Funkcionalna hrana namijenjena tumorskoj kaheksiji

Marušić, Petra

Undergraduate thesis / Završni rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **Josip Juraj Strossmayer University of Osijek, FACULTY OF FOOD TECHNOLOGY / Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet Osijek**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:109:985671

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

REPOZITORIJ PTFOS PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK dabar DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

Repository / Repozitorij:

Repository of the Faculty of Food Technology Osijek

zir.nsk.hr

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

dabar DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE JOSIPA JURJA STROSSMAYERA U OSIJEKU

PREHRAMBENO-TEHNOLOŠKI FAKULTET OSIJEK

PREDDIPLOMSKI STUDIJ PREHRAMBENA TEHNOLOGIJA

Nastavni predmet

Funkcionalna hrana i dodaci prehrani

Funkcionalna hrana namijenjena tumorskoj kaheksiji

Završni rad

Mentor: doc. dr. sc. Ines Banjari

Studentica:	Petra Marušić	MB: 3536/11
Mentor:	doc. dr. sc. Ines Banjari	
Predano (datum):		
Pregledano (datum):		

Ocjena: **Potpis mentora:**

Funkcionalna hrana namijenjena tumorskoj kaheksiji

Sažetak:

Sindrom tumorske kaheksije javlja se kod velikog broja onkoloških bolesnika. Dolazi do nekontroliranog tjelesnog propadanja koje uključuje gubitak tjelesnih zaliha masti, ali i proteina te uzrokuje brojne komplikacije kod liječenja, a značajno utječe na kvalitetu života i psihičko stanje ionako teško bolesnih ljudi.

Sindrom je posljednica raznih poremećaja u metabolizmu uz izraženu upalnu aktivnost koju uzrokuju citokini porijeklom iz različitih stanica. Mučnine uzrokovane tumorom ili antitumorskom terapijom, oštećenja probavnog sustava i bol negativno utječu na unos hrane, čime se stanje kaheksije dodatno pogoršava.

Za liječenje tumorske kaheksije potreban je individualan pristup pacijentu. Odlučuje se o najboljem načinu prehrane te se po potrebi uvode enteralna i parenteralna prehrana. Povoljno djeluje prehrana bogata ω-3 masnim kiselinama, prvenstveno eikozapentaenskom kiselinom. Od farmakološki aktivnih supstanci za liječenje navedenog sindroma koristi se megestrol-acetat. Također, pozitivan učinak pokazuju i glutamin, arginin, nukleotidi, te glukokortikoidi. Zbog manjka vitamina i minerala preporučuje se njihov nadomjestak uzimanjem različitih dodataka prehrani.

Ključne riječi: tumorska kaheksija, citokini, eikozapentaenska kiselina, megestrol-acetat

Functional food for tumor cachexia syndrome

Summary:

Cancer cachexia syndrome occurs in a large number of oncologic patients. It leads to uncontrolled physical deterioration that includes not only a body fat loss, but also a protein loss and causes many complications during the healing process. It has a marked impact on the quality of life and a mental state of seriously ill people. Cancer cachexia syndrome is a result of a variety disorders in the metabolism with expressed proinflammatory activity that is caused by cytokines from different cells. Nausea caused by a cancer or an anti-cancer therapy, gastric lesions and pain adversely affect food intake, deepening the state of cachexia. Cancer cachexia treatment requires an individual approach to each patient. The best nutrition needs to be thoroughly taught through and if necessary, introduction of enteral and parenteral nutrition. Nutrition high in omega-3 fatty acids, primarily eicosapentaeonic acids, has a beneficial effect on the cachexia treatment. One of the pharmacologically active substance that is used for the cancer cachexia treatment is megestrol-acetate. Glutamine, arginine, nucleotides and glucocorticoids have also shown positive effect on the treatment. Intake of various supplements is recommended due to the lack of vitamins and minerals.

Key words: cancer cachexia, cytokines, eicosapentaeonic acid, megestrol-acetate

Sadržaj

1. UVOD 1

2. TUMORSKA KAHEKSIJA 2

2.1. Sindrom anoreksije-kaheksije 2

2.2. Razlozi nastanka kaheksije 5

2.3. Pocjena stanja uhranjenosti 9

2.4. Sindrom tumorske kaheksije i kvaliteta života 12

2.5. Liječenje 14

2.5.1. Eikozapentaenska kiselina (EPA) 15

2.5.3. Megestrol-acetat (MA) 16

2.5.4. Glukokortikoidi 17

2.5.5. Ostali načini liječenja 18

3. ZAKLJUČAK 19

4. LITERATURA 20

1. UVOD

Gubitak tjelesne mase, te nezaustavljivo tjelesno propadanje važan su problem koji nastaje u više od polovice bolesnika sa zloćudnim novotvorinama. Tumorska kaheksija, a češće sindrom anoreksije-kaheksije, pojmovi su kojima se ovaj slijed događaja opisuje u stručnoj literaturi, ali i u svakodnevnoj komunikaciji. Radi se o promjenama metabolizma uz naglašenu upalnu aktivnost koje su uzrokovane brojnim čimbenicima i čija patofiziologija ni danas nije potpuno razjašnjena (Krznarić i sur., 2007.).

Smatra se da je uzrokovana kroničnom nekontroliranom produkcijom proupalnih citokina što nastaje kao posljedica interakcije između tumorskih stanica i stanica imunološkog sustava (paraneoplastični sindrom). Simptomi koji su prisutni su manjak apetita (anoreksija), klonulost, slabost, a zbog razgradnje proteina dolazi do propadanja tkiva, disfunkcije organa, slabljenja imuniteta i dr. (Juretić, 2005.).

Tako nezaustavljivi i rapidni gubitak tjelesne mase vodi k padu kvalitete života, onemogućava provođenje planiranog liječenja, povećava broja nuspojava liječenja i mortalitet, odnosno loš je prognostički znak (Juretić, 2005.).

Nepobitna je činjenica da standardna nutritivna potpora, pa čak ni standardna enteralna i parenteralna prehrana ne mogu na zadovoljavajući način zaustaviti tjelesno propadanje u sindromu tumorske kaheksije. Stoga je nužno propitivanje primjene farmakološki aktivnih tvari kao što su eikozapentaenska kiselina i megestrol-acetat u usporavanju nepovoljnog slijeda događaja u sindromu anoreksije-kaheksije (Krznarić i sur., 2007.).

2. TUMORSKA KAHEKSIJA

2.1. Sindrom anoreksije-kaheksije

Korijen riječi kaheksija dolazi od grčke riječi *kakos* koja označava loš ili zao događaj, a *hexis* označava stanje. Upravo to i jest srž značenja tumorske kaheksije: pothranjenost ili loše nutritivno stanje, kontinuirano i nezaustavljivo tjelesno propadanje te loša prognoza liječenja bolesnika u kojih je sindrom tumorske kaheksije prisutan. Anoreksija često prethodi ili prati kaheksiju pa sam sindrom najčešće nazivamo sindrom tumorske anoreksije i kaheksije (Krznarić i sur., 2007.).

Do nastanka sindroma dolazi zbog smanjenog apetita i unosa hrane (anoreksije) i povećane potrošnje tjelesnih zaliha, osobito proteina (kaheksije), a prisutan je u velikom postotku bolesnika s različitim zloćudnim novotvorinama. Gubitak tjelesne mase, te gubitak masti i skeletne muskulature (**Slike 1 i 2**) najuočljivije su kliničke manifestacije sindroma anoreksije-kaheksije (Krznarić i sur., 2007.).

Za razliku od stanja gladovanja, kada se kao izvor energije ponajprije troše slobodne masne kiseline iz masnog tkiva, a uz relativnu poštedu proteina (mišića), odnosno aminokiselina, kod kaheksije nema te relativne poštede proteina (Juretić, 2005).

Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela prikazana je u **Tablici 1.** Sindromom anoreksije i kaheksije osobito je ugrožena skupina bolesnika koja boluje od različitih karcinoma probavnog sustava i karcinoma pluća (Krznarić i sur., 2007.).

Tumorska kaheksija nije izravno povezana s tumorskim sijelom i njihovom masom, vrstom neoplazme, stadijem bolesti, itd. Kaheksija je posljedica poremećenog metabolizma, što je vidljivo i na **Slici 3** (Juretić, 2005.; Argilés i sur., 2007.).

Gubitak tjelesne mase najveći je u zadnjim mjesecima života, a stupanj tumorske kaheksije značajno utječe na proces liječenja bolesnika i stopu preživljenja. Procjenjuje se se da se kaheksija pojavljuje u otprilike 50 % slučajeva i da je uzrok smrti 20 % onkoloških bolesnika (Čerkez Habek, 2013.).

Tablica 1 Incidencija gubitka tjelesne mase u zloćudnim novotvorinama različitih sijela (Krznarić i sur., 2007.)

Sijelo karcinoma /Cancer site	Incidencija gubitka tjelesne mase (%) Body weight loss incidence (%)
Gušterača/Pancreas	83
Želudac/Stomach	83
Jednjak/Esophagus	79
Glava i vrat/Head and Neck	72
Kolon i rektum/Colon and rectum	55–60
Pluća/Lungs	50–66
Prostata/Prostate	56
Dojka/Breast	10–35
Onkološki bolesnici općenito /Oncological patients in general	63

Kaheksija je neovisan loš prognostički pokazatelj u onkoloških bolesnika povezan s kraćim preživljavanjem bolesnika, smanjuje korisnost kiruškog zahvata ili medikamentne terapije, smanjuje tumorski odgovor na kemoterapiju, povećava kemoterapijom povezanu toksičnost organizma i smanjuje kvalitetu života (Čerkez Habek, 2013.).

Kaheksija također dovodi do nastanka hipoalbuminemije i astenije, koje uz anemiju ograničavaju tjelesnu aktivnost bolesnika i smanjuju sintezu proteina. Imunosupresija je samo dio nepovoljnih događaja u ovom sindromu (Krznarić i sur., 2007.).

Cilj liječenja je stabilizacija kaheksije i sprječavanje ili odgađanje daljnjeg propadanja organizma, međutim trenutačno nema pojedinačne ili kombinirane strategije koja je uspješna kod svih pacijenata (Čerkez Habek, 2013.).

Porast tjelesne mase, neovisno o postotku, uvijek se može smatrati pozitivnim događajem. Učinci zaustavljanja gubitka tjelesne mase povezuju se s poboljšanjem kvalitete života, u prvom redu utjecaja na razinu tjelesne aktivnosti i stupnja samopomoći. Istodobno takav trend otvara mogućnosti za agresivnije onkološko liječenje bilo da se radi o kemoterapiji, radioterapiji, kiruškom liječenju ili njihovoj združenoj primjeni (Krznarić i sur., 2007.).

Kaheksiju mogu prouzročiti i kronične upalne bolesti, AIDS, srčano zatajenje, reumatoidni artritis, kronični opstruktivni bronhitis i druge bolesti (Čerkez Habek, 2013.).

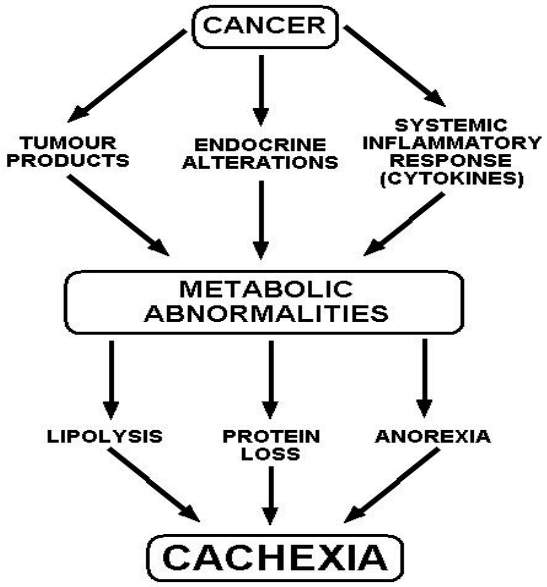


Slika 1 Anoreksija-kaheksija



Slika 2 Kaheksija (Hughes, 2013.)

2.2. Razlozi nastanka kaheksije



Slika 3 Čimbenici uključeni u tumorsku kaheksiju (Argilés i sur., 2007.)

Danas je neupitna činjenica da je kaheksija za razliku od običnog gladovanja proinflamatorni proces. Uzrokovana je brojnim metaboličkim promjenama posredovanim proinflamatornim citokinima (Krznarić i sur., 2007.).

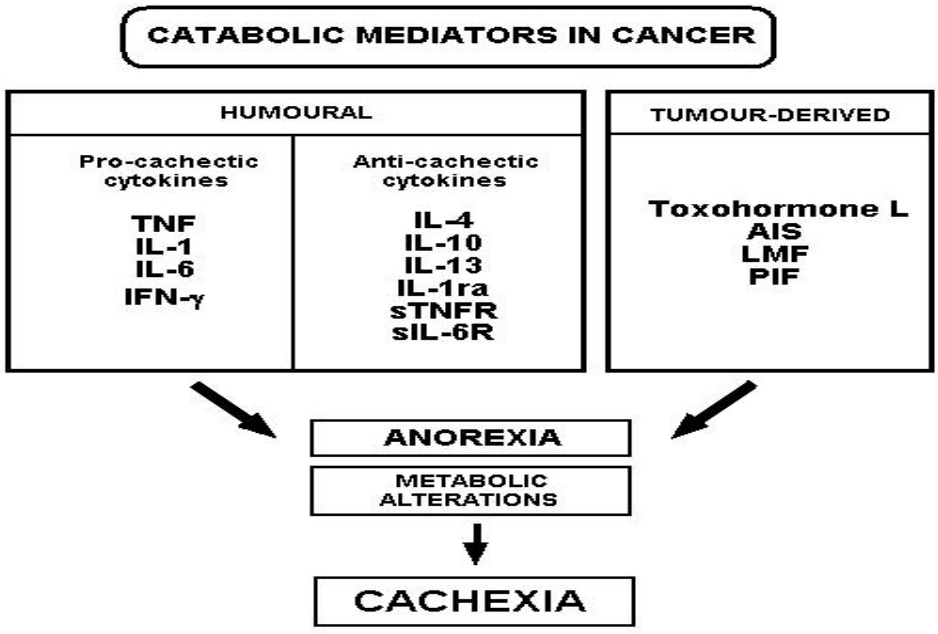
Citokini su polipeptidi ili glikolipidi molekularne mase od 6-70 kDa, a djeluju preko specifičnih receptora u samoj stanici i na staničnoj membrani. Mogu biti pozitivni ili negativni regulatori imunog odgovora. Oni su glasnici, koji pored hormona i neurotransmitera, spadaju u vrlo važne čimbenike u komunikaciji između ljudskih stanica. Citokini predaju informaciju ciljnoj stanici, koja ispoljava odgovarajući receptor. Nastaje aktivacija gena s posljedičnim fenotipskim ili funkcionalnim promjenama ciljne stanice. Sitnezu i otpuštanje citokina mogu zaustaviti inhibitori modulirajući biološku aktivnost citokina ili inhibirajući sposobnost odgovora ciljne stanice (Čulić, 2005.).

Citokini se ponašaju kao snažne molekule koje se oslobađaju iz stanica, transportiraju se u druge dijelove organizma i djeluju na funkcije drugih stanica što dovodi do brojnih bioloških učinaka. Efektorske funkcije ovih proteina su aktivacija i diferencijacija stanice, kemotaksija i proliferacija širokog spektra stanica. Svaka živa stanica s jezgrom u ljudskom organizmu stvara citokine čija vrsta i količina sekrecije ovise o tipu i stadiju

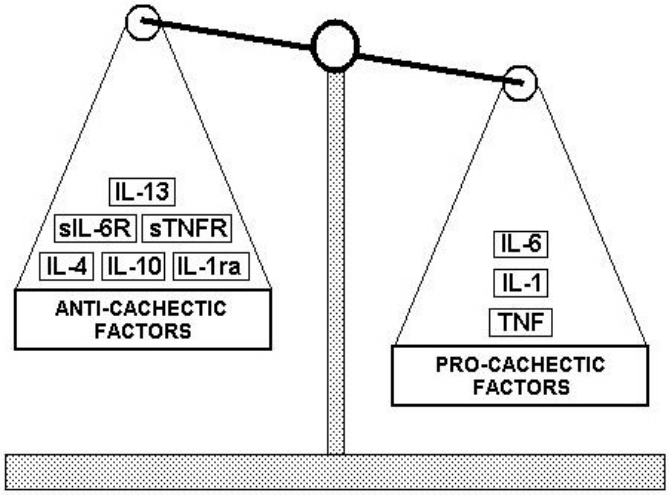
diferencijacije stance, te aktivacijskom stadiju iste. Stvaranje citokina je potaknuto antigen specifičnom aktivacijom limfocita T4. U citokine spada grupa interleukina, tumorskih čimbenika rasta i interferona. Ovakva podjela odgovara biološkim i strukturalnim razlikama, ali i sličnostima ovih medijatora (Čulić, 2005.).

Što se tiče kaheksije, osim citokina porijeklom iz stanica imunosustava, na metabolizam utječu i citokini iz stanica živčanog i endokrinog sustava kao i iz stanica masnog tkiva (Juretić, 2005.).

Medijatori povezani s nastankom kaheksije (**Slika 4**) jesu: čimbenik tumorske nekroze α (TNF-α), interleukin 1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6), interferon γ (IRN- γ), a izlučuju ih mononuklearne stanice bolesnika. Važnu ulogu u razvoju kaheksije imaju molekule podrijetlom iz tumorskih stanica kao što su činitelj mobilizacije lipida (LMF) i činitelj indukcije proteolize (PIF). Činitelj mobilizacije lipida stimulira hidrolizu triglicerida u masnom tkivu. Činitelj indukcije proteolize aktivira NF κB i STAT3 koji stimuliraju sintezu IL-6, IL-8, potiče ATP-ubikvitinski proteolitički put koji je najvažniji čimbenik razgradnje mišićne mase, stimulira sintezu proteina akutne faze, poglavito C-reaktivnog proteina (CRP) i smanjuje sitnezu ostalih proteina u jetri (Krznarić i sur., 2007.; Argilés i sur., 2007.).

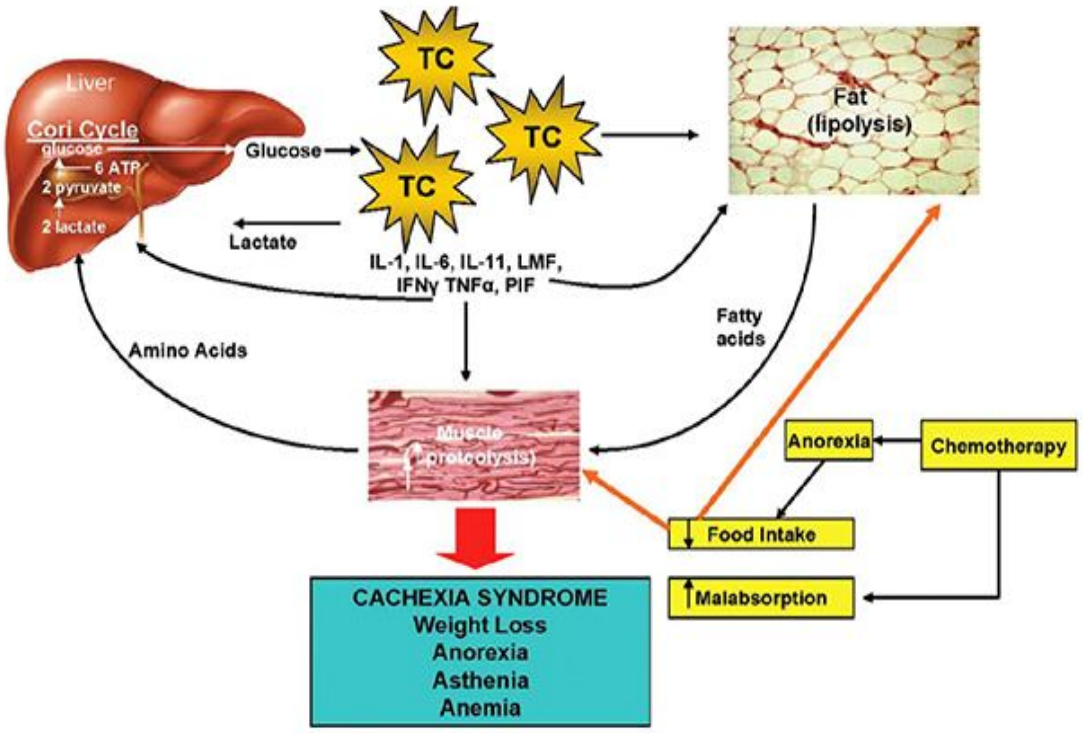


Slika 4 Katabolički medijatori kod raka (Argilés i sur., 2007.)



Slika 5 Ilustracija utjecaja citokina u sindromu tumorske kaheksije (Argilés i sur., 2007.)

Aktivnost citokina na različite načine mijenja metaboličke putove ugljikohidrata, masti i bjelančevina. Metabolički poremećaji u kaheksiji (**Slike 5 i 6**) uzrokuju velik gubitak masnog tkiva, a osobito mišićnog tkiva (čak 80 % svih tjelesnih zaliha). U sindromu tumorske kaheksije povećana je glukoneogeneza iz aminokiselina te laktata i glicerola. Aktiviran je Corijev ciklus, povećano je nastajanje i recikliranje glukoze, a inzulinska rezistencija velik je problem. I metabolizam lipida je značajno promijenjen. Povećana je lipoliza, povećan je broj obrtaja glicerola i masnih kiselina, oksidacija lipida neinhibiranih glukozom, smanjena je lipogeneza, kao i aktivnost lipoprotein lipaze. Nestalan je porast plazmatskih razina neesencijalnih masnih kiselina, kao i porast plazmatskih razina lipida. Promjene metabolizma bjelančevina od životnog su značenja u sindromu tumorske kaheksije. Povećani su mišićni katabolizam bjelančevina, ukupni obrtaj bjelančevina i jetrena sinteza bjelančevina, a smanjena mišićna sinteza bjelančevina (Krznarić i sur., 2007.; Argilés i sur., 2007.).



Slika 6 Prikaz složenosti sindroma tumorske kaheksije

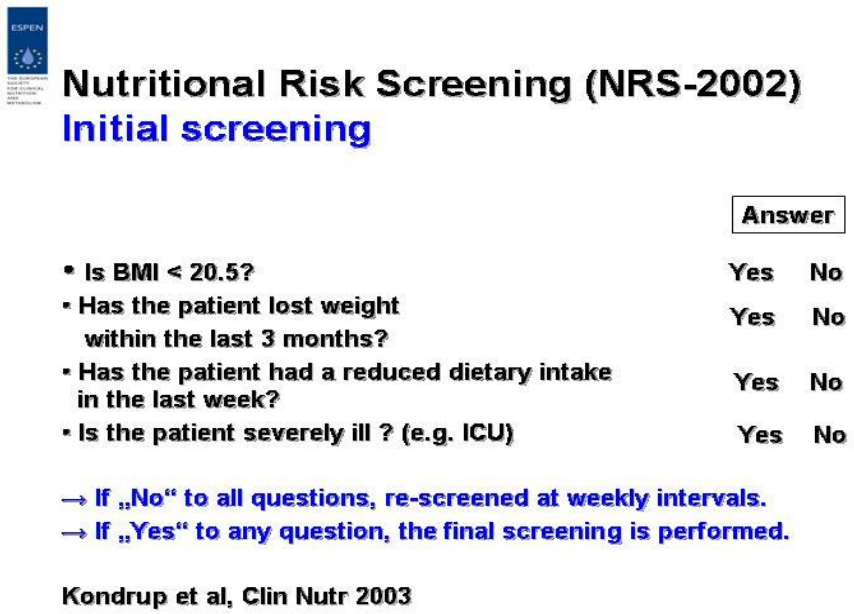
Kod dijela bolesnika utvrđeno je povećanje bazalnog metabolizma za oko 100 do 300 kcal na dan, ovisno o vrsti tumora, a što može rezultirati gubitkom do kilograma tjelesne mase na mjesec (Krznarić i sur., 2007.).

Uz smanjen unos hrane zbog smanjenog apetita i osjećaja ranije sitosti uzrokovanog izravnim ili neizravnim utjecajem proupalnih citokina na hipotalamus, mučnine (zbog promjena u organizmu uzrokovanih tumorom ili primjenom antitumorske terapije), mehaničke opstrukcije ili oštećenja probavnog sustava (tumorom ili stanjem nakon kemoterapije, radioterapije ili kiruškog liječenja), bol je čest problem koji značajno utječe na smanjnje unosa hrane. Osim poremećaja unosa, često su prisutni i poremećaji apsorpcije (Krznarić i sur., 2007.).

2.3. Pocjena stanja uhranjenosti

Oko 30% hospitaliziranih bolesnika je pothranjeno, a kod većine njih pothranjenost se tijekom boravka u bolnici pogorša. Status bolesnika može se procijeniti pomoću brzih probirnih (tzv. screening) metoda ili detaljnim i opsežnim metodama vrednovanja metaboličke ugroženosti. Primjer brze probirne metode je NRS-2002 (**Slika 7**), koju preporučuje Europsko društvo za parenteralnu i enteralnu prehranu (ESPEN). Ova metoda se koristi za procjenu statusa bolesnika pri primitku u bolnicu te omogućuje praćenje mogućeg daljnjeg pogoršanja stanja (Krznarić i sur., 2007.).

U predhospitalnoj fazi često se koristi *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST), a kod starijih osoba često se upotrebljava *Mini Nutritional Assessment* (MNA). Osim ovih postoje još mnogi drugi indeksi kao *Birmingham Nutrition Risc Score, Malnutrition Screening Tool, Mastricht Tool, Nutrition Risk Clasification* (Čerkez Habek, 2013.).

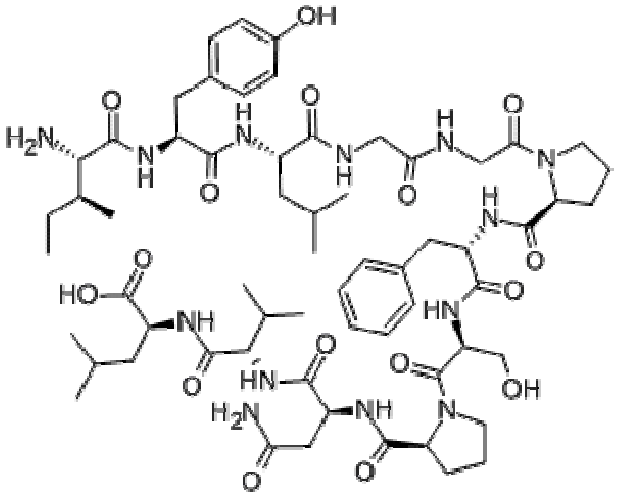


Slika 7 NRS-2002 primjer pitanja (Meier, 2007.)

Daljnju procjenu stanja uhranjenosti provodi educirani kliničar, pri čemu se u obzir uzimaju anamnestički podaci, klinički pregled, laboratorijski nalazi, antropometrijska mjerenja te mjerenja bazalnog metabolizma i sastava tijela. Pri pregledu bolesnika

moguće je procijeniti njegovo opće stanje, izmjeriti mu tjelesnu masu i visinu, grubu mišićnu snagu, pokretljivost i stanje hidracije. Ipak, procjena nutritivnog statusa u kliničkoj se praksi najčešće temelji na mjerenju tjelesne mase i izračunu indeksa tjelesne mase (BMI). Ako spontani, nevoljki gubitak tjelesne težine iznosi više od 5 % tjelesne mase, treba sumnjati na tumorsku kaheksiju (Krznarić i sur., 2007.).

Od laboratorijskih testova korisno je određivanje upalnih parametara te elektrolita u serumu (uključujući magnezij, fosfate i cink). Treba također uzeti u obzir mogući nedostatak vitamina i elemenata u tragovima. Mjerenje vrijednosti CRP-a (**Slika 8**) nužno je ne samo za dijagnosticiranje stanja tumorske kaheksije. Rutinsko određivanje serumskih koncentracija citokina nije racionalan pristup. Snižena razina serumskog albumina odraz je težine osnovne bolesti, a ne mjera uhranjenosti. Mjerenje bioelektrične impedancije vrijedna je metoda određivanja postotka masnog tkiva u ukupnoj tjelesnoj masi. Poznato je da onkološki bolesnici u kaheksiji gube otprilike jednaku količinu masnog tkiva (FM), kao i „nemasnog“ tkiva (FFM), najvećim dijelom iz skeletnih mišića (Krznarić i sur., 2007.).



Slika 8 Struktura CRP-a (ChemicalBook, 2008.)

Pri gubitku tjelesne mase više od 5 % unatrag 3 do 6 mjeseci, unosu hrane manjem od 1500 kcal na dan, uz vrijednost CRP-a od 10 i više možemo posumnjati na razvoj sindroma tumorske kaheksije (Krznarić i sur., 2007.).

Na osnovi dobivenih vrijednosti dobiva se uvid u uhranjenost pacijenta i odlučuje o optimalnom načinu prehrane i potrebi uvođenja enteralne i/ili parenteralne prehrane (Čerkez Habek, 2013.).

Enteralna prehrana podrazumijeva unos hrane i/ili komercijalnih nutritivnih otopina ponajprije putem sonde u želudac ili početni dio tankog crijeva. Pravilo je da kod svih pacijenata kod kojih je probavni sustav koliko toliko očuvan i sposoban za digestiju, apsorpciju i ekskreciju crijevnog sadržaja treba koristiti probavni sustav, jer su nutrijenti u probavnom sustavu čimbenici koji održavaju crijevnu sluznicu zdravom, štite od infekcija i sprječavaju atrofiju apsorpcijske površine crijeva. Enteralnu prehranu pacijenti koriste i u kućnim uvjetima, čime se značajno popravlja njihovo zadovoljstvo. Enteralna prehrana poboljšava nutritivni status, ali samo uz minimalan učinak na kaheksiju. Primjenom enteralne prehrane moguće su različite komplikacije kao krvarenja, perforacija, loš položaj sonde, ozljeda i infekcija stome, aspiracija, proljev, opstipacija, u nekim slučajevima i sepsa, i dr. (Čerkez Habek, 2013.).

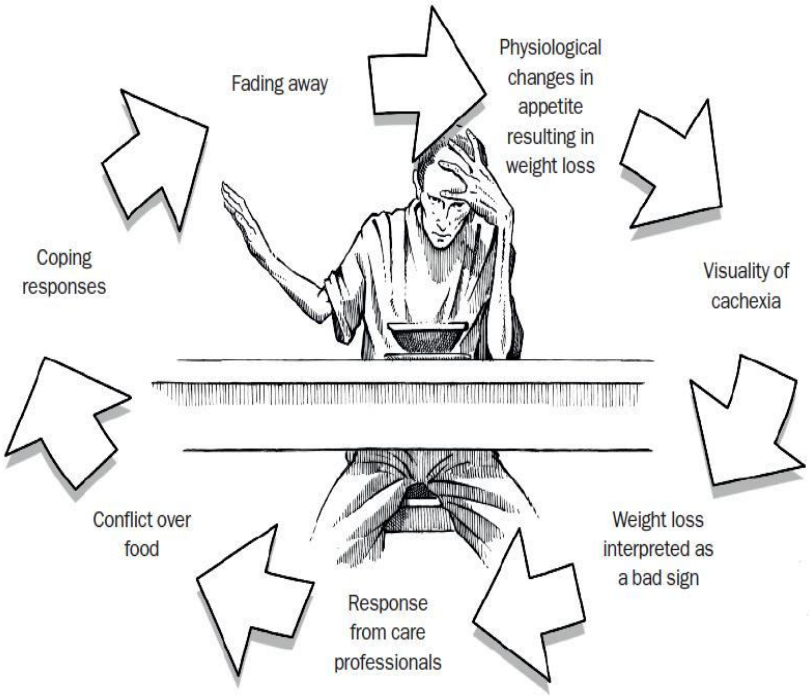
Parenteralna prehrana je nadoknada vode, elektrolita, energetskih supstrata (glukoze, aminokiselina i triglicerida) i drugih mikronutrijenata krvožilnim putem. S obzirom na agresivnost terapije i moguće komplikacije rezervirana je samo za one pacijente za koje nema drugog izbora i čim je moguće treba se pokušati vratiti na enteralnu prehranu i/ili hranjenju na usta (Čerkez Habek, 2013.).

2.4. Sindrom tumorske kaheksije i kvaliteta života

Tumor ima velik utjecaj na tjelesne funkcije i aktivnost onkološkog bolesnika, utječe na njegovo psihičko stanje i društveni život. Stoga međuodnos nutritivnog statusa onkološkog bolesnika i kvalitete života postaje važno pitanje. Sve učinkovitija onkološka terapija znatno je produljila život onkoloških bolesnika, pa je potrebno poboljšati kvalitetu njihovog života. Nije zanemariv pozitivan psihološki učinak koji se javlja u bolesnika u kojih je moguće zaustaviti gubitak tjelesne mase i propadanja tjelesnih funkcija. Naime, uvriježeno je vjerovanje da održanje tjelesnog integriteta, u prvom redu tjelesne mase, ima važnu ulogu u liječenju osnovnog tumorskog procesa. Nasuprot tomu, gubitak tjelesne mase i drugi nutritivni problemi znatno smanjuju kvalitetu života. Istodobno postoje potvrde o koleraciji smanjenog uzimanja hrane u onkoloških bolesnika i kvalitete života (Krznarić i sur., 2007.; McIntyre, 2009.).

Pristup prehrani mora biti individualan i kod svakog pacijenta treba izbjegavati onu hranu koja izaziva gađenje ili mučninu, a ako obitelj može, potrebno je pripremati onu vrstu hrane koju pacijent voli i može konzumirati. Bolje je hranu raspodijeliti u češće, manje obroke, nego im ponuditi obrok s puno hrane na tanjuru, što će odmah izazvati gađenje (Čerkez Habek, 2013., McIntyre, 2009.).

Hrana mora biti zagrijana po želji pacijenta, a njena konzistencija se prilagođava mogućnostima žvakanja i gutanja. Higijenski i estetski uvjeti posluživanja hrane su imperativ kako u kućnim uvjetima tako i u bolnicama. Nikada ne treba pacijenta prisiljavati na jelo, već ga pokušati humano nuditi da uzme pokoji zalogaj ili gutljaj pića (**Slika 9**). S obzirom da ne mogu unositi sve potrebne vitamine i minerale u organizam putem normalne prehrane, potrebno je uzimati suplemente prehrani. Nužna je podrška, razumijevanje i angažman obitelji i medicinskog osoblja (Čerkez Habek, 2013.; McIntyre, 2009.).



Slika 9 Prikaz različitih problema kod bolesnika (McIntyre, 2009.)

Bolesnici u terminalnoj fazi maligne bolesti među najčešćim simptomima od strane gastrointenstinalnog sustava ističu mučninu, povraćanje i gadljivost prema hrani koji su često nuspojave kemoterapeutika, a doprinose neredovitom uzimanju terapije i nerijetko vode do anoreksije i kaheksije. Čest problem su također proljev i/ili opstipacija (Čerkez Habek, 2013.).

2.5. Liječenje

Za liječenje mučnine i povraćanja koriste se antiemetici. Neki od njih su antagonisti dopamina (npr. metoklopramid, domperidon, haloperidol), a neki antagonisti serotonina (npr. ondansentron, tropisteron, granisteron, palonosetron) (Čerkez Habek, 2013.).

Kod proljeva je od prehrane dozvoljen čaj, krekeri uz izbjegavanje mlijeka i drugih proizvoda s laktozom. Simptome proljeva olakšava kombinacija adsorbenta kaolina i pektina. Loperamid je snažni opoidni antidijureik koji smanjuje peristaltiku i gubitak vode i elektrolita. Kod proljeva koji su posljedica zračenja preporuča se acetil-salicilna kiselina (Čerkez Habek, 2013.).

Opstipaciju i konstipaciju najprije treba pokušati liječiti promjenom prehrambenih navika, povećanim unosom voća i povrća (prehrambena vlakna) i dovoljnom hidracijom, uz fizičku aktivnost, što je kod bolesnika s uznapredovalom bolešću nemoguće postići. Koriste se i različiti laksativi kao npr. gorka sol – magnezij sulfat, šećerni alkoholi u obliku klizmi, šećeri kao npr. sorbitol, manitol i glicerol, polietilenglikol, ricionusovo ulje, kao i senozidi i bisakodil (Čerkez Habek, 2013.).

Iako uvelike zanemarena u standardnom liječenju onkoloških bolesnika, nutritivna potpora neupitno je važan dio terapijskog spektra i može značajno utjecati na tijek i konačni ishod liječenja. U nedostatku materijalnih resursa nametnula se potreba za pokušajem standardiziranja pojedinih terapijskih opcija u liječenju sindroma tumorske kaheksije. Unatrag nekoliko godina osobito je učestala primjena lijekova s farmakološkim učincima na procese anoreksije i kaheksije. Neki od njih znatno stimuliraju apetit, a drugi pokazuju važne učinke na razini citokina, smanjujući produkciju proinflamatornih citokina i drugih medijatora koji stimuliraju katabolizam (Krznarić i sur., 2007.).

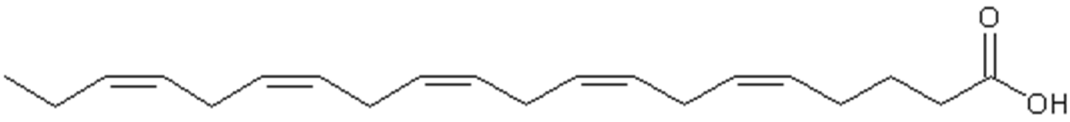
2006. godine je Hrvatski liječnički zbor uvidom u hrvatsku medicinsku praksu i dostupnu medicinsku literaturu, izdao smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megestrol-acetata u liječenju onkoloških bolesnika u Republici Hrvatskoj (Krznarić i sur., 2007.).

2.5.1. Eikozapentaenska kiselina

Masti bogate ω-3 masnim kiselinama (MK) ili mononezasićene MK ili pak one siromašne ω-6 MK smanjuju stopu odgovora na citokine i upalu. Masti bogate ω-6 MK imaju suprotan učinak (Krznarić i sur., 2007.).

Hrana bogata ω-3 MK pripada u imunomodulacijsku prehranu. Unos jednostruko nezasićenih MK ili različitih vrsta višestruko nezasićenih MK prehranom uvjetuje sastav MK membranskih fosfolipida u imunosnim stanicama i stanicama ciljnih tkiva na koja djeluju citokini. Djelovanjem fosfolipaza, koje se aktiviraju kao dio odgovora na traumu ili infekciju, proizvode se prostaglandini i leukotireni koji utječu na jačinu upalnog odgovora. Iz toga slijede brojne fiziološke i metaboličke promjene (Krznarić i sur., 2007.).

Enteralna prehrana (visokoproteinska s povišenim unosom eikozapentaenske (EPA) kiseline, 2,2 g/dan) prvi je izbor pri primjeni nutritivne potpore u većine onkoloških bolesnika. U pokusima na kahektičnim miševima pokazano je da EPA (**Slika 10**) inducira supresiju „up-regulacije“ ekspresije proteosoma, što je povezano s većom ekspresijom miozina, čime se zadržava količina kontraktilnih proteina. Konkretno, kod raka gušterače dokazano je da je davanjem hrane bogate EPA-om tijekom 12 tjedana zaustavljen trend gubitka mase koji je iznosio prosječno 2 kg na mjesec te da su bolesnici prešli u anaboličku fazu uz prosječan dobitak od 0,5 kg na mjesec (Krznarić i sur., 2007.).



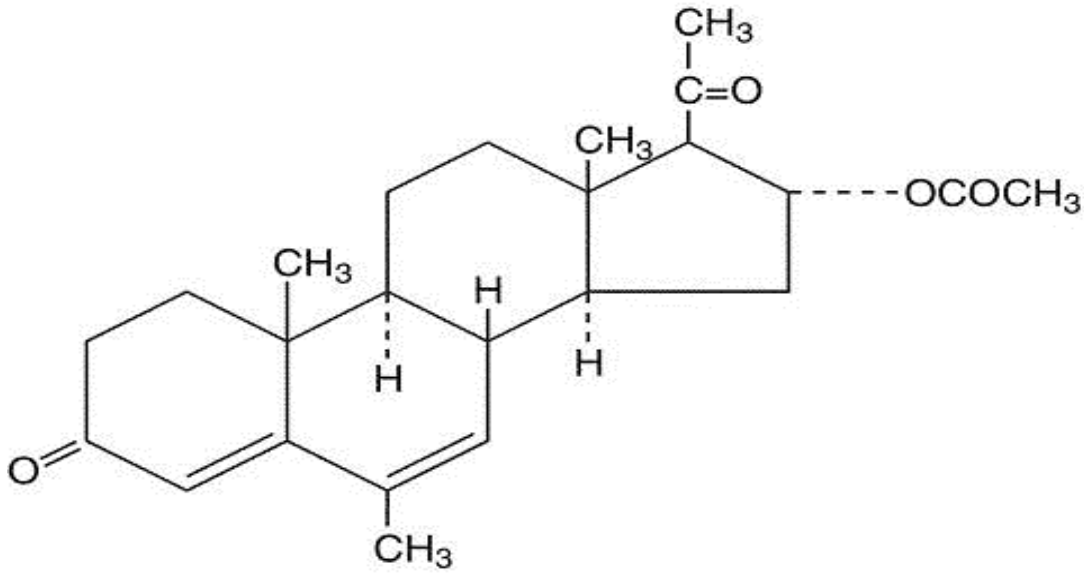
Slika 10 Struktura eikozapentaenske kiseline (RMB, 2001.)

2.5.3. Megestrol-acetat

Megestrol-acetat (MA, **Slika 11**) je sintetski derivat progesterona. Mnoge su studije dokazale da MA ima pozitivan učinak u liječenju tumorske kaheksije. Navedeni učinak zasniva se na poboljšanju apetita te porastu tjelesne mase, a ovisi o primjenjivanoj dozi koja iznosi od 160 mg do 1600 mg na dan (optimalna dnevna doza iznosi 800 mg). Preporučuje se da početna doza iznosi 160 mg na dan te se ovisno o učinku doza može povisivati do 800 mg. Utvrđeno je, također, da porast tjelesne mase osoba koje su liječene megestrol-acetatom nije posljedica retencije tekućine, već je uglavnom uzrokovan porastom količine masnog tkiva. Također je opažen dobitak na masi u gotovo svih bolesnika koji su lijek primali duže od šest tjedana. Iako je pozitivan učinak navedenog spoja nedvojbeno dokazan, nije sasvim razjašnjeno kada treba započeti liječenje te koliko bi dugo ono trebalo trajati (Krznarić i sur., 2007.).

Sam patofiziološki mehanizam navedenog još je uvijek nejasan, a smatra se da lijek mijenja hormonske uvjete u kojima se tumor razvija i tako tumor postaje inaktivan na proteine i hormone oko njega koji su do tada poticali njegov rast. Lijek, nažalost, nije samo selektivan za tumorske stanice, nego uništava i zdrave. Smatra se da dolazi do nekih promjena u metabolizmu masti (Čerkez Habek, 2013.).

Moguće nuspojave liječenja s MA su Cushingov sindrom (rijetko), gubitak menstruacije, razvoj šećerne bolesti, osteoporoze, sklonost infekcijama, tromboembolijski incidenti, periferni edemi, hiperglikemija, hipertenzija, krvarenja iz uterusa te adrenalna supresija i (u slučaju naglog prekida uzimanja lijeka) adrenalna insuficijencija. Zbog navedenih nuspojava ne preporučuje se primjena ovog lijeka u bolesnika koji pate od srčanih bolesti, poremećaja zgrušavanje krvi te retencije tekućine (Čekrez Habek, 2013.; Krznarić i sur., 2007.).



Slika 11 Struktura megestrol-acetata (DrugReferenceEncyclopedia, 2007.)

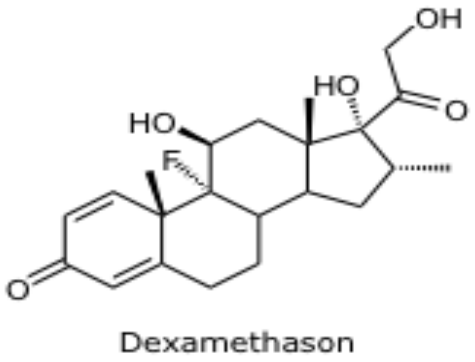
Primjena megestrol-acetata (400mg/dan) i enteralne prehrane s povišenim unosom EPA-e (2,2 g/dan) u trajanju od najmanje osam tjedana poželjna je terapijska kombinacija koja je temelj navedenih Hrvatskih smjernica (Krznarić i sur., 2007.).

2.5.4. Glukokortikoidi

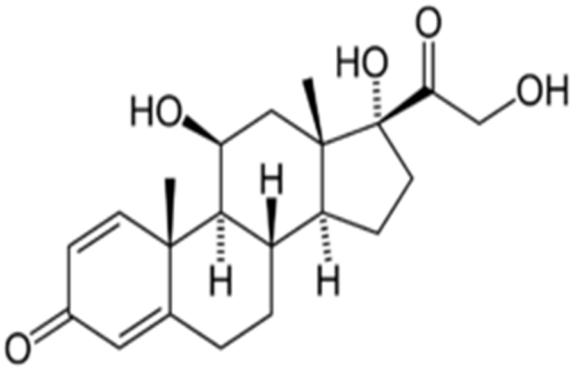
Glukokortikoidi su lijekovi koje se često primjenjuju u onkoloških bolesnika. Djelovanje im se očituje u povoljnom djelovanju na apetit, unos hrane te opće stanje bolesnika, a smanjuju i osjećaj opće slabosti i anoreksiju (Čekrez Habek, 2013.; Krznarić i sur., 2007.).

Opisani učinak je kratkotrajan, traje obično 3-4 tjedna, ali ipak omogućuje barem privremeno olakšanje tegobe i jako teškim bolesnicima. Mogu se koristiti *deksametazon, metilpredizolon, prednizolon* i *hidrokortizon* (Čerkez Habek, 2013.).

Dugoročna primjena navedenih lijekova dovodi do razvoja karakterističnih nuspojava (slabost, osteoporoza, imunosupresija). Prednizolon u dnevnoj dozi od 15 mg (podijeljeno na 3 doze od 5 mg) te deksametazon u dozi od 3 do 6 mg na dan imaju pozitivan učinak na apetit onkoloških bolesnika. Kada se prepisuje jedan od navedenih lijekova, preporučuje se praćenje učinka liječenja u razdoblju od tjedan dana, nakon čega se liječenje može nastaviti ili prekinuti, ovisno o terapijskom odgovoru (Krznarić i sur., 2007.).



Slika 12 Struktura deksametazona (PharmaWiki, 2007.)



Slika 13 Struktura prednizolona (Wikipedia, 2013.)

2.5.5. Ostali načini liječenja

Farmakološki povoljno još mogu djelovati glutamin, arginin i nukleotidi (rinonukleinska kiselina, RNA) (Juretić, 2005.).

Od komplementarnih metoda liječenja stoje na raspolaganju masaže, TENS i akupunktura. U zapadnim zemljama razvijena je i pomoć herbalne medicine, aromaterapije, muzikoterapija, progresivna relaksacija mišića i slične metode koje čine život umirućem pacijentu barem djelomično i kratkotrajno ugodnim (Čerkez Habek, 2013.).

3. ZAKLJUČAK

Djelovanjem citokina između različitih stanica dolazi do brojnih upalnih aktivnosti te nastanka sindroma tumorske kaheksije. Javljaju se mnogi poremećaji metabolizma (poremećaji u metabolizmu ugljikohidrata, masti i bjelančevina, poremećaji apsorpcije, itd.) što uz mučninu i bolove zbog teške bolesti dovodi do nekontroliranog propadanja tijela. Za razliku od gladovanja kod ovog sindroma nema relativne poštede proteina.

Potreban je individualan i vrlo human pristup svakom bolesniku, kako od strane medicinskog osoblja, tako i od obitelji. Svaki porast tjelesne mase poboljšava kvalitetu života, psihičko stanje pacijenta te omogućava bolje liječenje tumora. Najprije se vrši procjena stanja uhranjenosti različitim metodama, a onda se određuje odgovarajuća terapija. Što se tiče nutritivne potpore, preporuča se prehrana bogata ω-3 masnim kiselinama, dok ω-6 masne kiseline treba izbjegavati jer imaju suprotan učinak. Prvi izbor u farmakoterapiji je megestrol-acetat. Temelj Hrvatskih smjernica za liječenje tumorske kaheksije je kombinirana terapija megestrol-acetatom (400 mg/dan) i enteralnom prehranom s povećanim unosom EPA-e (2,2 g/dan) u trajanju od najmanje osam tjedana. Pozitivno djelovanje na navedeni sindrom pokazuju također glukokortikoidi, arginin, glutamin i nukleotidi.

Osim kod onkoloških bolesnika, kaheksija se može javiti i kod AIDS-a, reumatoidnog artritisa i drugih bolesti.

4. LITERATURA

1. Argilés JM, Busquets S, Moore-Carrasco R, Figueras M, Almendaro V, López-Soriano F: Targets in clinical oncology: the metabolic enviroment of the patient. *FrontBiosci* 12: 3024-3051, 2007.
2. Chemical Book: C-Reactive Protein. 2008. Dostupno na: http://www.chemicalbook.com/ProductChemicalPropertiesCB0238841_EN.htm [24.09.2014.]
3. Čerkez Habek J: Liječenje gastrointenstinalnih simptoma u palijativnoj skrbi. *Acta Med Croatica*, 67: 241-249, 2013.
4. Čulić S: Citokini i autoimune bolesti. *Paediatr Croat* 49:148-161, 2005.
5. Drug Reference Encyclopedia: Struktura megestrol-acetata. Dostupno na: http://www.theodora.com/drugs/megace_es_oral_suspension_par.html [28.09.2014.]
6. Hughes D: *Cancer Cachexia: No longer Simply Involuntary Weight Loss*. Cancer Therapy Advisor, 2013. Dostupno na: http://www.cancertherapyadvisor.com/cancer-cachexia-no-longer-simply-involuntary-weight-loss/article/289480/ [24.09.2014.]
7. Juretić A: *Tumorska kaheksija*. Sažetak predavanja, Osijek, 2005.
8. Krznarić Ž, Juretić, A, Šamija M, Dintinanja RD, Vrdoljak E, Samardžija M, Kolaček S, Vrbanec D, Prgomet D, Ivkić M, Zelić M: Hrvatske smjernice za primjenu eikozapentaenske kiseline i megastrol-aceteta u sindromu tumorske kaheksije. *Liječ Vjes* 129:381-386, 2007.
9. McIntrye P: Emaciated but not unloved Patients and carers need support to cope with th distressing effects of cachexia. *Cancer World* 52, 2009.
10. Meier R: *World Wide Differences Related to the Implementation to Hospital Nutritional Assessment "The Europe View"* , ICNSO, 2007. Dostupno na: http://www.nutritotal.com.br/icnso/aspen/?acao=bu&categoria=2&id=78 [24.09.2014.]
11. PharmaWiki: Strukturna formula deksametazona. Dostupno na: http://www.pharmawiki.ch/wiki/index.php?wiki=Dexamethason [24.09.2014.]

12. RMB: Struktura eikozapentaenske kiseline. Dostupno na: http://lansbury.bwh.harvard.edu/structure_of_dha_and_epa.htm [24.09.2014.]
13. Wikipedia: Strukturna formula prednizolona. Dostupno na: http://en.wikipedia.org/wiki/Prednisolone [24.09.2014.]
14. Intranet: Prikaz bolesnika s dijagnozom anoreksije-kaheksije. Dostupno na: http://intranet.tdmu.edu.ua/data/kafedra/internal/magistr/classes_stud/English/First%20year/Palliative%20Medicine/04%20Symptom%20management%20Part%201.htm [24.09.2014.]