



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



II. interní klinika 3. LF UK a FNKV

Hana Petrovová

Nutriční podpora onkologicky nemocných

Nutritional support for cancer patients

Diplomová práce

Praha, listopad 2008

Autor práce: **Hana Petrovová**

Studijní program: Všeobecné lékařství s preventivním zaměřením

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Pavel Těšínský**

Pracoviště vedoucího práce: II. interní klinika 3. LF UK a FNKV

Datum a rok obhajoby: 11. listopad 2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 3. listopadu 2008

Hana Petrovová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala svému školiteli doc. MUDr. Pavlu Těšínskému za odborné vedení při zpracovávání této diplomové práce a za zapůjčení některých použitých studijních materiálů.

Velký dík si zaslouží i můj manžel za obrovskou trpělivost a za psychickou a technickou podporu, kterou mi během celého psaní poskytoval.

Obsah

SEZNAM POUŽITÝCH ZKRATEK	6
ÚVOD	8
METODIKA PRÁCE	9
MALNUTRICE A NÁDOROVÁ KACHEXIE	10
VÝVOJ MALNUTRICE U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH.....	10
Energetická rovnováha u maligních onemocnění.....	10
Anorexie	11
Změny v metabolismu živin.....	12
SLEDOVÁNÍ NUTRIČNÍHO STAVU	15
NUTRIČNÍ ANAMNÉZA	15
ANTROPOMETRIE.....	15
BIOCHEMICKÉ MARKERY.....	16
Parametry proteosyntézy.....	17
Albumin	17
Prealbumin	17
Transferin	17
Retinol vážící protein	18
Parametry tukového metabolismu.....	18
Odpady dusíku do moči	18
Výpočet dusíkové bilance	18
Odpady kreatininu do moči	19
Další parametry.....	19
PROGNOSTICKÉ NUTRIČNÍ INDEXY	19
NRI (Nutritional Risk Index)	20
PINI (Prognostic Inflammatory and Nutritional Index).....	20
PNI (Prognostic Nutritional Index, Mullenův)	20
MNI (Maastricht Nutrition Index)	21
VÝŽIVA ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH	24
JEDNODUCHÁ OPATŘENÍ.....	24
ENTERÁLNÍ VÝŽIVA.....	26
Indikace enterální výživy	26
Sipping	26
Výživa sondou	27
PEG – Perkutánní endoskopická gastrostomie.....	27
Indikace PEG	27
Komplikace enterální výživy	28
PARENTERÁLNÍ VÝŽIVA.....	28
Indikace parenterální výživy.....	29
Komplikace parenterální výživy	30
Domácí parenterální výživa	30
FARMAKOTERAPIE NÁDOROVÉ KACHEXIE	31
SHRNUTÍ	33
SUMMARY	34
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY	35

Seznam použitých zkratk

$\alpha 1$ -GLP	$\alpha 1$ -glykoprotein
ACTH	adrenokortikotropní hormon
AEE	activity energy expenditure, aktivní energetický výdej
ALB	albumin
BMI	Body Mass Index
CACS	cancer anorexia–cachexia syndrome, syndrom nádorové anorexie–kachexie
CRP	C reaktivní protein
DH	delayed hypersensitivity, opožděná hypersenzitivita
EPA	eicosapentaenoic acid, kyselina eicosapentaenová
GH	growth hormone, růstový hormon
IBW	ideal body weight, ideální tělesná hmotnost
IGF-1	insulin-like growth factor
IL-1 β	interleukin 1 β
INF- γ	interferon γ
IL-1	interleukin 1
IL-6	interleukin 6
LMF	lipidy mobilizující faktor
LPL	lipoproteinová lipáza
LYMF	počet lymfocytů v krvi
MC4-R	melanokortinový receptor 4
MNI	Maastrich nutrition index
MSH	melanocyty stimulující hormon
NPY	neuropeptid Y
NRI	nutritional risk index, rizikový nutriční index
NS	nutriční stav
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drugs, nesteroidní antirevmatika
PEG	perkutání endoskopická gastrostomie
PIF	proteolýzu indukující faktor

PINI	prognostic inflammatory and nutritional index, zánětlivý a nutriční prognostický index
PNI	prognostic nutritional index, prognostický nutriční index
PRE	prealbumin
R	riziko vyplývající ze základní choroby a léčby
REE	resting energy expenditure, klidový energetický výdej
TEF	termic effect of food, postprandiální termogeneze
TNF- α	tumornekrotizující faktor α
TRF	koncentrace transferinu v séru
TSF	thickness skin fold, tloušťka kožní řasy

Úvod

Dle zprávy Ústavu zdravotnických informací a statistiky vydané v roce 2007, která zpracovává výsledky z roku 2005, má výskyt zhoubných novotvarů v České republice v dlouhodobém pohledu vzrůstající incidenci. Mezi nejčastější zhoubné nádory patří bazaliomy, které se ale pro svou specifiku většinou z dalších klasifikací vyčleňují. Ze závažnějších diagnóz patří mezi nejčetnější malignity novotvary kolorekta, průdušnice a plic a u žen prsu a u mužů prostaty. V roce 2005 bylo v České republice hlášeno přes sedmdesát tisíc zhoubných novotvarů a novotvarů in situ (1).

Pokles tělesné hmotnosti může být jak první známkou maligního onemocnění, tak se může objevit i později v průběhu. Frekvence váhového úbytku a malnutrice se vyskytuje u 31 – 78 % onkologicky nemocných v závislosti na místě, typu a pokročilosti onemocnění. Nejčastěji se objevuje u nádorů gastrointestinálního traktu a plic (2). U části pacientů se jako následek nádorového onemocnění vyvine kachexie.

Příčin poklesu hmotnosti u onkologických nemocných je celá řada a v současné době je jasné, že zdaleka ještě neznáme všechny. Obecně lze příčiny rozdělit do tří velkých skupin: poruchy způsobené fyziologickými abnormalitami, interakcí tumor – hostitel (změny v metabolismu, anorexie) a konečně i důsledky protinádorové léčby (jak chemo –, radio –, tak i chirurgické terapie) (2).

Ukazuje se, že malnutrice je spojená se sníženou odpovědí na léčbu, horším přežíváním a sníženou kvalitou života (2).

Cílem této diplomové práce je shrnout poznatky o problematice malnutrice u onkologických pacientů spolu s možným řešením tohoto široce rozšířeného problému, který je, bohužel, ne vždy včas a odpovídajícím způsobem řešen (3).

Metodika práce

Tato práce byla napsána jako rešerše z odborných článků a monografií z let 1997 až 2008 věnujících se problematice kachexie, nádorové malnutrice a výživě během onkologické léčby. K vyhledávání materiálů byl použit internetový vyhledávač Google a webové stránky jednotlivých časopisů. Všechny prameny informací jsou uvedeny v Seznamu použité literatury.

Malnutrice a nádorová kachexie

Malnutrice znamená podvýživu, zejm. ve smyslu špatného složení potravy (nedostatek bílkovin, vitaminů apod.) (4). Je přítomna u mnoha onemocnění a ani malignity netvoří výjimku, právě naopak – vyskytuje se u nich v nezanedbatelné míře – v literatuře se uvádí, že postihne 31 – 78% nemocných (2). O malnutrici je už dlouho známé, že je spojená s nepříznivějšími výsledky léčby u onkologicky nemocných, zhoršeným přežíváním a sníženou kvalitou života (2).

Nádorová kachexie zahrnuje ztrátu svalové a tukové tkáně a je nejběžnější paraneoplastický syndrom, často nazývaný syndrom nádorové anorexie–kachexie (CACS). Ostatními důležitými znaky CACS jsou anorexie, předčasná sytost, slabost a vyčerpání (5), někteří autoři k nim zařazují i anemii a imunosupresi (6). Tento syndrom ale není úplně jasně definovaný, stejně jako jeho mechanismy. Rozvoj kachexie reflektuje jak snížený příjem potravy, kde hlavním faktorem bývá nejčastěji anorexie, tak katabolický metabolismus indukovaný abnormální reakcí hostitele na přítomnost nádoru a/nebo tumorovými faktory (7). Kachexie se vyskytuje u přibližně poloviny onkologicky nemocných (8, 9), před smrtí až u téměř 80% a u více jak 20% nemocných je hlavní příčinou smrti (5). Není ale spojená výhradně jen s malignitami, některé její prvky se vyskytují i u široké škály chronických onemocnění a u stárnoucích (10).

Vývoj malnutrice u onkologicky nemocných

V následujících oddílech jsou popsány možné mechanismy vzniku malnutrice.

Energetická rovnováha u maligních onemocněních

Stabilní hmotnost, či přesněji stabilní tělesná kompozice, indikuje energetickou rovnováhu, tzn. energetický příjem se rovná energetickému výdeji. Energetický příjem je obvykle charakterizován kompozicí makronutrientů,

energetický výdej se obvykle rozděluje do komponent klidový energetický výdej (REE), postprandiální energetický výdej (TEF) a aktivní energetický výdej (AEE). Negativní energetická bilance vedoucí k progresivnímu snižování hmotnosti může být připisována změnám v energetickém příjmu, komponentách energetického výdeje anebo obojímu. Anorexie jako původce sníženého energetického příjmu je velmi běžná ve stádiu progresivní malignity. Zvýšení REE se nalézá velmi často, bylo ale zaznamenáno velké rozmezí REE od hypo – k hypermetabolismu u onkologicky nemocných s malnutricí. Po dlouhou dobu prolongovaný hypermetabolismus může silně podporovat negativní energetickou bilanci. Hypermetabolismus a snížený energetický příjem způsobený anorexií mohou způsobit bludný kruh v rozvoji nádorové kachexie, a dále také metabolické změny hostitele mohou podpořit progresivní chátrání organismu. Tyto metabolické změny se ale liší od těch, které nastávají při prostém hladovění, kde jako zdroj energie slouží zásoby tuku. Při nádorové kachexii je naopak nejvíce spotřebovávána svalová tkáň (7).

Anorexie

Anorexie znamená nechutenství. Je to příznak, který může mít řadu příčin, vč. vlivu některých léků. Běžně vzniká i u horečnatých infekcí, ale může být též příznakem vážnějšího onemocnění (4).

Jednou z příčin anorexie by mohla být porušená regulace leptinu. Leptin je hormon produkováný tukovou tkání a ukazuje se, že má úlohu v regulaci tělesné hmotnosti. Tento hormon hraje důležitou roli při spouštění adaptivní odpovědi na hladovění tak, že s úbytkem tukové tkáně se jeho hodnoty proporcionálně snižují. Anorexie u onkologických pacientů by mohla být způsobena cirkulujícími faktory syntetizovanými tumorem či faktory, které jsou produkovány hostitelem jako odpověď na přítomnost tumoru. Jako mediátory kachektického procesu jsou navrhovány mnohé cytokiny, např. TNF- α , IL-1, IL-6 a INF- γ . Tyto cytokiny mohou způsobovat dlouhodobou inhibici příjmu potravy stimulací a uvolňování leptinu a /nebo imitací jeho hypothalamického efektu, takže nakonec dochází i při

poklesu hmotnosti k snížení příjmu potravy. V tomto se znatelně liší pokles hmotnosti u onkologických pacientů od prostého hladovění (5).

Porucha regulace neuropeptidu Y je další možný mechanismus. NPY je nejlivnější peptid stimulující příjem potravy a to jak samotný, tak přes stimulaci uvolňování ostatních orexigenních peptidů. Poškození NPY systému se u anorexie děje vlivem IL-1 β a jiných cytokinů.

Napomáhajícím faktorem pro anorexii a kachexii by také mohla být aberantní melanokortinová signalizace. Melanokortiny jsou rodina regulačních peptidů, která zahrnuje hormony ACTH a MSH. Tato skupina peptidů a jejich receptorů pomáhá regulovat apetit a tělesnou teplotu a je také důležitá pro paměť, chování a imunitu (5). Bylo prokázáno, že stimulací hypothalamického melanokortinového receptoru 4 (MC4-R) způsobilo při pokusu na zvířeti relativní anorexii a naopak, jeho centrální blokádu byla zmírněna tumorem indukovaná kachexie (11).

Změny v metabolismu živin

U onkologicky nemocných byla prokázána změna jak v metabolismu sacharidů, tak tuků i proteinů. Mnoho solidních nádorů produkuje velká množství laktátu, který je konvertován v játrech zpět na glukózu v procesu zvaném Coriho cyklus. Glukoneogeneze z laktátu je, co se týče energetické efektivity, pro hostitele značně nevýhodná. Tento cyklus by mohl být, aspoň z části, zodpovědný za zvýšení energetického výdeje. U metabolismu tuků jsou popisovány abnormality jako zvýšená mobilizace tuků, kterou snad způsobuje lipidy mobilizující faktor (LMF) produkováný tumory, snížená lipogeneze a cytokiny inhibovaná aktivita lipoproteinové lipázy (LPL). Během hladovění je utilizace glukózy mozky nahrazena ketolátkami původem z tukové tkáně a to vede ke snížení glukogeneze z aminokyselin v játrech a šetření svalové hmoty. Toto ale neplatí u pacientů s kachexií, kde aminokyseliny nejsou šetřeny a dochází k depleci netukové tkáně. Ve svalech dochází jak ke zvýšené degradaci proteinů, tak snížené proteosyntéze, ačkoliv celotělový proteinový obrat je u kachektických pacientů signifikantně zvýšen. Je to dáno upřednostněním syntézy reaktantů

akutní fáze v játrech (5). U kachektických pacientů se také prokázal proteolýzu indukující faktor (PIF) (12) produkovaný tumorem, který je schopný indukovat proteinovou degradaci, stejně jako inhibovat proteinovou syntézu ve svalu. Cytokiny nemohou indukovat proteinový metabolismus přímo, ale mohou postihnout svalové reparační procesy (5).

Dále se na vzniku malnutrice mohou podílet abnormality trávicího traktu způsobené nemocí, bolest, deprese a velmi významně také vedlejší účinky léčby, viz. tabulka 1.

Tabulka 1: Léčebné zásahy, které mohou přispět k nedostatečné výživě

1) Chirurgické výkony	
orofarynx	ztráta schopnosti polykat
jícen	porušené polykání, stáza žaludku
žaludek	dumping syndrom, porušená resorpce vitamínu B12, železa
pankreas	exokrinní či endokrinní porucha sekrece, porušené vstřebávání tuků a v tukách rozpustných vitaminů
tenké střevo	malabsorbce závislá na rozsahu a lokalizaci resekce, zhoršená resorpce tuků a liposolubilních vitaminů a vitamínu B12, vápníku, zinku a hořčíku, případně intolerance laktózy
tlusté střevo	ztráta vody a elektrolytů

2) Ozařování	
CNS	ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení
ústa a hltan	suchost v ústech, snížené vnímání chuti, mukositis, ulcerace
jícen a plíce	zánět jícnu s ulceracemi a strikturami, dysfagie
tenké střevo	ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, průjemy, malabsorbce, vředy, chronická enteritis, píštěle, obstrukce, těžké poruchy funkce střeva
3) Chemoterapie	
prakticky všechna cytostatika	ztráta chuti k jídlu, nauzea, zvracení, průjemy, odpor k jídlu, mukositis, plísňová onemocnění, hepatotoxicita
vinkristin, vinblastin	zácpa, paralytický ileus

Sledování nutričního stavu

V následující kapitole jsou popsány možnosti, jak sledovat nutriční stav u onkologicky nemocných pacientů. Všechny vzorce a číselné hodnoty byly převzaty z (3).

Nutriční anamnéza

Nejnápadnějším anamnestickým údajem je úbytek tělesné hmotnosti. Na základě nutriční anamnézy se dá získat přehled o frekvenci příjmu potravy za den i zda se toto množství změnilo ve srovnání s dřívějším příjmem. Tato hodnota se pak vyjadřuje nejčastěji ve formě zlomku původně přijímaného množství potravy. Další cenné informace prozradí pozorná aspekce.

Antropometrie

Antropometrické metody jsou založené na měření lidského těla. K základním i snadno měřitelným veličinám se řadí tělesná hmotnost a výška. U tělesné výšky je důležité, aby byla měřena ve stoji spatném, s rovným a přímým držením hlavy a ve střední respirační poloze.

Hmotnost na m² plochy se často vyjadřuje pomocí body mass indexu – BMI. V klinické praxi je BMI velmi rozšířený mimo jiné proto, že většinou vykazuje velmi těsnou korelaci s obsahem lipidů v lidském organismu. U pacientů s kachexií se ale mění zastoupení tělesné vody, a proto u této skupiny nemusí být hodnocení BMI zcela přesné (7). Hodnocení pro běžnou populaci viz. tabulka 2. Výpočet BMI se provádí podle následujícího vzorce:

$$\text{BMI} = \frac{\text{hmotnost}[\text{kg}]}{(\text{výška} [\text{m}])^2}$$

Tabulka 2: Hodnocení BMI

	ženy	muži
podváha	<19	<20
norma	19 – 24	20 – 25
nadváha	25 – 29	26 – 30
obezita	30 – 40	31 – 40
těžká obezita	>41	

Měření kožní řasy – tato metoda se používá pro posouzení stavu zásob tukové tkáně, neboť až 50% celkových zásob tuku se nachází v subkutánní tkáni. Nejčastěji měřenou kožní řasou je řasa nad tricepsem. Ke stanovení tloušťky se užívají různé typy kaliperů, přičemž nejdůležitější je zajištění konstantního stisku měřících branží při vlastním měření tloušťky kožní řasy.

Tabulka 3: Referenční hodnoty kožní řasy nad tricepsem v mm

	norma	deficit lehký až středně těžký	deficit závažný
ženy	>16,5	10 – 15	<10
muži	>12,5	7,5 – 11	<7,5

Mezi další pravidla patří: měřit na nedominantní končetině vsedě či vstoje, volně svěšená končetina, stisk kožní řasy trvá 3 – 5 s, jako výsledek se používá průměrná hodnota ze tří měření viz. tabulka 3. Mezi nevýhody měření kožní řasy patří snížená výpovědní hodnota u obézních a podvyživených pacientů a nemožnost postihnout akutní změny.

Biochemické markery

K představě o nutričním stavu nemocného napomáhá i znalost biochemických markerů, které jsou navíc cenné např. i při rozhodování o dávkování léků. Vždy je ale nutné posuzovat tyto výsledky společně s klinickým stavem.

Parametry proteosyntézy

Mezi ukazatele proteosyntézy řadíme albumin, prealbumin, transferin a retinol vázící protein.

Albumin

Jedná se o bílkovinu tvořenou jaterními buňkami. Za fyziologických stavů tvoří podíl albuminu 55 – 65% bílkovin krevní plazmy. Albumin udržuje nejen příslušný onkotický tlak v plazmě, ale je významný i po stránce transportní funkce. Snížením koncentrace albuminu dochází jak k významnému snížení onkotického tlaku v extracelulárním prostoru, tak k snížení podílu vázaných farmak. Protein má poločas rozpadu 20 dnů, což patří mezi nevýhody, pokud chceme zjistit náhlou změnu nutričního stavu pacienta. Fyziologická koncentrace v séru je 35 – 50 g/l, pokles na 28 – 35 g/l svědčí o mírném deficitu a hodnoty pod 28 g/l představují závažný deficit.

Prealbumin

Prealbumin je podobně jako albumin syntetizován jaterními buňkami. Funkčně jde o transportní protein mající poločas rozpadu 2 dny. Fyziologická koncentrace v séru je 0,1 – 0,4 g/l, hodnoty menší jak 0,1 g/l svědčí pro závažný deficit. Prealbumin je poměrně senzitivní faktor, který dobře koreluje s celkovým nutričním stavem. Je třeba ale nezapomenout, že hodnoty prealbuminu snižují např. i chronická zánětlivá onemocnění, či deficit zinku.

Transferin

Bílkovina ze skupiny β 1 – globulinů, syntetizovaná také v játrech, ale navíc i v malém množství v retikuloendotelových a pohlavních buňkách. Jeho hlavní funkcí je transport železa a dalších mikronutrientů – zinku, mědi a vápníku. Poločas rozpadu této bílkoviny je 8 dnů, fyziologické jsou jeho koncentrace

v rozmezí 2 – 4 g/l, hodnoty 1,5 – 2 g/l svědčí pro deficit a ještě nižší než 1,5 g/l pro výrazný deficit. Mezi nevýhody transferinu jako markeru malnutrice patří jeho závislost na metabolismu železa, je proto nutné stanovovat ho i s feritinem a vazebnou kapacitou železa.

Retinol vážící protein

Je opět protein syntetizovaný v jaterních buňkách. Snížené koncentrace se nacházejí u zánětlivých stavů, proteino – energetické malnutrice, deficitu vitamínu A a zinku, u glomerulopatií, hyperparathyreoismu, hyperthyreosy a postoperačně. Koncentrace se zvyšuje při renální insuficienci a při suplementaci vitamínem A a zinkem. Poločas rozpadu této bílkoviny je 12 hodin, fyziologické koncentrace v séru jsou v rozmezí 0,03 – 0,06 g/l, koncentrace pod 0,012 g/l jsou známkou výrazného deficitu.

Parametry tukového metabolismu

U dlouhotrvající malnutrice, narozdíl od krátkodobé, se objevuje pokles sérových koncentrací cholesterolu. Snížený cholesterol se ukazuje být indikátorem zvýšeného rizika úmrtí (13).

Odpady dusíku do moči

Vyloučený dusík do moči za časovou jednotku vypovídá s vysokou měrou přesností o katabolismu proteinů. Odpady dusíku se stanovují nepřímou přes močovinu, která tvoří až 90% vyloučeného dusíku.

Výpočet dusíkové bilance

$$\text{Dusíková bilance} = \text{celkový příjem} - \text{celkový výdej}$$

kde celkový výdej je odvozen z odpadu dusíku za 24 hodin + 4g (ztráty dusíku, jež nejsou vázány na ztráty močovinou).

Pozitivní dusíková bilance svědčí o odpovídající výživě a naopak, negativní o nedostatečném příjmu proteinů.

Odpady kreatininu do moči

Odpady kreatininu do moči mohou sloužit jako marker nutričního stavu. Denně se tvoří okolo 1.7 % z celkového množství svalového kreatininu. Při vyrovnané energetické bilanci se také toto množství denně vyloučí do moči. Na základě pohlaví a znalosti ideální hmotnosti lze orientačně vypočítat fyziologickou hodnotu vylučování kreatininu mmol/kg/den dle vzorce:

$$\text{muži: } \frac{28,2 - (0,172 \times r)}{113} \qquad \text{ženy: } \frac{21,9 - (0,115 \times r)}{113}$$

kde r = věk (roky)

Za fyziologické se považují hodnoty kreatininu u mužů 0,21mmol/kg/den a u žen 0,16 mmol/kg/den.

Další parametry

Dalším markerem malnutrice může být snížený absolutní počet lymfocytů, které, jak se ukazuje, korelují s nutričním stavem (13).

Prognostické nutriční indexy

Cílem prognostických nutričních indexů je vytipovat rizikové pacienty, ale rozhodně nemohou nahradit rozhodování lékaře.

NRI (Nutritional Risk Index)

$NRI = 15,19 \times \text{sérová koncentrace albuminu (g/dl)} + 0,417 \times (\text{aktuální hmotnost} \times 100 / \text{hmotnost před 6 měsíci})$

Hodnocení: $NRI > 100$	normální
$NRI \quad 97,5 - 99,9$	lehká malnutrice
$NRI \quad 83,5 - 97,5$	středně těžká malnutrice
$NRI < 83,5$	těžká malnutrice

PINI (Prognostic Inflammatory and Nutritional Index)

$$PINI = \frac{CRP * \alpha 1GLP}{PRE * ALB}$$

kde: CRP = C reaktivní protein (mg/l)

$\alpha 1 \text{ GLP} = \alpha 1 - \text{glykoprotein (mg/l)}$

PRE = prealbumin (mg/l)

ALB = albumin (g/l)

Hodnocení: $PINI < 1$ dobrá prognosa

$PINI > 1$ zvýšené riziko komplikací

PNI (Prognostic Nutritional Index, Mullenův)

Jedná se o pomocný ukazatel pro posouzení rizika vyplývajícího z možného nutričního deficitu.

$PNI = 158 - 1,6 \times ALB - 0,78 \times TSF - 0,02 \times TRF - 5,8 \times DH$, kde:

ALB = koncentrace albuminu v g/l

TSF = kožní řasa nad m. triceps brachii v mm

TRF = koncentrace transferinu v séru v g/l

DH = delayed hypersensitivity, tj. reakce na kožní test, vyjádřená v arbitrárních jednotkách, kde 0 znamená nepřítomnou reakci, 1 sníženou reakci a 2 fyziologickou reakci

MNI (Maastricht Nutrition Index)

$$\text{MNI} = 20,68 - (0,24 * \text{ALB}) - (19,21 * \text{PRE}) - (1,86 * \text{LYMF}) - (0,04 * \text{IBW})$$

kde:

LYMF = počet lymfocytů v séru ($10^9/l$)

IBW = ideal body weight – ideální tělesná hmotnost v kg

Hodnocení:

MNI < 0 malnutrice nepřítomná

MNI > 0 malnutrice přítomná

NRS 2002 (Nutriční rizikový screening)

1.5. 2008 vstoupil v platnost manuál pro nutriční onkologický screening v onkologických ambulancích vypracovaný Českou onkologickou společností ČLS JEP. Tento manuál se skládá ze dvou částí:

1. první je zjištění nutričního stavu (NS), které hodnotí aktuální ztráty hmotnosti za poslední 3 měsíce, příjem stravy a BMI
2. druhá je riziko (R) vyplývající ze základní choroby.

V tabulkách 4 a 5 jsou bodově ohodnocené sledované parametry.

Tabulka 4: Nutriční stav

Body	NS
0	– bez známek podvýživy
1	– pokles hmotnosti o 5 – 10% za 1 – 3 měsíce – příjem stravy 60 – 80% – BMI – jakýkoliv
2	– pokles hmotnosti o 10 – 15% za 3 měsíce – příjem stravy 30 – 59% – BMI 18,5 – 20,5 u lidí nad 65 let: 20 – 22
3	– pokles hmotnosti o více než 15% za 3 měsíce – příjem stravy méně než 30% – BMI méně než 18,5, u lidí nad 65 let méně než 20

Tabulka 5: Riziko vyplývající ze základní choroby a léčby

Body	R
0	– nádor v remisi
1	– aktivní nádorové onemocnění mimo horní GIT – protinádorová terapie bez většího rizika komplikací – běžná operace – běžná chemoterapie
2	– nádor horní části GITu, včetně žaludku a slinivky břišní – protinádorová léčba s vysokým rizikem komplikací – konkomitantní chemo/radioterapie – velký operační výkon – horní břišní chirurgie – autologní transplantace krvetvorných buněk – závažná komplikace (závažná pneumonie atd.) – pokračující nebo relabující nádorové onemocnění
3	– multimodální léčba (operace/chemo/radioerapie) – závažná komplikace s nutností intenzivní péče – alogenní transplantace krvetvorných buněk

Nutriční stav, tak riziko je hodnoceno škálou 0 – 3 body, celkově tedy 0 – 6 bodů. Na základě součtu bodů obou hodnocení se určí riziko možného vzniku malnutrice. Pro bodové hodnocení NS je rozhodující nejvíce narušený parametr. Při velkém rozdílu v jednotlivých parametrech se přihlíží k následujícím faktorům:

- pro pokles hmotnosti je rozhodující, zda pokles pokračuje a je provázen současně celkovou slabostí a únavou
- pokles příjmu potravy je významný, pokud trvá nejméně týden a nelze počítat s rychlou úpravou hmotnosti
- pokles BMI může být falešně negativní při výskytu retence tekutin. U velmi mladých jedinců, pokud nejsou přítomny další potíže, nemusí být pokles BMI závažný.

Hodnocení:

- 0 – 2 body bez rizika, nebo nízké riziko podvýživy
- 3 – 6 bodů významné riziko podvýživy, potřeba stanovení nutričního plánu
- 4 – 6 bodů vysoké riziko podvýživy, kdy onkologická léčba je možná pouze s nutriční podporou, minimem je doporučení výživné stravy s pečlivým

sledováním váhy, v mnoha případech je nutná dlouhotrvající nutriční podpora a podle stavu a možností odeslání do nutriční ambulance (3).

Výživa onkologicky nemocných

Při plánování nutriční intervence u nemocných s malignitou je třeba vzít v potaz mnoho informací o pacientovi, jako např. fyziologické abnormality spojené s tumorem, zda má funkční gastrointestinální trakt, jakou podstupuje protinádorovou terapii, zda se vyskytují vedlejší účinky léčby (jako mukositis, nauzea, zvracení nebo průjem), současný stav, hostitelskou odpověď na nádor (jako anorexie, změněný metabolismus), jestli pacient trpí bolestí, nebo má deprese. Posouzeny musí být také prognóza a finanční efektivita (2).

Nemocní bez většího váhového úbytku potřebují asi 30 – 35 kcal/kg/den, podvyživení asi 35 – 45 kcal/kg/den. Onkologickým pacientům je doporučována vyšší dávka bílkovin, asi 1,2 – 1,5 g/kg/den. Netýká se to samozřejmě těch, kteří mají omezený příjem bílkovin, např. pro renální selhání. Z neproteinových kalorií je doporučováno přibližně 70% ve formě glukózy a 30% jako tuk (14).

Jednoduchá opatření

Metodou první volby je úprava perorálně podávané diety tak, aby pacient co nejlépe snášel vedlejší účinky léčby i projevy nemoci samotné. V tabulce 6 jsou uvedeny nejčastější problémy a také doporučení k jejich odstranění či zmírnění (14).

Tabulka 6: Doporučení při problémech s příjmem potravy u onkologicky nemocných (13)

Problém	Doporučení
Pocit na zvracení a zvracení	podávat často a malé dávky jídla, raději chladného, jen mírně kořeněného, vhodné je zmrazené ovoce, jíst a pít pomalu, potravu zapíjet až asi půl hodiny po jídle, nejíst v přetopené místnosti, odpočívat po jídle, vyvarovat se velmi sladkých, kořeněných a tučných jídel, neležet při jídle

Ztráta chuti k jídlu	podávat chutnou, lákavě upravenou, barevně i konzistenčně pestrou stravu často a v malých porcích, dobře se většinou snáší acidofilní mléko, podmáslí, jogurt, tvaroh a jemné libové maso, používat zelenou nať jako koření
Mukositis	doporučována jsou chlazená a měkká jídla jako zmrzlina a pudinky a příjem tekutin slámkou, při snášenlivosti se může vyzkoušet smetana, nevhodný je kofein, alkohol, kořeněné pokrmy, horká a suchá jídla
Xerostomie	pokrmy s vysokým obsahem vody, povzbuzování k pití, přidávat Nutrilis v prášku do jídla
Snížené vnímání chuti	pokud není porušená sliznice výraznější kořenění nebo aroma
Změněné vnímání chuti	podávat jídla dle vlastní tolerance, problematická bývá káva, čokoláda a tmavá masa
Průjem	doporučována bývá strava chudá na mléko, vlákninu a tuky, vhodné je bílé pečivo, rýže, nudle, banány, kompoty bez slupek, tvaroh, drůbeží maso, problematické bývá mléko, syrové ovoce, nadýmavá zelenina, celozrnné výrobky, tučná, pečená jídla a šumivé nápoje
Zácpa	vhodný je dostatek tekutin, vlákniny – celozrnné pečivo, syrová zelenina a ovoce, sušené švestky, pohyb, pokud je možný

Enterální výživa

Pokud se nepodaří zlepšit nutriční stav úpravou diety je další volbou některá forma enterální výživy. Podmínkou je zachování funkce trávicího traktu z hlediska trávení i resorpce živin. Předností enterální výživy je fyziologický přívod živin přes střevo a játra, zachovaná výživa střeva, méně komplikací, nižší náklady, menší nároky na ošetrovatelský personál a možnost domácí aplikace. Kromě zajištění výživy má ochranný vliv na střevní sliznici, příznivě ovlivňuje imunitní systém a může mít i léčebný vliv při volbě přípravků obohacených např. o glutamin, ω -3-mastné kyseliny, arginin či triacylglyceroly s mastnými kyselinami se středně dlouhým řetězcem. Enterální výživa není vhodná pro řešení závažných metabolických poruch, nelze ji použít při nefunkčním trávicím ústrojí.

Indikace enterální výživy

Enterální výživa se u onkologicky nemocných zahajuje za následujících podmínek (15):

- pokles tělesné hmotnosti o více než 10% za poslední 3 měsíce nebo o více než 5% za týden, anebo více než 0,5 kg na 1 Gy radioterapie
- koncentrace albuminu menší než 35 g/l
- koncentrace transferinu menší než 2g/l
- koncentrace prealbuminu menší než 0,2 g/l

Sipping

Sipping znamená popíjení polymerních přípravků různých farmaceutických firem, které většinou obsahují kompletní formule živin. Jednotlivé se od sebe liší energetickou hodnotou, obsahem a zdrojem bílkovin nebo přítomností vlákniny. Přípravky se vyrábějí v různých chuťových variantách nebo bez příchutě. Doporučuje se je popíjet po malých porcích mezi jídly nad rámec normální stravy. většina nemocných netoleruje po delší dobu více jak 500 ml za den.

Výživa sondou

Pokud se nedaří udržet nutriční stav, je indikována výživa sondou. Zavádí se tehdy, pokud se nepředpokládá delší doba podávání (do 6 týdnů). Nazogastrickou sondu lze zavést pacientovi přímo na lůžku. Je možné podávat výživu bolusově. Nazojejunální sonda má lepší fixaci a snižuje riziko aspirace. Výživa se podává kontinuálně a musí být sterilní, protože odpadá kyselé působení žaludečního obsahu (14).

PEG – Perkutánní endoskopická gastrostomie

PEG je metodou volby u pacientů s předpokladem dlouhodobé (déle jak 6 týdnů) enterální výživy.

Indikace PEG

U následujících stavů se indikuje zavedení PEG:

- nádory znemožňující či komplikující příjem potravy
- nádory způsobující obstrukční ileus
- nádory způsobující neurologickou poruchu polykání
- nádorová anorexie
- komplikace léčby maligních nádorů
- nenutriční indikace (15)

Nutností při provedení PEG jsou normální koagulační parametry, možnosti zavedení gastroskopu a provedení diafanoskopie, kontraindikací výkonu je ascites, varixy žaludku, nádory žaludku, akutní pankreatitis, peritonitis nebo ileus.

Do žaludku se výživa podává i bolusově. Cestou PEG je možné zavedení jejunální sondy, která se využívá u pacientů s velkým rizikem aspirace, podávání je v tomto případě kontinuální po dobu 16 – 24 hodin.

Komplikace enterální výživy

Ke komplikacím při zavádění enterální sondy patří iritace nazofaryngeální oblasti, nesnášenlivost sondy jako cizího tělesa, zauzlení nebo zkroucení u tenkých sond, chybné zavedení do plic. Vzácně se může objevit perforace, která bývá následkem násilné snahy umístit enterální sondu vyztuženou vodicím drátem nebo při pokusu o zprůchodnění ucpané či stočené sondy. Endoskopicky prováděné gastrostomie mají malé množství komplikací, ale přesto se u nich může vyskytnout peritonitida, píštěl, dislokace sondy, obstrukce při dislokaci nebo aspirace při zavedení sondy jen do žaludku. Při chirurgickém provedení patří ke komplikacím peritonitida, aspirace, infekce rány, prosakování kolem katetru, dislokace sondy a obstrukce. Mezi nejčastější komplikace patří neúmyslné nebo úmyslné vytažení sondy a ucpání sondy. Ke klinickým komplikacím patří nejčastěji průjem. Při hodnocení je třeba vzít v úvahu konzistenci, frekvenci i objem defekace. Může se na něm podílet například nevhodná rychlost a složení enterální výživy, předchozí malnutrice s deficitem makronutrientů i mikronutrientů, interkurentní gastrointestinální choroby, střevní dysmikrobie, v neposlední řadě také medikace. Nejzávažnější komplikací sondové výživy bývá aspirace. Jejím důsledkem bývá dráždění ke kašli, dušení, infekce, respirační selhání, asfyxie. Závažnost závisí na pH, chemickém složení a mikrobiálním obsahu aspirované výživy, ale je ovlivněna i druhem onemocnění a stavem nemocného. Riziko zvyšuje horizontální poloha pacienta, podávání spasmolytik i opožděné vyprazdňování žaludku. Nejdůležitější prevencí je kontrola umístění sondy a sledování tekutiny, která zůstává v žaludku. Dalšími komplikacemi mohou být nedostatečný energetický příjem nebo naopak hyperalimentace, realimentační syndrom, syndrom enterální výživy, hypokalémie, hyponatrémie nebo hyperglykémie.

Parenterální výživa

Parenterální výživa je metoda, kterou je možno živit nemocné přísunem potřebných substrátů do centrálního nebo periferního řečiště (15), podává se u

těch pacientů, u nichž je naděje na přechodné zlepšení stavu. Vždy, když je to možné, tak se současně přivádí i minimální množství živin enterální cestou. Tento způsob výživy je většinou kontinuální. Při zahájení podávání se začíná s menšími dávkami, než je stanovená kalorická potřeba. Je výhodné používat plastické vaky s obsahem všech živin „all in one“, které jsou vyráběné buď průmyslově, nebo podle potřeby pacienta v nemocniční lékárně (14).

Parenterální výživu je možno podávat z více možných vstupů

Periferní vstup pomocí intravenózní kanyly je výhodný kvůli menšímu riziku komplikací, zejména septických, ve srovnání s přístupem do centrální žíly. Je ale limitován osmolalitou, která nesmí přesáhnout 1200 mosm/kg vody, neboť s vyšší hodnotou stoupá nebezpečí podráždění žilní stěny. Toto řešení je vhodné u krátkodobého podání (2 – 3 týdny).

Centrální venózní katetr zavedený z periferie je další možný přístup, který je výhodný v tom, že podávané roztoky mohou být hyperosmolární a riziko při zavádění je menší než u centrálního katetru.

Centrální venózní katetr je nejčastější přístup pro parenterální výživu. Katetr bývá zaveden do vena cava superior cestou vena subclavia, nebo častěji vena jugularis interna. V případě, kdy to není možné lze využít i vena cava inferior cestou vena femoralis.

Další možností podání parenterální výživy je skrze port umístěný na přední stěně hrudníku, který je pro pacienta příjemný z hlediska malého omezení aktivit, ale jeho nevýhoda spočívá v obtížné léčbě jeho případné infekce.

Indikace parenterální výživy

Je indikována jednoznačně tam, kde nemocný nemůže přijímat výživu enterální cestou. Využívá se tedy u pacientů s obstrukcemi zažívacího traktu, v období těžkého zvracení v důsledku chemo a radioterapie, při syndromu krátkého střeva, při enteritidě po ozařování, při poruchách příjmu v souvislosti s ulceracemi a těžké mukozitidě v důsledku terapie, při střevní malabsorpci či ztrátě živin z píštělí.

Komplikace parenterální výživy

Komplikace mohou souviset jednak se zavedením katetru (chybné zavedení katetru, pneumothorax, trombotizace, uzávěr katetru, infekční komplikace a další), tak komplikace způsobené podávanou výživou. K těm druhým patří hyperalimentační syndrom, hyper i hypoglykémie, iontové dysbalance, nedostatečný přívod vitaminů a stopových prvků a dále problémy u dlouhodobějšího podávání jako steatóza jater, cholestáza, cholelithiáza nebo úbytek vápníku v kostech (16).

Domácí parenterální výživa

Podávání nitrožilní výživy je po zaškolení pacienta možné i v domácích podmínkách, nejčastěji jím samým. Oproti hospitalizaci zlepšuje domácí podávání výrazně kvalitu života, sociální i profesní život, a pro plátce péče je také levnější. Zhoubné onemocnění či jeho léčba jsou nejčastějšími důvody pro domácí parenterální výživu v České republice (17). Domácí podávání je po zaučení možné také u enterálních výživ.

Farmakoterapie nádorové kachexie

Nejlepší cesta jak léčit nádorovou kachexii je vyléčit rakovinu, a tak normalizovat metabolické abnormality indukované tumorem a/nebo interakce hostitel – tumor. Pokud vyléčení není možné, bývalo další volbou zvýšení nutričního příjmu. Proběhlo řada studií o vlivu nutriční podpory u pacientů trpících kachexií, ale nepodařilo zjistit, že by samotná nutriční podpora poskytovala pozitiva jak v antropometrických měřeních, odpovědi na léčbu, tak přežití nebo kvalitu života, dokonce některé studie s parenterální výživou prokázaly zvýšený výskyt infekčních komplikací.

Tyto nepříznivé výsledky studií podpořily hledání dalších možných, tentokrát farmakologických, řešení.

Rozšířené je používání kortikosteroidů, které zlepšují chuť k jídlu, ale nezabraňují pokračování ztráty hmotnosti, jejich symptomatické účinky jsou krátkodobé a navíc jsou spojeny s množstvím nežádoucích účinků.

Anaboličké androgenní steroidy stimulují proteinovou syntézu vyúsťující v přírůstek kosterního svalstva. Testosteron, nandrolon decanoat a oxandrolon se ukázaly být prospěšné v mnoha katabolických stavech, ale jejich terapeutický potenciál v nádorové kachexii je zatím neznámý (7).

Progestageny jako megestrol acetát a medroxyprogesteron acetát jsou syntetické deriváty přirozeně se vyskytujícího hormonu progesteronu. V mnoha studiích se ukázalo, že tyto látky zlepšují apetit, kalorický příjem a nutriční stav. Mechanismus účinku progestagenních léků se stále objasňuje, ale může být spojen s glukokortikoidní aktivitou. Megestrol může povzbuzovat apetit skrze stimulaci NPY v hypothalamu modulací kalciových kanálů ve ventromediálním hypothalamu známém jako centrum sytosti a inhibicí aktivity proinflamatorních cytokinů jako IL – 1, IL – 6 a TNF – α .

Cyproheptadin, antiserotonergní lék s antihistaminickými vlastnostmi, se ukázal jako mírný stimulátor apetitu, který ale nezabrání progresivnímu váhovému úbytku. Dalšími antiserotonergními léky, široce používanými v léčbě onkologických pacientů, jsou pro své antiemetické účinky antagonisté 5HT₃ – receptorů ondansetron a granisetron.

Prokinetika, jako např. metoklopramid, jsou účinné léky u mnoha pacientů trpících opožděným vyprazdňováním a stázou žaludku. Tyto problémy mohou být příčinou anorexie, chronické nauzey, předčasné sytosti a zácpy

Mezi dobře rozpoznané efekty užívání marihuany a jejích derivátů patří stimulace apetitu a váhový přírůstek. Dronabinol, syntetická orálně podávaná forma tetrahydrokanabinolu, se používá v USA. (5).

Velký zájem se také upírá na osu anabolické regulace kosterního svalstva – růstový hormon (GH) / insulin-like growth faktor (IGF-1), ale ten se potýká s obavou, že by růstové faktory mohly stimulovat i růst tumoru, což limituje tyto studie (7).

V pokusu jak in vitro, tak in vivo na zvířeti bylo dokázáno, že EPA oslabuje aktivitu PIF, a u pacientů s pokročilou malignitou pankreatu léčených kombinací vysoce energeticko – proteinové výživy a perorálně podávané EPA se docílilo hmotnostního přírůstku výhradně netukové masy (12).

Ukazuje se, že léčba nízkými dávkami inzulinu ($0,11 \pm 0,05$ U/kg/den) stimuluje příjem karbohydrátů a metabolickou výtěžnost v průběhu cvičení a zlepšuje přežití u nádorové kachexie.

Nesteroidní protizánětlivé léky (NSAIDs) prokázaly, že dokáží snížit proteiny akutní fáze a REE a uchránit tělesný tuk u pacientů s pokročilým nádorovým onemocněním. Léčba indometacinem dokázala stabilizovat stav a prodloužit přežití (7).

Shrnutí

Pacienti s onkologickým onemocněním jsou ve vysokém riziku vzniku malnutrice, která je spojena s nižší odpovědí na léčbu, horším přežíváním a sníženou kvalitou života.

Ke zjištění stavu výživy slouží jak klinické a laboratorní vyšetření, tak mnohé dotazníky, které by měli být vyhodnocovány jak na začátku, tak i v průběhu léčby.

Pro další osud pacienta je klíčové zavčas rozpoznat malnutrici a podniknout kroky k zabránění jejího dalšího rozvoje.

Nutriční podporu je nutno volit podle současného stavu, podstupované terapie, funkčnosti gastrointestinálního traktu, vedlejších účinků léčby, prognózy a dalších faktorů.

Na výběr máme od nejjednodušší změny diety, přes různé typy enterální výživy až po totální parenterální výživu.

V léčbě nádorové kachexie se ukázalo, že není zvládnutelná pouhou nutriční podporou, ale je nutné použít farmakologickou léčbu k zmírnění metabolických změn doprovázejících nádorové onemocnění.

Summary

Patients suffering from cancer are at high risk of development of malnutrition which is associated with reduced response to treatment, low survival rate and diminished quality of life.

The nutritional status assessment consists of the physical examination, laboratory data and questionnaires. These should be analysed both at the beginning and during the treatment.

Early identification of malnutrition and prevention of its full development is crucial for the following patients' existence.

It is necessary to choose the nutritional support in accordance with the performance status of the patient, undergoing therapy, gastrointestinal tract function, side effects of the anticancer therapy, prognosis and other factors.

We have many possibilities of interventions in the nutritional status of the patient starting with the dietetic changes through the different types of enteral feeding ending with the total parenteral nutrition.

Nevertheless, the nutritional support on its own is not sufficient in cancer cachexia treatment and the pharmacological treatment is necessary to diminish metabolic changes accompanying cancer.

Seznam použité literatury

1. JURÍČKOVÁ, L. Aktuální informace Ústavu zdravotnických informací a statistiky České republiky[online], 2007, [cit. 2008-10-10]. Dostupné z : www.uzis.cz/download_file.php?file=3225
2. HUHMANN, M. B., CUNNINGHAM,R. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol*, 2005, 6, 334 – 43.
3. WILHELM, Z. Co je dobrého vědět o výživě onkologicky nemocných. Olomouc: Solen s.r.o., 2008, 7 – 31. ISBN 978-80-254-1525-2
4. Velký lékařský slovník [online]. Maxdorf, 5 vydání, 2002 [cit. 2008-10-10]. Dostupné z: www.maxdorf.cz
5. INUI, A. Cancer Anorexia-Cachexia Syndrome: Current Issues in Research and Management. *CA Cancer J Clin*, 2002, 52, 72 – 91.
6. RUBIN, H. Cancer cachexia: Its correlations and causes. *PNAS*, 2003, 100, 5384 – 5389.
7. BOSAEUS, I. Nutritional support in multimodal therapy for cancer cachexia. *Support Care Cancer*, 2008, 16, 447 – 451.
8. TISDALE, M. J. Biology of Cachexia. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997, 89, 1763-1773.
9. TISDALE, M. J. Wasting in Cancer. *The Journal of Nutrition*, 1999, 129, 243S-246S.
10. KOTLER, D. P. Cachexia. *Ann Intern Med*. 2000, 133, 622-634.
11. MARKS, D. L.,LING, N., CONE, R. D. Role of the Central Melanocortin System in Cachexia, *Cancer Research*, 2001, 61, 1432-1438.
12. TISDALE, M. J. The 'cancer cachectic factor', *Support Care Cancer* , 2002, 11, 73-78.
13. TĚŠÍNSKÝ, P. ústní sdělení 30.10. 2008
14. ŠACHLOVÁ, M. Výživa onkologicky nemocných, *Klinická onkologie*, 2003, 16, 38,77-79.
15. WILHELM, Z. Výživa v onkologii. Brno: Národní centrum ošetrovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, 2004, 107 – 108. ISBN 80-7013-410-0

- 16.** CHARVÁT, J. Parenterální výživa. In Učební texty k praktickým cvičením z umělé výživy. Praha: Interní klinika UK 2. LF, 2005, 22 – 31.
- 17.** Pracovní skupina pro domácí parenterální výživu CZ – HPN – Group [online]. 15.10.2008 [cit. 2008-10-31]. Dostupné z:
http://dpv.skvimp.cz/?act=sh_cat&cat=1