

## Pilotní, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie s megestrol acetátem u dialyzovaných seniorů s kachexií

Yeh SS, Marandi M, Thode HC, et al. Report of a pilot, double-blind, placebo-controlled study of megestrol acetate in elderly dialysis patients with cachexia. *J Ren Nutr* 2010;1:52–62.

**M**alnutrice je ve své vyjádřené či skryté formě u hemodialyzovaných nemocných častá, a to především ve vyšších věkových skupinách. Nízké sérové koncentrace albuminu, ale i cholesterolu přímo korelují se zvýšenou morbiditou a mortalitou. Oba tyto markery jsou u dialyzovaných nemocných ovlivněny jak ztrátami substancí dialyzační membránou, tak poruchou tvorby při aktivaci prozánětlivých cytokinů (především TNF $\alpha$  a IL-6). Zvláště výrazný může být prozánětlivý účinek IL-6 při kachexii u seniorů. Von Roen a spol. zjistili, že podávání megestrol acetátu (MA) nemocným se získanou imunodeficiencí (AIDS) vede ke zvýšení tělesné hmotnosti, zlepšení chuti k jídlu a klinického stavu v souvislosti se snížením prozánětlivých cytokinů. Loprinzi a spol. považují za optimální dávku MA 400–800 mg denně (v závislosti na tělesné hmotnosti a reaktivitě). Tato dávka je dobře tolerována, zlepšuje chuť k jídlu a nemá nežádoucí účinky.

Cílem komentované studie bylo sledování účinku MA ve srovnání s placebem u nemocných s diagnózou kachexie v dlouhodobém dialyzačním léčení. Nemocní současně absolvovali aerobní tělesné cvičení. Hodnoceny byly změny tělesné hmotnosti, kvalita života, schopnost cvičit a hodnoty vybraných prozánětlivých cytokinů. Studie byla koncipována jako prospektivní, randomizovaná, dvojitě slepá a kontrolovaná placebem. Realizována byla u ambulantních dialyzovaných pacientů v délce 20 týdnů (Northport Veteran Affairs Medical Center, USA). Sledováno bylo devět mužů, kteří měli dva či více parametrů vybraných pro definici malnutrice: albumin < 40 g/l, celkový cholesterol < 2,5 mmol/l, PCR < 0,8 g/kg/den a predialyzační hodnota urey < 10 mmol/l. Věkové rozmezí souboru bylo 50–83 let, dva nemocní byli diabetici, ostatní měli jiné základní diagnózy (čtyři nefrosklerózu, dva polycystické ledviny, jeden tubulointerstickální nefritidu). Nemocní byli prospektivně sledováni další čtyři týdny i po ukončení studie. Randomizace byla uskutečněna na začátku studie, po odběru základních dat, a byla provedena individuálně číselnou randomizační metodou. Výsledky randomizace byly zaslepeny a s výjimkou randomizačních statistiků nebyly k dispozici po celou dobu studie.

Intervenovaná skupina dostala 20 ml roztoku s MA (800 mg) v perorální suspenzi (přípravek Megace) nebo placebo ve stejné dávce, a to každý den v 10 h (2 hodiny po snídani) po dobu 20 týdnů.

Všichni nemocní, kteří byli léčeni buď MA, nebo jimž bylo podáváno placebo, absolvovali aktivní fyzické cvičení minimálně

dvakrát týdně 40 minut před dialýzou. Před zahájením studie byla zjištěna základní anamnestická data, byly zhodnoceny laboratorní parametry a fyzická aktivita a pomocí bioelektrické impedance (BIA) s použitím systému BIA-101Q bylo vyšetřeno složení těla. Srovnáním skórovacích systémů ADL (ability in activities of daily living), RPE dle Borga (progressive resistance exercise scale) a SWB (sense of well-being) byly na začátku a konci studie zhodnoceny následující parametry: základní denní aktivita, fyzická schopnost a pocitové hodnocení u jednotlivých nemocných.

Základní a kontrolní vyšetření cytokinů bylo provedeno na začátku a na konci studie. Byly vyšetřeny hodnoty cytokinů IL-1b, IL-2r, IL-6, TNF $\alpha$  a hs-CRP. Dále byly stanoveny receptory TNFR-p55 a TNFR-p75.

Z výsledků za 24 týdnů je zřejmé, že ve sledovaných skupinách se statisticky signifikantně zvýšila tělesná hmotnost (u skupiny s MA o 5,6 kg oproti přírůstku o 0,7 kg u skupiny placebové;  $p < 0,018$ ). Vzestup tělesného tuku činil 2,5 kg u osob ve skupině s MA vs. 0,6 kg ve skupině s placebem. Pacienti ve skupině MA měli též větší chuť k jídlu a pocit lepšího zdraví (well being). Měli i větší schopnost cvičit ve srovnání s pacienty z placebové skupiny ( $p < 0,02$ ). Byly zlepšeny parametry ADL, RPE i SWB. Významně se snížily hodnoty sledovaných prozánětlivých cytokinů (především TNFR-p55 a TNFR-p75).

Zvýšená koncentrace cytokinů byla zjištěna na začátku studie v celém souboru nemocných. U sledovaných nemocných zvýšení tělesné hmotnosti, volného tělesného tuku, pocitu well-being, chuti k jídlu a schopnosti cvičit negativně korelovalo se sníženými hodnotami TNFR-p75 a TNFR-p55 ( $p < 0,05$ ).

Během sledovaného období měli pacienti léčení MA lepší chuť k jídlu a větší přísun proteinů a energie v dietě.

Zajímavé a povzbudivé výsledky studie byly limitovány především malým počtem zařazených nemocných (z devíti sledovaných měli pouze čtyři pacienti suplementaci MA).

Z výsledku studie vyplývá, že podání MA kachektizujícím nemocným v dialyzačním programu může výrazně zlepšit jejich chuť k jídlu a tělesnou hmotnost, a to při současném snížení hodnot prozánětlivých cytokinů TNF $\alpha$  a IL-6. Významnou roli však hraje aktivní tělesné cvičení.

### ■ KOMENTÁŘ

Prof. MUDr. Vladimír Teplan, DrSc.

*Megestrol acetát je hormon povahy gestagenu užívaný v onkologii k paliativní léčbě pokročilých inoperabilních tumorů a u imunodeficiencí typu AIDS s kachexií s cílem pozitivně ovlivnit nechuť a tím ztrátu tělesné hmotnosti. Dávkování se většinou pohybuje v rozmezí 400–800 mg v jedné denní dávce (3–5 tbl.). Kontraindikací je pouze gravidita a dětský věk. Léčba by měla trvat minimálně osm týdnů.*

*Podávání MA u malnutričních nefrologických nemocných je zatím spíše ojedinelé. Preparát omezuje tvorbu prozánětlivých cytokinů, čímž může potencovat chuť k jídlu a zlepšení metabolické prosperity. Jak známo, malnutrice u nemocných v dialyzačním programu může být typu I, spojená s nedostatečným příjmem živin, a tedy možností ji upravit jejich navýšením, resp. vhodným složením. Většina dialyzovaných nemocných, zvláště při malnutričních těžšího stupně charakteru kachexie, má malnutrici typu II se zvýrazněnou složkou prozánětlivou, která svým katabolickým účinkem blokuje proteosyntézu a při zvýšeném příjmu aminokyselin, bílkovin a energie brání proteosyntéze. Bývá často spojena s aktivací proteasom-ubikvitinového systému a metabolickou acidózou.*

Velmi závažná je i navozená progredující sarkopenie. V poslední době se objevily studie ukazující, že významnou roli u lidí vyšších věkových skupin, především u chronicky nemocných, mohou hrát v rozvoji sarkopenie prozánětlivé cytokiny (IL-6, TNF $\alpha$  spolu s růstovým faktorem IGF-1). Koncentrace IL-6 se s věkem zvyšuje a byla prokázána korelace mezi vysokou hodnotou IL-6 a sníženou fyzickou aktivitou, poklesem svalové síly a mortalitou. Zvýšená koncentrace IL-6 je vztahována i ke zvýšené kardiovaskulární mortalitě. TNF $\alpha$  ovlivňuje rychlý úbytek svalové hmoty a jeho zvýšená hodnota signalizuje rozvoj svalové atrofie. TNF $\alpha$  stimuluje rozvoj apoptózy a přeměnu svalových fibril na vazivo. Při vazbě TNF $\alpha$  na membránový receptor se aktivuje kaspáza-8 s následnou aktivací kaspázy-3 s nastartováním kaskády myofibrilární apoptózy. Zajímavé je zjištění, že energetická restrikce byla paradoxně schopna tento typ apoptózy zbrzdit.

Vliv testosteronu a androgenů na svalou hmotu je také dlouho znám. Velké epidemiologické studie potvrzují korelaci mezi koncentracemi androgenů a velikostí svalové hmoty a snížená hladina testosteronu byla spojena s úbytkem svalové hmoty, svalové síly i dynamiky. Substituce androgenů vede ke snížení hodnot TNF $\alpha$ , IL-6 a ke zvýšení IGF-1. Dalším mechanismem účinku androgenů je zvýšení počtu proliferujících satelitních buněk, což bylo potvrzeno i u starších mužů.

Úspěšná transplantace obnoví funkci ledvin včetně metabolické, velmi často je však přírůstek tělesné hmotnosti dán převážně rozvojem tukové tkáně a jen minimálně přírůstkem svalové hmoty. Ukázalo se, že svalový metabolismus může zlepšit úprava stavu výživy včetně speciální nutriční substituce, ale ke zvětšení objemu svalové hmoty samotná úprava nestačí. Velmi významnou roli hraje adekvátní fyzická aktivita zlepšující aerobní metabolismus svalové buňky a snižující nepříznivý vliv uvedených cytokinů. Dialyzační léčba vede k poklesu svalové mRNK pro IGF-1. Aerobní cvičení při adekvátním proteino-energetickém příjmu jeho expresi zvyšuje. U malnutričních nemocných aktivita svalových receptorů pro IGF-1 významně klesá.

Další možností úpravy sarkopenie a proteinového metabolismu u malnutričních a kachektických nemocných je podávání rekombinantního růstového hormonu (hGH). Použití hGH u dospělých je známo z několika klinických studií již od 90. let minulého století. Byl použit jak u nemocných v kritických stavech na jednotkách intenzivní péče, tak u nemocných v katabolismu při selhání funkce ledvin či v dlouhodobém dialyzačním programu.

Jeho použití vychází z poznání dalších účinků růstového hormonu, především v přímém ovlivnění proteo-anabolismu a proteosyntézy. Současně snižuje projevy zánětu, zlepšuje kardiální hemodynamiku, lipidový profil a ovlivňuje pozitivně erytropoézu. Možné nežádoucí účinky zahrnují ovlivnění sacharidového metabolismu (také proto dosud nebyli do větších studií zahrnuti diabetici) a možnou retenci tekutin, nejspíše související s retencí Na (vyskytla se v několika případech studie, byla upravena hemodialýzou). Jeho širšímu užití u dospělé populace zatím bránilo riziko vzniku neoplazmatických procesů daných jeho zásahem do růstových procesů buněk.

Hlavní přínos komentované studie – přes její limity dané malým počtem sledovaných nemocných – tkví v tom, že demonstruje vliv podávání MA na vysokou koncentraci prozánětlivých cytokinů u katechických nemocných s malnutricí typu II. Jejich snížení pak vede ke zlepšení chuti k jídlu a zlepšení svalové hmotnosti při současné adekvátní nutriční a aerobní cvičení. Léčba byla navíc dobře tolerována a neměla nežádoucí účinky.

#### Literatura

- Campbell WW, Trappe TA, Jozsi AC, et al. Dietary protein adequacy and lower body versus whole body resistive training in older humans. *J Physiol* 2002;542:631–642.
- Loprinzi CL, Bernath AM, Schaid DJ, et al. Phase II evaluation of 4 doses of megestrol acetate as therapy for patients with cancer anorexia and/or cachexia. *Oncology* 1994;51(Suppl 1):2–7.
- Ray DS, Adeniyi O, Dominic EA, et al. Amino acids repletion does not decrease muscle protein catabolism during hemodialysis. *Am Physiol Endocrinol Metab* 2007;272:1534–1542.
- Von Roenn JH. Randomized trial of megestrol acetate for AIDS-associated anorexia and cachexia. *Oncology* 1994;51(Suppl 1):19–24.