energy undernutrition and the risk of mortality within six years of hospital discharge. *J Am Coll Nutr* 1998; 17:571–578.
4. Thomas DR, Verdery RB, Gardner L, et al. A prospective study of outcome from protein-energy malnutrition in nursing home residents. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1991; 15:400–404.
5. Yamashita BD, Sullivan DH, Morley JE, et al. The GAIN (Geriatric Anorexia Nutrition) Registry: The impact of appetite and weight on mortality in a long-term care population. *J Nutr Health Aging* 2002; 6:275–281.
6. MacIntosh C, Morley JE, Chapman IM. The anorexia of aging. *Nutrition* 2000; 16:983–995.
7. Kaiser JE, Morley JE. Idiopathic CD4+ T lymphopenia in older persons. *J Am Geriatr Soc* 1994; 42:1291–1294.
8. Milne AC, Potter J, Avenell A. Protein and energy supplementation in elderly people at risk from malnutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (3):CD003288.
9. MacIntosh CG, Horowitz M, Verhagen MA, et al. Effect of small intestinal nutrient infusion on appetite, gastrointestinal hormone release, and gastric myoelectrical activity in young and older men. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:997–1007.
10. Wilson MMG, Purushothaman R, Morley JE. Effect of liquid dietary supplements on energy intake in the elderly. *Am J Clin Nutr* 2002;

75:944–947.

11. Beattie AH, Prach AT, Baxter JP, Pennington CR. A randomised controlled trial evaluating the use of enteral nutritional supplements post-operatively in malnourished surgical patients. *Gut* 2000; 46:813–818.
12. Blazer DG. Depression in late life: Review and commentary. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:249–265.
13. Thomas DR, Morley JE. Advances in the treatment of depression in the elderly. *Annals of Long-Term Care* 2001; 9:S1–S11.
14. Walker P, Bruera E. Anorexia-Cachexia Syndrome. In: MacDonald N, Oneschuk D, Hagen N, Doyle D, editors. Palliative Medicine – A case based manual 2nd ed. New York: Oxford University Press Inc.; 2005. p. 75–88.
15. Ruiz-Garcia V, Juan O, Perez Hoyos S, et al. Megestrol acetate: A systematic review usefulness about the weight gain in neoplastic patients with cachexia [in Spanish]. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:166–170.
16. Von Roenn JH, Armstrong D, Kotler DP, et al. Megestrol acetate in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related cachexia. *Ann Intern Med* 1994; 121:393–399.
17. Karcic E, Philpot C, Morley JE. Treating malnutrition with megestrol acetate: Literature review and review of our experience. *J Nutr Health Aging* 2002; 6:191–200.
18. Yeh SS, Wu SY, Lee TP, et al. Improvement in quality-of-life measures and stimulation of weight gain after treatment with megestrol acetate oral suspension in geriatric cachexia: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:485–492.
19. Yeh SS, Schuster MW. Geriatric cachexia: The role of cytokines. *Am J Clin Nutr* 1999; 70:183–197.
20. Yeh SS, Wu SY, Levine DM, et al. The correlation of cytokine levels with body weight after megestrol acetate treatment in geriatric patients. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M48–M54.
21. Lambert CP, Sullivan DH, Evans WJ. Effects of testosterone replacement and/or resistance training on interleukin-6, tumor necrosis factor alpha, and leptin in elderly men ingesting megestrol acetate: A randomized controlled trial. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2003; 58:165–170.
22. Lambert CP, Sullivan DH, Freeling SA, et al. Effects of testosterone replacement and/or resistance exercise on the composition of megestrol acetate stimulated weight gain in elderly men: A randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2100–2106.
23. Goodman A, Cagliero E. Megestrol-induced clinical adrenal insufficiency. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000; 21:117–118.
24. Bolen J, Andersen R, Bennett R. Deep vein thrombosis as a complication of megestrol acetate therapy among nursing home residents. *Journal of the American Medical Directors Association* 2000; (Nov/Dec):248–252.
25. Sullivan DH. What do the serum proteins tell us about our elderly patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M71–M74.
26. Kaiser FE, Silver AJ, Morley JE. The effect of recombinant human growth hormone on malnourished older individuals. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39:235–240.
27. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999; 341:785–792.
28. Broglio F, Gottero C, Arvat E, Ghigo E. Endocrine and non-endocrine actions of ghrelin. *Horm Res* 2003; 59:109–117.
29. Matsumoto AM. Andropause: Clinical implications of the decline in serum testosterone levels with aging in men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002; 57:M76–M99.
30. Morley JE. Andropause: Is it time for the geriatrician to treat it? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001; 56:M263–M265.
31. Perry HM, Miller DK, Patrick P, Morley JE. Testosterone and leptin in older African-American men: Relationship to age, strength, function, and season. *Metabolism* 2000; 49:1085–1091.
32. Bakhshi V, Elliott M, Gentili A, et al. Testosterone improves rehabilitation outcomes in ill older men. *J Am Geriatr Soc* 2000; 48:550–553.

Пълната библиографска справка е на разположение в издателството и може да бъде представена при поискване.