

PREHRANSKA IN MEDIKAMENTOZNA PODPORA PRI ANOREKSII IN KAHEKSII

Nada Rotovnik-Kozjek, Ksenija Mahkovic-Hergouth

*Onkološki inštitut Ljubljana, Oddelek za anesteziologijo in
intenzivno terapijo, Zaloška 2, 1000 Ljubljana*

Povzetek

Anoreksija in kaheksija sta pogosta simptoma pri napredovali rakavi bolezni, kakor tudi pri nekaterih kroničnih vnetnih boleznih. Klinično se izražata kot pomanjkanje apetita in izgube telesne mase, zlasti skeletnih mišic, kar je posledica kompleksnega vnetnega dogajanja in presnovnih sprememb v telesu zlasti ob razširjeni maligni bolezni. Anoreksija in kaheksija ne prizadeneta le bolnika, temveč tudi njegovo družino, ki se povsem pravilno zaveda, da bo bolnik, ki neustavljivo hujša, hitreje umrl in zato v svoji nemoči in zaskrbljenosti trpijo. Nova spoznanja o patofizioloških mehanizmih anoreksije in kaheksije pri bolniku z rakom, so ponudila nekatere nove možnosti zaviranja tega procesa, zlasti z uporabo ω -3 maščobnih kislin, ker zavirajo kronični vnetni odgovor organizma in nekatere proteolitične produkte tumorjev. Podobno delujejo tudi nesteroidni antirevmatiki in deloma kortikosteroidi, progestageni in kanabinoidi pa so učinkoviti predvsem pri simptomatskem izboljšanju anoreksije. Anoreksijo in kaheksijo čim prej prepoznamo in zdravimo v zgodnji fazi, dodatno prehransko in farmakološko podporo pa smiselno prilagajamo fazi bolezni, na koncu pa zlasti željam in udobju bolnika.

Kaheksija

Beseda »kaheksija« izhaja iz grških besed »kakos« (slab) ter »hexis« (stanje), pomeni torej slabo stanje organizma, kot posledica nenamerne izgube telesne mase, zlasti skeletnih mišic in maščob (10% ali več izgube telesne teže glede na težo pred rakavo boleznijo).

Prevalenca

Do 80% bolnikov z rakom v napredovali fazi bolezni izgublja telesno težo, pri 20% bolnikov pa je neposredni vzrok smrti predvsem kaheksija kot posledica osnovne bolezni in ne razširjenost rakave bolezni kot take. V študiji na 3000 bolnikih so ugotovljali kaheksijo pri 54% bolnikov že pred začetkom zdravljenja s kemoterapijo. Glede na vrsto tumorja je bila incidenca kaheksije najnižja pri limfomih (31%) in najvišja pri karcinomih želodca (87%), velik delež

kahektičnih bolnikov je bil tudi pri karcinomu trebušne slinavke in drobno-celičnem raku pljuč.

Pomen kaheksije

Kaheksija povzroči funkcionalni upad delovanja bolnikovega organizma, bolnik postane nesposoben za samostojno življenje in ne more skrbeti zase. Zaradi kaheksije je najpogosteje odvisen od pomoči drugih in je pogosto hospitaliziran zaradi potrebe po negi. Kaheksija tudi izrazito zmanjša učinek protitumorskega zdravljenja, oz. ga zaradi slabe kondicije bolnika celo onemogoča in je povezana z večjim deležem zapletov po antitumorskem zdravljenju. Zato je zdravljenje kaheksije posebno smiselno pred in v času protitumorskega zdravljenja. Kaheksija povzroča tudi psihosocialni stres bolniku in njegovim svojcem ter je med glavnimi vzroki kronične utrujenosti bolnika z napredovalim rakom.

Patofiziologija kaheksije

Kaheksijo tradicionalno delimo v **primarno** in **sekundarno**.

1. Primarna kaheksija je izguba telesne teže na račun izgube mišic in maščob zaradi vpliva tumorja na organizem in bolnikovega vnetnega odgovora na tumor
2. Sekundarna kaheksija je posledica različnih dejavnikov, ki so pogosto reverzibilni, kot so: nezadosten vnos hrane (podhranjenost), bolečina, zaskrbljenost, težave pri požiranju, zapora v prebavnem traktu, zaprtje, okužbe, antitumorsko zdravljenje...

V večini primerov je v osnovi prisotna primarna kaheksija, ki jo morebitni sekundarni dejavniki še poslabšajo.

Primarna kaheksija se bistveno razlikuje od stradanja zdravega človeka. Pri kaheksiji masa skeletnih mišic neustavljivo upada tudi, če bolnika dobro hranimo in še naprej hujša, medtem, ko se pri stradanju mišična masa dolgo ohranja, ponovno hranjenje pa poveča telesno težo in mišično maso. Po novejših patofizioloških spoznanjih je osnovni vzrok kaheksije v **kroničnem vnetnem odgovoru**, ki je reakcija organizma na razširjenega raka in njegove presnovke. Poveča se aktivnost določenih citokinov (interlevkin -1, interlevkin-6, tumor nekrotizirajoči faktor- TNF- α) in provnetnih eikozanoidnih poti, kar sproži omenjeni vnetni odgovor, ki povzroči proteolizo mišic, lipolizo, zmanjšano sintezo mišičnih proteinov in porast proteinov akutne faze odgovora na stres. Spremembe so tudi v nevroendokrinem sistemu (povečano izločanje kateholaminov, kortizola, inzulina - inzulinska rezistenca, - ravnega hormona) in povečana je aktivnost simpatičnega živčevja. Posledica je povečanje bazalnega metabolizma, kar se zgodi pri 60% bolnikov z rakom. To je velika razlika od stradanja zaradi odtegnitve hrane, kjer se bazalni metabolizem, zaradi varčevanja energije in daljšega ohranjanja funkcionalne telesne mase, celo zmanjša. Opisani vnetni in nevroendokrini odgovor organizma, ki je sicer značilen za vsak akutni stres oz. škodljiv dogodek, se pri raku vzdržuje

kronično. To kronično vnetno stanje (SIRS – **S**ystemic **I**nflammatory **R**esponse **S**yndrom) s kaskado metabolnih in endokrinih motenj pa organizmu škoduje. Razen pri (napredovalem) raku, se to dogaja tudi pri drugih kroničnih vnetnih boleznih. Pri raku pa ima lahko kaheksija še dodatne povzročitelje, saj nekateri tumorji pri človeku izločajo tudi faktorje, ki direktno inducirajo proteolizo mišic in lipolizo. Do sedaj sta iz urina pri človeku ugotovljeni dve snovi, ki katabolno delujeta na organizem. To je proteolizo inducirajoči faktor (PIF), ki pospešuje razgradnjo in zmanjšuje sintezo telesnih beljakovin, ter lipide mobilizirajoči faktor (LMF), ki pospešuje lipolizo. Zlasti pri raku trebušne slinavke ter raku prebavil je kaheksija vsaj deloma posledica delovanja teh dveh faktorjev.

Poleg pojma kaheksije je potrebno poznati še izraz PEM (**P**roteinsko-**E**nergetska **M**alnutricija), ki pogosto ni opazna na prvi pogled. S tem pojmom opredelimo stanje podhranjenosti. Rakavi bolniki so pogosto videti še normalno prehranjeni, vendar pa je delež funkcionalne – to je mišične mase, že znatno nižan, kar prikrije normalna telesna teža zaradi maščobnih zalog in povečana količina telesne vode. To stanje še najlažje opredelimo z laboratorijskimi preiskavami (anemija, znižani albumini, znižan transferin, znižan delež limfocitov). Drugi parametri pa so: še normalen indeks telesne mase (BMI) in povišan indeks prehranbenega rizika (obstajajo vprašalniki), ki nas opozori na možno zmanjšano funkcionalno telesno maso.

Anoreksija

Patofiziologija anoreksije ima pogosto enake vzroke in mehanizme kot kaheksija. Na zmanjšanje apetita vplivajo tako provnetni citokini, protitumorska zdravila, kot tudi sekundarni dejavniki, ki so lahko posledica protitumorskega zdravljenja: slabost, bruhanje, hiter občutek sitosti, zaprtje, sprememba vonja, okusa,...

Cilji in principi prehrane kahektičnega bolnika

Osnovni cilj prehranske obravnave in podpore je **ohranjanje funkcionalne telesne mase, torej mišic**, s tem dosežemo ohranjanje telesne zmogljivosti, boljšo kvaliteto življenja in tudi boljši učinek antitumorskega zdravljenja.

Anoreksijo in kaheksijo po potrebi zdravimo že v času aktivnega zdravljenja tumorja. Bolniku zagotovimo optimalno prehrano in obvladujemo kronično vnetno stanje, ki je pri napredovalem raku patofiziološka osnova anoreksije in kaheksije. Prav tako odstranimo ali simptomatsko zdravimo sekundarne, reverzibilne povzročitelje anoreksije in kaheksije.

Naš prvi cilj je preprečevanje podhranjenosti. Bolniki potrebujejo kvalitetno hrano, ki vsebuje dovolj beljakovin z esencielnimi aminokislinami (saj te niso le gradbeni element, ampak imajo tudi anabolni učinek), hrana mora biti energetsko dovolj bogata z zadostnimi količinami mikroelementov in vitaminov. Obroki morajo biti majhni, lahko prebavljivi in številni, okolje pa primerno (pri-

jetno, čim manj vonjav,...). Ker bolnik z vzpostavljenim mehanizmom kaheksije, kljub dobri osnovni prehrani, še naprej hujša in izgublja mišično maso, potrebuje še specifično prehransko podporo, ki modulira kronično vnetno stanje in preprečuje nadaljnje izgubljanje mišične mase, kot kažejo prve študije iz tega področja. V specifično prehransko podporo uvrščamo:

1. enteralne prehranske dodatke z ω -3 maščobnimi kislinami, zlasti eikozapentanoično kislino (EPA), v odmerku 2g/dan, deluje protivnetno, ker zmanjša nastajanje provnetnih eikozanoidov in prostaglandinov, zavira pa tudi delovanje PIF. Na našem tržišču so na voljo enteralni napitki Prosure, Alitraque in parenteralni Omegaven.
2. določene podobne učinke za ohranjanje telesne mase opazamo tudi pri nesteroidnih antirevmatikih, ACE inhibitorjih, statinih.
3. za ohranjanje mišične mase je zelo pomembna tudi primerna fizična aktivnost.

V pozni fazi bolezni je pri zdravljenju kaheksije večji poudarek na zdravljenje anoreksije, torej na izboljševanje apetita. V ta namen uporabljamo:

1. kortikosteroide, zlasti deksametazon, ki izboljšajo apetit, vendar je učinek začasen (3-6 tednov), sicer pa kortikosteroidi delujejo katabolno in še zmanjšujejo mišično maso, imajo pa tudi mnoge neželjene učinke,
2. progestageni (megestrol acetat) zavirajo nastanek določenih provnetnih citokinov in delujejo tudi na center za hranjenje v hipotalamusu. Progestageni sicer povečujejo metabolno iztirjenost pri kaheksiji. Pri 50% bolnikov izboljšajo apetit in telesno težo, ki pa se poveča na račun povečanja maščob in ne mišic. Nekateri učinki so podobni kortikosteroidnim (katabolni učinek na mišice, supresija nadledvičnih žlez pri dolgotrajnem jemanju). Med neželjenimi učinki je zlasti povečano tveganje za nastanek tromboemboličnih zapletov. Izbira teh sredstev je primerna za bolnike, ki zelo psihično trpijo zaradi pomanjkanja apetita in so v pozni fazi bolezni.
3. Kanabinoidi (dronabinol) vplivajo na apetit, njihova učinkovitost in indikacije pri rakom pa še niso povsem določene.

Sekundarne vzroke anoreksije lajšamo simptomatsko, npr. hiter občutek sitosti (ki je lahko posledica upočasnjene praznjenja želodca zaradi avtonomne disfunkcije) s prokinetiki (metoklopramid, eritromicin).

Zaključek

Rakasta kaheksija je terapevtsko zelo trd oreh, vendar nova spoznanja o mehanizmih rakaste kaheksije nakazujejo možnost, da jo z določenim zdravljenjem (zlasti EPA) v kombinaciji z optimalno prehrano ublažimo in upočasnimo. Ukrepanje pri kaheksiji je še zlasti pomembno takrat, ko bolnik še prejema specifično zdravljenje. S tem, ko dlje ohranjamo mišično maso, ohranjamo funkcionalnost bolnika in zato boljšo kvaliteto življenja. Za obliko prehranske in farmakološke podpore se odločimo glede na stanje bolezni (ali gre za me-

sece ali dneve življenja in kaj je takrat smiselno) ter glede na željo bolnika in njegovih svojcev.

Literatura

1. Ottery FD. Definition of standardised nutritional assessment and interventional pathways in oncology. *Nutrition* 1996; 12: 15-9.
2. Watanabe S, Bruera E. Anorexia and cachexia, asthenia and lethargy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996; 10: 189-206.
3. MacDonald N. Anorexia-cachexia syndrome. In: Plenary lectures for palliative care. 9th Congress of the European Assoc. (EAPC), Achen 2005: 8-14.
4. Wigmore SJ, Fearon KHC, Maingay JP, Ross JA. Down regulation of acute phase response in patients with pancreatic cachexia receiving oral eicosapentaenoic acid is mediated via suppression of interleukin-6. *Clinical Science* 1997; 92: 215-21.
5. Jeevanandam M, Horowitz GD, Lowry SF, Brennan MF. Cancer cachexia and protein metabolism. *Lancet* 1984; 1423-6.
6. Bozzetti F. Wasting syndrom-effect of anticachetic agents. In: Sobotka L, ed. *Basics in clinical nutrition*. Praga: Galen, 2005: 403-5.
7. Souba WW. Nutritional support. *N Engl J Med* 1997; 336: 41-8.
8. Kondrup J, Allison SP, Elia M et al. ESPEN Guidelines for nutritional screening 2002. *Clin Nutr* 2003; 22: 415-21.