

Leki antykachektyczne

lek. med. Marta Bijak-Ulejczyk
Oddział Anestezjologii i
Intensywnej Terapii

Grupy leków czyli co mamy

- ✓ środki stymulujące apetyt
- ✓ leki modulujące pracę przewodu pokarmowego
- ✓ leki anaboliczne/antykataboliczne
- ✓ leki przeciwzapalne



Leki stymulujące apetyt



Progestageny:

- octan megestrolu i octan medroksyprogesteronu
- mechanizm działania - hamowanie produkcji cytokin prozapalnych + stymulacja apetytu poprzez neuropeptyd Y
- efekt: przyrost masy ciała – kumulacja wody, przyrost tkanki tłuszczowej!!!
- działanie przeciwwymiotne w trakcie CHT
- **Uwaga!!!** Mogą powodować zmniejszenie masy mięśniowej poprzez redukcję krążących androgenów
- w porównaniu z placebo zwiększenie apetytu, masy ciała, brak wpływu na czas przeżycia

Progestageny efekty uboczne:

- incydenty zakrzepowo-zatorowe ok. 5%
- impotencja u mężczyzn
- plamienie z dróg rodnych u kobiet
- hiperglikemia
- nadciśnienie tętnicze
- łysienie
- niewydolność kory nadnerczy
- obrzęki

Octan megestrolu:

- preparaty: Megalia, Megace, Cachexan
- dawkowanie – 160-1600mg ➡ optymalnie 480-800mg; początkowo minimalne dawki zwiększane w razie braku efektów co 2 tygodnie
- ostrożnie: pacjenci z wywiadem epizodów zakrzepowo-zatorowych oraz dodatkowymi czynnikami ryzyka (np. obłożnie chorzy), z nadciśnieniem tętniczym, cukrzycą, niewydolnością serca
- rozważyć włączenie osłonowo hydrokortyzonu (niedoczynność kory nadnerczy)

B5 – 2	Progestins to increase appetite
Strength of recommendation WEAK	<i>We suggest considering progestins to increase the appetite of anorectic cancer patients with advanced disease but to be aware of potential serious side effects (e.g. thromboembolism).</i>
Level of evidence	High
Questions for research	Prospective studies to evaluate the combined effects of appropriate nutritional support and progestins

Kortykosteroidy:

- prednizolon, metylprednizolon, deksametazon
- stymulują apetyt, hamują nudności i wymioty, redukują astenię, poprawiają ogólne samopoczucie
- krótkotrwały efekt kliniczny – kilka tygodni (1-3 tyg. wg zaleceń ESPEN)
- liczne efekty uboczne przy długotrwałym stosowaniu: miopatia, osteoporoza, hiperglikemia, obniżenie odporności, choroba wrzodowa, obrzęki, zmiany skórne, zaburzenia nastroju
- ograniczone wskazania - u pacjentów z przewidywanym krótkim okresem przeżycia

B5 – 1

Corticosteroids to increase appetite

Strength of recommendation
WEAK

We suggest considering corticosteroids to increase the appetite of anorectic cancer patients with advanced disease for a restricted period of time (1–3 weeks) but to be aware of side effects (e.g. muscle wasting, insulin resistance, infections).

Level of evidence

High

Questions for research

Better define settings for a beneficial effect of corticosteroids

Kannabinoidy:

- Dronabinol – syntetyczna pochodna marihuany
- stosowany w celu poprawy apetytu oraz zapobieganiu nudnościom i wymiotom w trakcie CHTH (w przypadku braku dostatecznego efektu przy standardowej terapii), leczenie bólu
- dawkowanie 2,5-20mg
- brak wystarczających dowodów potwierdzających stymulujący wpływ na apetyt
- efekty uboczne: nudności, upośledzenie pamięci krótkotrwałej, osłabienie, pobudzenie, halucynacje, depersonalizacja

B5 – 3

Cannabinoids to improve appetite

Strength of recommendation

–

There are insufficient consistent clinical data to recommend cannabinoids to improve taste disorders or anorexia in cancer patients

Level of evidence

Low

Questions for research

Effects of cannabinoids on nutritional state in anorectic cancer patients with taste alterations

Leki modulujące pracę przewodu pokarmowego



Leki prokinetyczne

- Metoklopramid – poprawia motorykę przewodu pokarmowego, hamuje nudności i wymioty, działa uspokajająco; nie dowiedziono poprawy apetytu; **może wywoływać objawy pozapiramidowe**
- Domperidon - niedostępny w Polsce

B5 – 8

Prokinetic drugs to improve early satiety

Strength of recommendation
WEAK

In patients complaining about early satiety, after diagnosing and treating constipation, we suggest to consider prokinetic agents, but to be aware of potential adverse effects of metoclopramide on the central nervous system and of domperidone on cardiac rhythm

Level of evidence

Moderate

Questions for research

Effect of prokinetics on oral nutritional intake in the context of optimal nutritional counselling

Leki hamujące motorykę przewodu pokarmowego

- stosowane w leczeniu biegunki, spowalniają pasaż jelitowy
- Loperamid – działa poprzez receptory opioidowe w ścianie jelita
- Budezonid – hamuje biegunkę wywołaną zmianami w śluzówce jelita cienkiego



Leki
anaboliczne/antykataboliczne

Sterydy anaboliczne:

- nandrolone, fluoksymesterone, oxandrolone
- działanie podobne do testosteronu – zwiększają produkcję białka w komórkach, szczególnie mięśniowych ➡ **przyrost masy mięśniowej**

ALE

- liczne efekty uboczne: zaburzenia krzepnięcia, NT, progresja niewydolności serca, uszkodzenie wątroby, obrzęki, wirylizacja, zaburzenia psychiczne
- w porównaniu z progestagenami i kortykosteroidami w mniejszym stopniu wpływają na poprawę apetytu (fluoksymesterone vs MA vs deksametazon)

Selektywne modulatory receptora androgenowego (SARMs)

- Enobosarm – niesteroidowy agonista receptora androgenowego
- zwiększa masę mięśniową – efekt widoczny po 21 dniach stosowania
- poprawia siłę mięśniową
- przeciwdziała osteoporozie
- bezpieczniejszy profil działania w porównaniu ze steroidami anabolicznymi
- w trakcie badań klinicznych

B5 – 4	Androgens to increase muscle mass
Strength of recommendation –	<i>There are insufficient consistent clinical data to recommend currently approved androgenic steroids to increase muscle mass</i>
Level of evidence	Low
Questions for research	Mechanism and long term effects of SARMs in patients with cachexia.

GH, IGF-1, Grelina

- Hormon wzrostu (GH) – wzrost masy mięśniowej, spadek masy tłuszczowej, poprawa funkcji układu odpornościowego, ale...wzrost guza? brak danych klinicznych
...stosowany u pacjentów OIT powodował wzrost śmiertelności vs placebo
- IGF-1 – wzrost guza?
- Grelina – stymuluje produkcję GH
zwiększa apetyt poprzez neuropeptyd Y
w badaniach klinicznych vs placebo – stabilna LBM, spadek masy tłuszczowej,
brak doniesień o efektach ubocznych
postać dożylna

Anamorelina

- agonista receptora dla greliny
- zwiększa osoczowe stężenie GH, IGF-1
- powoduje przyrost masy mięśniowej, zwiększa apetyt
- forma doustna
- badania Romana 1 i 2 anamorelina vs placebo – istotny przyrost masy ciała (LBM) w grupie z anamoreliną
- hiperglikemia – najczęstszy efekt uboczny
- EMA - odmowa wydania pozwolenia na wprowadzenie na rynek

Wielonienasycone kwasy omega-3

- DHA i EPA
- obecne w oleju rybim
- EPA – antagonista kwasu arachidonowego → zmniejszenie produkcji czynników prozapalnych
- blokują działanie czynników kachektycznych produkowanych przez guz (PIF)
- dawka co najmniej 2g/dobę!!!
- obserwowano poprawę apetytu, zwiększenie masy ciała (całkowite i LBM), poprawę QoL, aktywności fizycznej
- lepsza odpowiedź na CHTH, działanie neuroprotekcyjne
- niewielkie efekty uboczne



B5 – 7	N-3 fatty acids to improve appetite and body weight
Strength of recommendation WEAK	<i>In patients with advanced cancer undergoing chemotherapy and at risk of weight loss or malnourished, we suggest to use supplementation with long-chain N-3 fatty acids or fish oil to stabilize or improve appetite, food intake, lean body mass and body weight.</i>
Level of evidence Questions for research	Low Effect of long chain N-3 fatty acids on body composition and clinical outcome in cancer patients undergoing antineoplastic treatment Effect of long chain N-3 fatty acids on quality of life and clinical outcome in patients with cancer cachexia

Leki przeciwzapalne



Niesteroidowe leki przeciwzapalne

badania
kliniczne

- hamują produkcję prostaglandyn
- indometacyna vs prednisolon vs placebo – bez przyrostu masy ciała ale znaczące wydłużenie średniego czasu przeżycia (135 pacjentów)
- ibuprofen + MA vs MA – zwiększenie masy ciała i poprawa QoL po 12 tygodniach
- celekoksyb 300mg/dobę przez 4 miesiące – zwiększenie masy ciała, siły mięśni, poprawa QoL
- analiza Solheim et al. obejmująca 13 badań klinicznych → NLPZ mogą prowadzić do zwiększenia masy ciała u chorych z kacheksją nowotworową, ale brakuje wystarczająco silnych dowodów, aby zalecać je w standardowej terapii (poza badaniami klinicznymi)

B5 – 6	Non steroidal antiinflammatory drugs (NSAID) to increase body weight
Strength of recommendation –	<i>There are insufficient consistent clinical data to recommend non-steroidal antiinflammatory drugs to improve body weight in weight losing cancer patients.</i>
Level of evidence	Low
Questions for research	Effect of NSAID on body composition and clinical outcome in cancer patients with systemic inflammation

Być może w przyszłości...

- szlak ubikwityna-proteasom – odpowiedzialny za degradację białek → utrata LBM
- autofagia
- antagoniści miostatyny

