

# Važnost ljekarničke skrbi u prevenciji malnutricije onkoloških pacijenata tijekom kemoterapije i radioterapije

---

**Antunović, Danijela**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2019**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:163:221429>

*Rights / Prava:* [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-03**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb](#)



**Danijela Antunović**

**Važnost ljekarničke skrbi u prevenciji  
malnutricije onkoloških pacijenata tijekom  
kemoterapije i radioterapije**

**DIPLOMSKI RAD**

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2019.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Fiziološki i biokemijski aspekti prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Dubravke Vitali Čepo.

*Hvala mentorici izv. prof. dr. sc. Dubravki Vitali Čepo na velikom interesu za odabranu temu, stalnoj potpori, razumijevanju i stručnom vodstvu. Hvala mojim roditeljima i obitelji koji su bili uz mene sve godine studija. Hvala Ivanu i Tei na uljepšavanju svakog dana pisanja ovog diplomskog rada.*

## **SADRŽAJ:**

<b>1. UVOD .....</b>	<b>1</b>
1.1. DEFINICIJA BOLESTI .....	2
1.2. EPIDEMIOLOGIJA .....	2
1.3. ETIOLOGIJA .....	4
1.4. LIJEČENJE I PREVENCIJA KARCINOMA .....	4
1.5. OSNOVE ZDRAVE PREHRANE.....	5
1.6. DODACI PREHRANI.....	10
1.7. MALNUTRICIJA KOD ONKOLOŠKIH PACIJENATA.....	10
<b>2. OBRAZLOŽENJE TEME .....</b>	<b>14</b>
<b>3. MATERIJALI I METODE .....</b>	<b>16</b>
<b>4. REZULTATI I RASPRAVA.....</b>	<b>18</b>
4.1. NUTRITIVNE POTREBE PACIJENATA TIJEKOM KEMO/RADIOTERAPIJE .....	19
4.2. GENERALNE SMJERNICE ZA PREHRANU TIJEKOM KEMO/RADIOTERAPIJE ...	23
4.3. STRATEGIJE ZA PREVENCIJU I UBLAŽAVANJE NUSPOJAVA KEMO/RADIOTERAPIJE .....	30
4.4. DODACI PREHRANI TIJEKOM KEMO/RADIOTERAPIJE .....	55
<b>5. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>61</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>64</b>
<b>7. SAŽETAK/SUMMARY .....</b>	<b>72</b>
<b>8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA/BASIC DOCUMENTATION CARD.....</b>	<b>75</b>

# **1. UVOD**

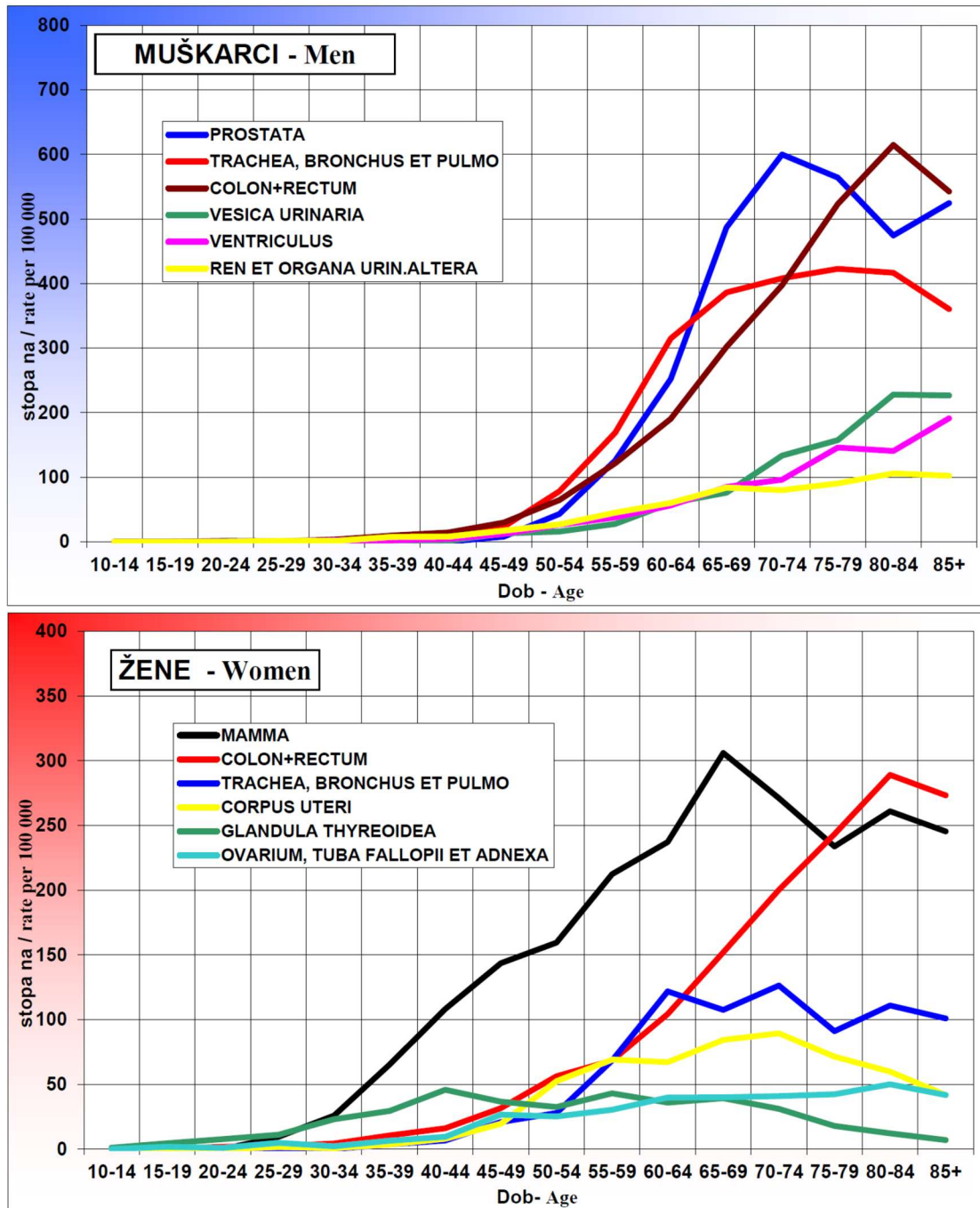
## 1.1. DEFINICIJA BOLESTI

Pojam „rak“ vezan je uz veliku grupu bolesti koje mogu pogoditi bilo koji dio tijela. Ostali nazivi koji se koriste u hrvatskom jeziku su još i maligni ili zloćudni tumor, karcinom i kancer. Rak je karakteriziran nekontroliranom diobom stanica koje se limfom i krvlju mogu prenositi u druge organe. Normalan rast stanica, diferencijacija i preživljavanje kontrolirani su kompleksnim mehanizmima unutar same stanice, poput stanične signalizacije i genske ekspresije. Primjerice, poremećaji aktivnosti proteina koji imaju ključnu ulogu u staničnoj signalizaciji, regulaciji staničnog ciklusa i kontroli stanične smrti mogu dovesti do nekontrolirane proliferacije karakteristične za stanice raka. Jedna promjena u jednoj stanici nije dovoljna za razvoj bolesti, nego se radi o dugotrajnom procesu i akumulaciji promjena koje u konačnici rezultiraju nastankom stanica koje izbjegavaju staničnu smrt, nekontrolirano se dijele, nedovoljno diferenciraju, šire te se uspijevaju oduprijeti imunološkom sustavu. Pojavu širenja malignih stanica u druga područja tijela nazivamo metastazama (<https://moodle.srce.hr/2016-2017/course/view.php?id=15928>). S obzirom na dugotrajnost procesa nastanka bolesti, uglavnom se incidencija raka povećava s dobi (Incidencija raka u Hrvatskoj 2016, HZJZ/41/2019).

## 1.2. EPIDEMIOLOGIJA

Rak je među vodećim uzročnicima mortaliteta i morbiditeta diljem svijeta, a broj oboljelih i dalje raste. Prema procjenama Svjetske Zdravstvene Organizacije (WHO) rak je, iza bolesti srca i krvnih žila, drugi najvažniji uzrok smrti u Europi s 3.7 milijuna novih slučajeva i 1.9 milijuna smrti godišnje, što znači da je oko 20% svih smrtnih slučajeva u Europi vezano uz rak. Kontinent koji čini svega jedna osmina ukupne svjetske populacije, godišnje broji čak jednu četvrtinu novih slučajeva raka (<https://www.who.int>). Jedan je to i od najvećih javnozdravstvenih problema stanovništva Republike Hrvatske. Prema podacima WHO-a u Hrvatskoj je od raka 2014. godine umrlo oko 14 000 ljudi, a slično govore i podaci iz 2016. godine Registra za rak Republike Hrvatske. Prema Registru, ukupan broj novodijagnosticiranih zloćudnih bolesti u Hrvatskoj 2016. godine iznosio je 23 650, što je više nego godinu prije, i to 12 632 muškaraca i 11 018 žena.

Najčešće lokalizacije raka u muškaraca su: prostata (19%), traheja, bronhi i pluća (17%), kolon (10%), rektum, rektosigma i anus (6%) i mokraćni mjehur (5%), a u žena: dojka (25%), kolon (9%), traheja, bronhi i pluća (8%), tijelo maternice (6%) i rektum, rektosigma i anus (5%) (Incidencija raka u Hrvatskoj 2016, HZJZ/41/2019).



Slika 1. Incidencija najčešćih lokalizacija raka 2016. godine u Hrvatskoj prema dobi i spolu (Incidencija raka u Hrvatskoj 2016, HZJZ/41/2019).

### 1.3. ETIOLOGIJA

Kako je poznavanje biologije raka važno za razumijevanje nastanka i progresije bolesti, tako je i poznavanje uzročnika navedenih promjena ključno u kreiranju preventivnih mjera, kako za prevenciju pojavnosti bolesti, tako i za prevenciju recidiva. Poznati su brojni egzogeni čimbenici koji mogu uzrokovati rak, a djeluju uglavnom tako što oštećuju DNA i uzrokuju nastanak mutacija (npr. UV-zračenje, infektivni agensi, karcinogene tvari iz duhanskog dima, hrane, pića, kemikalije poput formaldehida, polikloriranih bifenila...). Osim toga, Američko društvo za rak naglašava snažnu povezanost životnog stila i pojavnosti raka. Navode podatak kako je u jednom od pet slučajeva rak uzrokovan debljinom, povećanim unosom alkohola, nepravilnom prehranom te manjkom fizičke aktivnosti (<https://www.cancer.org>). Osim egzogenim, rak može biti uzrokovan i endogenim čimbenicima koji će također dovesti do promjena u DNA, a takve promjene mogu biti i naslijeđene. Od unutarnjih čimbenika možemo izdvojiti oksidativni stres, hormonski disbalans i upalne procese (Marian i Roberts, 2010).

### 1.4. LIJEČENJE I PREVENCIJA KARCINOMA

Danas se većina slučajeva karcinoma može liječiti bilo kirurški, kemoterapijom, radioterapijom, hormonskom ili imunoterapijom, pogotovo ako se dijagnosticira na vrijeme. Ovaj rad najviše se osvrće na neke od tradicionalnih terapija– kemoterapiju i radioterapiju. Kemoterapija označava uporabu lijekova (citostatika) s ciljem zaustavljanja rasta i diobe modificiranih, zloćudnih stanica u organizmu. Većina lijekova djeluje na način da oštećuje DNA i tako onemogućava daljnje funkcioniranje stanica koje onda umiru apoptozom. Na sličan način djeluje i radioterapija kojom se uz uporabu ionizirajućeg zračenja pogađaju promijenjene stanice kako bi se oštetile ili uništile. Takvim načinima liječenja najviše su pogođene stanice koje se intenzivno dijele (stanice raka), ali i druge stanice u organizmu koje imaju učestale diobe, primjerice stanice dlačnih folikula, koštane srži, gastrointestinalnog ili pak reproduktivnog trakta. Otuda proizlaze brojne neugodne nuspojave kemoterapije i/ili radioterapije pa iako je odgovor na liječenje individualan, neke od najčešćih nuspojava su: alopecija, oslabljen imunitet, mučnina, povraćanje, dijareja,



konstipacija, umor, iscrpljenost i mnoge druge. (<https://moodle.srce.hr/2016-2017/course/view.php?id=15928>). Ovaj rad usredotočen je na neke od nuspojava koje su vezane uz gastrointestinalni sustav i koje mogu imati utjecaj na nutritivni status pacijenta, odnosno na mučninu, povraćanje, dijareju, konstipaciju, gubitak apetita, mukozitis i kserostomiju.

Važno je naglasiti da se u nekim slučajevima rak može prevenirati, primjerice izbjegavanjem rizičnih čimbenika poput duhanskog dima. Američko društvo za rak kao glavne načine prevencije izdvaja dodatno i smanjenje unosa alkohola, održavanje indeksa tjelesne mase (BMI) manjim od 25, prehranu siromašniju mesom a bogatiju biljnom hranom te fizičku aktivnost. S obzirom da se između 30 i 50% slučajeva može prevenirati životnim stilom, izrazito je važna edukacija i provođenje javnozdravstvenih mjera (<https://www.cancer.org>). Također, iako se vrste dostupnih terapija svakodnevno poboljšavaju i dalje postoje oni tipovi karcinoma koji ne mogu biti izliječeni, međutim ponekad se uspješno prevode u kronične bolesti (Arends i sur., 2017a).

## 1.5. OSNOVE ZDRAVE PREHRANE

Zdrava, uravnotežena prehrana važan je aspekt očuvanja zdravlja, smanjenja rizika od pretilosti i s pretilosti povezanih bolesti, a uključuje između ostalog uravnotežen unos nutrijenata te odgovarajuće energetske unose. Kod unosa makronutrijenata (ugljikohidrata, proteina i masti) važni su ukupan dnevni unos te uravnoteženi doprinosi ukupnom energetskom unosu. Ono što je važnije je unositi adekvatne količine makronutrijenata iz raznovrsnih, po mogućnosti cjelovitih i što manje procesuiranih namirnica (Lim, 2018). Omjeri i količine pojedinih makronutrijenata trebali bi se odrediti prema individualnim potrebama, posebice kada se radi o pacijentima koji boluju od kroničnih bolesti. Kako se pravilnom prehranom želi postići i/ili održavati odgovarajuća tjelesna, ali i mišićna masa, uz prehranu je važna i umjerena fizička aktivnost (Dietary Guidelines for Americans, 2015).

Kod planiranja prehrane važno je odabrati pravilan, zdrav obrazac prehrane s obzirom na potrebni kalorijski unos koji varira ovisno o dobi, spolu, visini, tjelesnoj masi i razini fizičke

aktivnosti te o tome je li potrebno gubljenje/dobivanje kilograma ili se želi održati trenutna tjelesna masa. Kao pouzdan indikator uhranjenosti koristi se Indeks tjelesne mase, *Body Mass Index* (BMI) koji je omjer tjelesne mase (kg) i kvadrata visine (m<sup>2</sup>). Ovisno o BMI vrijednosti za odrasle razlikujemo 4 kategorije:

- Pothranjenost - BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>
- Normalna tjelesna masa - BMI 18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>
- Prekomjerna tjelesna masa - BMI 25.0-29.9 kg/m<sup>2</sup>
- Pretilost - BMI >30.0 kg/m<sup>2</sup> (Dietary Guidelines for Americans, 2015).

Preporuča se održavanje BMI vrijednosti između 18.5 i 24.9 kg/m<sup>2</sup> tj. održavanje one tjelesne mase koja se smatra zdravom za pripadajuću visinu. S obzirom na to, svaki se obrazac prehrane treba kreirati individualno, a potrebno je najprije odrediti preporučeni dnevni kalorijski unos, a potom izabrati raznolike namirnice iz svake grupe u preporučenim količinama (Tablica 1). Procjene za dnevni kalorijski unos kreću se od 1600 do 2400 kalorija na dan za odrasle žene i 2000 do 3000 kalorija na dan za odrasle muškarce. Dnevne kalorijske potrebe niže su za one sedentarnog načina života, a više su što je osoba fizički aktivnija (Dietary Guidelines for Americans, 2015).

Zdravi obrasci prehrane uključuju:

- Raznoversno povrće iz svih grupa – tamnozeleno, crveno i narančasto, leguminoze, povrće bogato škrobom i dr.
- Voće
- Žitarice, od kojih su barem polovica cjelovite žitarice
- Mliječne proizvode s manje masti ili bez masti, uključujući mlijeko, jogurt, sir i/ili obogaćene sojine napitke
- Raznoversnu hranu bogatu kvalitetnim proteinima, uključujući ribu i morske plodove, nemasno meso i perad, jaja, leguminoze, orašaste plodove, sjemenke i proizvode na bazi soje
- Ulja (Dietary Guidelines for Americans, 2015).

Tablica 1. Preporučeni dnevni/tjedni unos grupa namirnica za tri obrasca prehrane s obzirom na prosječni dnevni kalorijski unos od 2000 kcal (prema Dietary Guidelines for Americans, 2015).

GRUPA NAMIRNICA	MEDITERANSKI OBRAZAC PREHRANE	VEGETERIJANSKI OBRAZAC PREHRANE	AMERIČKI OBRAZAC PREHRANE
POVRĆE	2.5 šalice/dan	2.5 šalice/dan	2.5 šalice/dan
tamnozeleno	1.5 šalica/tjedan	1.5 šalica/tjedan	1.5 šalica/tjedan
crveno i narančasto	5.5 šalica/tjedan	5.5 šalica/tjedan	5.5 šalica/tjedan
leguminoze	1.5 šalica/tjedan	3 šalice/tjedan	1.5 šalica/tjedan
škrobno	5 šalica/tjedan	5 šalica/tjedan	5 šalica/tjedan
ostalo	4 šalica/tjedan	4 šalica/tjedan	4 šalica/tjedan
VOĆE	2.5 šalice/dan	2 šalice/dan	2 šalice/dan
ŽITARICE	6 porcija/dan	6.5 porcija/dan	6 porcija/dan
cjelovite	≥3 porcije/dan	≥3.5 porcije/dan	≥3 porcije/dan
rafinirane	≤3 porcije/dan	≤3 porcije/dan	≤3 porcije/dan
MLIJEKO I MLIJEČNI PROIZVODI	2 šalice/dan	3 šalice/dan	3 šalice/dan
PROTEINI	6.5 porcija/dan	3.5 porcije/dan	5.5 porcija/dan
riba	15 porcija/tjedan	-	8 porcija/tjedan
meso, jaja	26 porcija/tjedan	3 porcije/tjedan (jaja)	26 porcija/tjedan
soja, orašasti plodovi	5 porcija/tjedan	14 porcija/tjedan	5 porcija/tjedan
ULJA I MASTI	27 g/dan	27 g/dan	27 g/dan

Zdravi obrasci prehrane ograničavaju unos:

- Zasićenih i trans zasićenih masti - unos zasićenih masti ne bi trebao biti veći od 10% ukupnog dnevnog kalorijskog unosa
- Dodanih šećera - unos dodanih šećera također ne bi trebao biti veći od 10% ukupnog dnevnog kalorijskog unosa
- Soli (natrija) - dnevno bi trebalo unositi manje od 2,3 grama (g) natrija
- Alkohola - unos alkohola trebao bi biti umjeren (jedno alkoholno piće dnevno za žene i dva za muškarce) (Dietary Guidelines for Americans, 2015).

Prilikom planiranja prehrane i procjene unosa nutrijenata često se koriste DRI (*Dietary Reference Intakes*) vrijednosti koje predstavljaju referentne prehrambene unose koji će prevenirati deficit i osigurati optimalno odvijanje fizioloških funkcija u organizmu. DRI vrijednosti sastoje se od 4 referentne vrijednosti:

- EAR (Estimated Average Requirement) - procijenjeni dnevni unos koji zadovoljava potrebe polovine zdrave populacije (određene dobi i spola).
- RDA (Recommended Dietary Allowance) - preporučeni prosječni dnevni unos za većinu (97-98%) zdrave populacije (određene dobi i spola) u cilju sprječavanja deficita.
- AI (Adequate Intake) - preporučeni prosječni dnevni unos koji se temelji na opažanjima ili eksperimentalno određenim podacima o prosječnom unosu kod zdravih pojedinaca. AI vrijednost se definira kada nema dovoljno podataka za definiciju RDA vrijednosti.
- UL (Upper Tolerable Intake Level) - najviši prosječni dnevni unos za koji je vjerojatno da ne predstavlja rizik za zdravlje kod gotovo svih (97.5%) pojedinaca u zdravoj populaciji (Dietary Guidelines for Americans, 2015).

Također, kod planiranja prehrane i odabira namirnica važno je poznavati AMDR (Acceptable Macronutrient Distribution Ranges) vrijednosti tj. doprinose pojedinih nutrijenata dnevnom energetske unosu. U tablici 2 se nalaze RDA i AMDR vrijednosti makronutrijenata (proteina, ugljikohidrata i masti) za odrasle osobe (>18 godina), ovisno o potrebnom dnevnom kalorijskom unosu (Dietary Guidelines for Americans, 2015).

Tablica 2. Dnevne nutritivne potrebe odraslih muškaraca i žena ovisno o dobi i potrebnom dnevnom kalorijskom unosu (prema Dietary Guidelines for Americans, 2015).

		Žene (19-30)	Muškarci (19-30)	Žene (31-50)	Muškarci (31-50)	Žene (51+)	Muškarci (51+)
Preporučeni dnevni kalorijski unos (kcal)		2000	2400, 2600, 3000	1800	2200	1600	2000
Makronutrijenti							
Proteini, g	RDA	46	56	46	56	46	56
Proteini, % kcal	AMDR	10-35	10-35	10-35	10-35	10-35	10-35
Ugljikohidrati, g	RDA	130	130	130	130	130	130
Ugljikohidrati, % kcal	AMDR	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65	45-65
· Prehrambena vlakna, g	14 g/1000 kcal*	28	33.6	25.2	30.8	22.4	28
· Dodani šećeri, % kcal	DGA*	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
Masti, % kcal	AMDR	20-35	20-35	20-35	20-35	20-35	20-35
· Zasićene masti	DGA*	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%	<10%
· Linolna kiselina, g	AI	12	17	12	17	11	14
· Linolenska kiselina, g	AI	1.1	1.6	1.1	1.6	1.1	1.6

\*DGA= 2015-2020 Dietary Guidelines recommended limit; 14 g vlakana na 1000 kcal = AI za prehrambena vlakna

## 1.6. DODACI PREHRANI

Dodacima prehrani smatraju se pripravci koji imaju svrhu dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja, a proizvedeni su iz koncentriranih izvora hranjivih tvari (vitamini i minerali) ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom. Na tržište se stavljaju pojedinačno ili u kombinaciji, u dozirnomo obliku (kapsule, pastile, tablete i dr.) ili drugom obliku koji je pripremljen da se uzima u odmjerenim količinama i/ili posebnim načinom primjene (Pravilnik o dodacima prehrani, NN/126/2013; <https://zdravstvo.gov.hr>). Za razliku od toga, hrana za posebne prehrambene potrebe je hrana koja se zbog svojeg posebnog sastava ili posebnog načina proizvodnje jasno razlikuje od hrane za uobičajenu prehranu te koja je zbog svojih navedenih prehrambenih svojstava prikladna za prehranu osoba čije fiziološko stanje zahtijeva unos određenih sastojaka hrane kontroliranom i ciljanom prehranom te za prehranu zdrave dojenčadi i male djece (Zakon o hrani za posebne prehrambene potrebe, NN/39/2013).

Nutritivne potrebe organizma trebalo bi zadovoljiti energetske i nutritivno uravnoteženom prehranom. Pravilnim odabirom namirnica osigurava se unos esencijalnih vitamina, minerala, a također i prehrambenih vlakna i drugih prirodno prisutnih supstanci koje mogu imati pozitivan učinak na zdravlje. U nekim slučajevima mogu biti korisni suplementi, primjerice u nadoknadi jednog ili više nutrijenata, koje se iz nekih razloga ne može unijeti dovoljno putem hrane (Dietary Guidelines for Americans, 2015).

## 1.7. MALNUTRICIJA KOD ONKOLOŠKIH PACIJENATA

Pacijenti koji boluju od raka pod povećanim su rizikom za razvoj malnutricije bilo zbog same bolesti ili posljedica liječenja iste. Različiti su čimbenici povezani sa pojavom malnutricije, počevši od lokalizacije novotvorine, prisutnosti metastaza, načina liječenja te dobi pacijenta. Kemoterapija, radioterapija ili njihova kombinacija značajno utječu na rizik pojave malnutricije prvenstveno zbog mogućih nuspojava nastalih radi neselektivnosti terapije. Učestalost malnutricije veća je u starijih pacijenata i onih s uznapredovanim stadijem bolesti. Utjecaj tumora u kombinaciji

s terapijom može dovesti do stanja poput boli, umora, suhих уста i rana u ustima, poteškoća u gutanju, guste slina, disfagije, mučnine, povraćanja, konstipacije i dijareje nastale zbog infekcija ili malapsorpcije (Arends i sur., 2017b). Navedena stanja dovode do toga da pacijenti manje jedu i posljedično gube na tjelesnoj masi. Također, pacijenti kao glavne razloge izbjegavanja hrane navode dodatno gubitak apetita te gubitak okusa i mirisa (Hébuterne i sur., 2014).

Kako bi se što bolje razumjelo stanje u kojem se pojedini pacijent može naći s obzirom na promjene u nutritivnom statusu, potrebno je najprije definirati nekoliko ključnih pojmova:

ANOREKSIJA se može definirati kao stanje smanjenog unosa hrane kao posljedica smanjenog osjećaja gladi ili želje za konzumacijom hrane (Barajas Galindo i sur., 2017). Uzrok tome mogu biti promijenjeni signali gladi u CNS-u zbog same bolesti ili terapije, ali unos hrane može biti smanjen i zbog fizičkih promjena (primjerice mukozitisa, promijenjenog intestinalnog tranzita ili opstrukcije) (Mislang i sur., 2018).

MALNUTRICIJA UZROKOVANA BOLEŠĆU stanje je koje nastaje kao rezultat sistemske upale potaknute bolešću poput raka. Upalni odgovor uzrokuje oštećenja tkiva i pojavu anoreksije, koji onda mogu dovesti do značajnog gubitka tjelesne mase, promjena u sastavu tijela i smanjene fizičke sposobnosti (Cederholm i sur., 2017). Također je poznato da malnutricija povećava rizik od infekcija i hospitalizacija onkoloških pacijenata (Hébuterne i sur., 2014).

KAHEKSIJA se odnosi na kompleksan sindrom karakteriziran neplaniranim gubitkom tjelesne mase uz prateći gubitak mase skeletnih mišića s ili bez gubitka masnog tkiva (Arends i sur., 2017b). Uočena je kod najmanje polovice pacijenata koji boluju od raka, a često povezana s anoreksijom, upalom, inzulinskom rezistencijom i poremećenim metabolizmom ugljikohidrata, proteina i lipida (Hébuterne i sur., 2014). Najizraženija je kod pacijenata s karcinomom gastrointestinalnog trakta, gušterače, glave i vrata (Lavriv i sur., 2018). Takav se problem ne može riješiti konvencionalnom nutritivnom skrbi i često može dovesti do poremećaja funkcije organizma (Arends i sur., 2017b).

Tijekom PREKAHEKSIJE postoje simptomi koji prethode neželjenom gubitku tjelesne mase i mišića, primjerice gubitak apetita i promijenjena tolerancija glukoze, a rizik za pojavu same

kaheksije i njeno pogoršanje ovisi o lokalizaciji tumora, stadiju bolesti, opsežnosti sistemske upale i odgovoru pojedinca na postojeću terapiju (Arends i sur., 2017b; Thompson i sur., 2017).

SARKOPENIJA je smanjenje ili gubitak mišićne mase povezan sa starenjem ili bolešću. Tada je česta pojava umora, smanjenja snage i samim time fizičke aktivnosti što posljedično može smanjiti kvalitetu života bolesnika (Mislang i sur., 2018, Arends i sur., 2017b). Osim toga, kod pacijenata koji boluju od raka sarkopenija može povećati toksičnost terapije i pogoršati ishod, a primijećena je i dvostruko veća smrtnost kod kolorektalnog karcinoma s gubitkom mišićne mase >5% nakon kemoterapije (Mislang i sur., 2018).

SARKOPENIČNA PRETILOST je smanjena mišićna masa kod pretilih pojedinaca (Cederholm i sur., 2017). Često se gubitak mišićne mase ne primjećuje zbog viška masnog tkiva i ekstracelularne vode, no to je važan faktor u odgovoru na terapiju, predviđanju mogućih štetnih učinaka terapije te stanje može biti pogoršano ukoliko se ne prepozna prije operacije (Arends i sur., 2017b).

Pacijenti s karcinomom gastrointestinalnog trakta, glave i vrata, jetre ili pluća pod visokim su rizikom za razvoj malnutricije (Arends i sur., 2017b). Iako nema univerzalne metode, postoje različiti testovi i upitnici za otkrivanje rizika od malnutricije. Nutritivni status odraslih onkoloških pacijenata trebao bi se provjeravati validiranim testovima poput Alata probira malnutricije, *Malnutrition Screening Tool* (MST), Univerzalnog alata za probir malnutricije, *Malnutrition Universal Screening Tool* (MUST) (<https://www.bapen.org.uk/screening-and-must/must-calculator>) ili Alata probira malnutricije za pacijente koji boluju od raka, *Malnutrition Screening Tool for Cancer Patients* (MSTC) (Thompson i sur., 2017). Parametri koji se najčešće uzimaju u obzir su indeks tjelesne mase (BMI), neplanirani gubitak tjelesne mase, broj izgubljenih kilograma ili postotak izgubljene mase te smanjen unos hrane. Također, mogu se mjeriti i specifični biomarkeri kako bi se provjerila ozbiljnost sistemske upale, primjerice C-reaktivni protein (CRP) i albumin (Arends i sur., 2017b).

Učestalost malnutricije kod onkoloških pacijenata i dalje je vrlo visoka i pogađa 4 od 10 pacijenta (Hébuterne i sur., 2014). Pretpostavlja se da je u čak 10 do 20% smrtnih slučajeva vezanih



uz rak uzrok upravo malnutricija. S obzirom na to možemo reći kako su prehrana i nutritivni status pacijenata važan aspekt u skrbi onkoloških pacijenata. Također, nekoliko studija provedenih u europskim bolnicama pokazalo je kako je svega 30 do 60% pacijenata koji su bili pod rizikom za razvoj malnutricije dobilo potrebne savjete i preporuke vezano uz taj problem (primjerice oralne suplemente, enteralnu ili parenteralnu prehranu). U jednoj od studija pokazano je kako je u 40% slučajeva ozbiljnost malnutricije bila podcijenjena, stoga takvi, ozbiljno malnutrirani pacijenti, nisu dobivali potrebitu skrb. Čak iako su liječnici bili prepoznali mogući rizik, pacijenti i njihove obitelji često tome nisu pridavali posebnu pažnju (Arends i sur., 2017b). Rezultati jedne američke studije, koja je također istraživala učestalost i važnost malnutricije onkoloških pacijenata, pokazali su kako je 55% pacijenata oboljelih od raka tijekom terapije unosilo manje hrane nego prije dijagnoze. Uz manji dnevni kalorijski unos i moguće nuspojave terapije takvi pacijenti najčešće su gubili na tjelesnoj masi, što je u konačnici vodilo do lošijih prognoza. Dakle, prepoznavanje rizika od pojave malnutricije i uvođenje dodatne terapije od velike su važnosti (Hébuterne i sur., 2014).

## **2. OBRAZLOŽENJE TEME**

Rak je jedan od najvećih javnozdravstvenih problema u Republici Hrvatskoj i vodeći uzrok smrti diljem svijeta. Usprkos značajnom napretku u terapiji bolesti, kemoterapija i radioterapija, sami ili u kombinaciji, i dalje ostaju najčešće korišteni pristupi liječenja. Veliki nedostatak konvencionalne terapije raka je manjak selektivnosti iz kojeg proizlaze brojne nuspojave koje utječu na stanje pacijenta, podnošljivost terapije, a u konačnici i na ishod liječenja. Za mnoge pacijente terapija maligne bolesti je povezana s ozbiljnim nuspojavama koje značajno utječu na kvalitetu njihovog života. Jedna od najvažnijih nuspojava, a koja je direktno povezana sa stopama preživljenja pacijenata je i pojava malnutricije odnosno kaheksije.

Slijedom navedenog, osnovni cilj ovog rada je i doprinijeti razumijevanju uloge i mogućnosti javnog ljekarnika u prevenciji i ublažavanju malnutricije onkoloških pacijenata pravilnim savjetovanjem o prehrani, nadopuni uobičajene prehrane te ranom prepoznavanju potencijalnih klinički značajnih interakcija između lijekova/dodataka prehrani i farmakoterapije. Ovaj rad ne bavi se temama dječje onkologije i palijativne skrbi.

### **3. MATERIJALI I METODE**

U ovom teorijskom diplomskom radu prikazana je epidemiologija, patofiziologija i konvencionalna terapija raka s posebnim naglaskom na nuspojave koje se javljaju tijekom liječenja. Pretraživanjem recentne znanstvene i stručne literature istražene su najnovije smjernice za prevenciju i ublažavanje nekih od najčešćih nuspojava terapije bolesti. Poseban naglasak stavljen je na ublažavanje nuspojava u gastrointestinalnom sustavu što je posebno važno za postizanje zdrave tjelesne mase i prevenciju malnutricije odraslih onkoloških pacijenata. Detaljno su istražene strategije vezane uz prehranu i način života, također i dodaci prehrani i farmakoterapija.

U tu svrhu korištene su stručne knjige iz područja onkološke farmacije i kliničkog nutricionizma, stručni i znanstveni radovi u bibliografskim bazama podataka (*Pubmed, Cochrane, Medscape, UpToDate*), mrežne stranice i priručnici dostupni online prema ključnim riječima: cancer, chemotherapy, radiotherapy, nutrition therapy, dietary guidelines, adult, side effects, management, adverse effect, harmful effects, interactions.

Za izradu rada korišteni su programi Microsoft Office Word 2016 i Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).

## **4. REZULTATI I RASPRAVA**

## 4.1. NUTRITIVNE POTREBE PACIJENATA TIJEKOM KEMO/RADIOTERAPIJE

Pacijenti koji boluju od raka, odnosno imaju postavljenu dijagnozu malignog tumora, čine vrlo heterogenu skupinu s obzirom na stadij bolesti, operabilnost tumora ili prisutnost metastaza. Pristup takvoj heterogenoj populaciji kao jedinstvenoj grupi ljudi bio bi pogrešan s obzirom na to da različiti stadiji bolesti zahtijevaju različite intervencije sa različitim terapijskim ciljevima i očekivanim rezultatima (Vernieri i sur., 2018). Promjene u nutritivnom statusu takvih pacijenata nažalost su postale dio patogeneze bolesti i terapije, a nastaju iz niza razloga:

- promjene metabolizma i/ili hormonalnog statusa (npr. aktivacija kataboličkih puteva),
- mehaničke abnormalnosti
- nuspojave terapije
- uzroci psihosocijalne prirode.

Čimbenici koji direktno ili indirektno utječu na apetit utječu i na dnevni energetske unos, koji kod takvih pacijenta izrazito varira, od 4-53 kcal/kg/dan. Čest je slučaj gubljenja na tjelesnoj masi, ovisno o lokalizaciji novotvorine, veličini, tipu i stadiju bolesti. Kod pacijenata s rakom želuca ili pankreasa gubitak tjelesne mase primijećen je čak u 80% slučajeva (Ní Bhuachalla i sur., 2016).

U nekim slučajevima pacijenti dobivaju kilograme tijekom kemo/radioterapije, posebice oni koji boluju od raka dojke, prostate ili jajnika, a koji primaju određene tipove terapije. Povećanje tjelesne mase često je posljedica zadržavanja tekućine u organizmu pa bi takve pacijente trebalo savjetovati da se konzultiraju s liječnikom oko smanjenja unosa soli. Također, uzrok može biti povećanje dnevnog kalorijskog unosa i istodobnog smanjenja tjelesne aktivnosti, s obzirom da neki pacijenti jedu češće kako bi ublažili mučnine koje osjećaju na prazan želudac, a zbog različitih nuspojava terapije njihova fizička aktivnost je ograničena (<https://www.cancer.org>).

Kako bi se održao stabilan nutritivni status, obrasci prehrane moraju biti prilagođeni dnevnim energetske potrebama pojedinaca, *total energy expenditure* (TEE), što čini zbroj

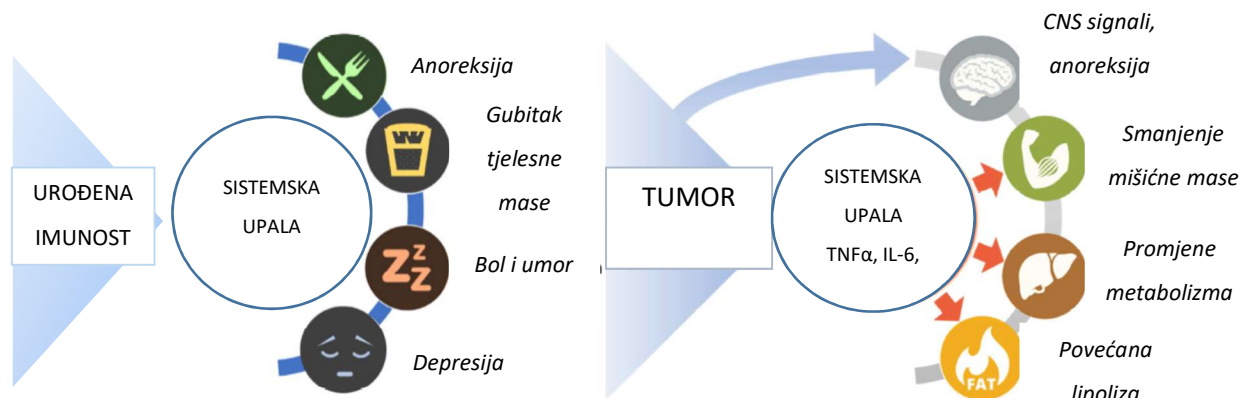
energije potrebne za bazalni metabolizam, *resting energy expenditure* (REE), fizičke aktivnosti i u malom postotku energije koja se u organizmu oslobađa iz hrane u obliku topline. Ne postoje dokazi da pravilna i uravnotežena prehrana potiče rast tumorskih stanica te iako postoje teorije kako nutrijenti „hrane tumor“ za takve tvrdnje nisu pronađeni nikakvi dokazi stoga ne bi trebale biti razlog odbijanja ili prestanka hranjenja. Bazalni metabolizam kod pacijenata s karcinomom može ostati nepromijenjen, rasti ili se smanjivati. Vrijednost REE (energija koja se troši u mirovanju), određivana indirektnom kalorimetrijom, kod oko 25% pacijenata je bila viša za 10%. Također, kod nekih pacijenata su pokazane niže REE vrijednosti od očekivanih, dok kod nekih nisu nađene razlike s obzirom na kontrole. Uspoređujući REE vrijednosti kod različitih lokalizacija tumora neki autori nalaze normalne REE vrijednosti kod karcinoma želuca ili kolorektalnog karcinoma, a veće vrijednosti od očekivanih kod karcinoma pankreasa ili pluća, stoga je u procjeni mogućih promjena u nutritivnom statusu pacijenta važna lokalizacija tumora. Kao vrijednosti TEE (ukupne energetske potrebe) uzimaju se jednake vrijednosti kao za zdrave pojedince, odnosno 25-30 kcal/kg/dan (Tablica 3), no treba uzeti u obzir početnu tjelesnu masu pacijenta s obzirom da će takvom grubom procjenom, TEE vrijednost kod pretilih biti precijenjena, a podcijenjena kod ozbiljno pothranjenih, tj. dnevne energetske potrebe potrebno je individualizirati (Arends i sur., 2017a).



Tablica 3. Nutritivne potrebe onkoloških pacijenata tijekom terapije (prema Arends i sur., 2017b; Garla i sur., 2017)

	NUTRITIVNE POTREBE
ENERGIJA	Za održavanje normalne tjelesne mase: 25–30 kcal/kg/dan; Za povećanje tjelesne mase: 30–35 kcal/kg/dan (>35 kcal/kg/dan kod veće pothranjenosti); Kod pretilih pacijenata: 21–25 kcal/kg/dan (kada je cilj postizanje idealne tjelesne mase, a energetske potrebe mogu porasti ukoliko se nutritivni status pogoršava)
PROTEINI	1.2-1.5 g/kg/dan, do 2 g u starijih (>65 g); kod akutne ili kronične bubrežne bolesti ne više od 1.2g
MASTI	30%-50% ukupnih energetske potreba (veći postotak kod pacijenata s rizikom od malnutricije i uznapredovanim stadijem bolesti, manji kod pretilih)
UGLJIKOHIDRATI	Ostatak; izbjegavati hranu i pića s dodanim šećerima

Jedan od mogućih uzroka promjene energetske potreba kod pacijenata s karcinomom je i često prisutna upala. Sistemska upala rezultira promjenama u metabolizmu makronutrijenata (ugljikohidrata, proteina i masti). Povećane su razine proupalnih citokina, prvenstveno interleukina 1 (IL-1), interleukina 6 (IL-6) i faktora nekroze tumora- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) koji osim na jetru utječu i na mozak, mišiće i masno tkivo (Slika 2). Dolazi do sinteze proteina akutne faze, smanjenja mišićne mase i mase proteina, a sistemska upala često je povezana i s inzulinskom rezistencijom i smanjenom tolerancijom na glukozu. Kapacitet za oksidaciju lipida je zadržan ili čak povišen, pogotovo kod onih kod kojih je prisutan gubitak tjelesne mase (Arends i sur., 2017a; Arends i sur., 2017b).



Slika 2. Povezanost imunološkog sustava i simptoma raka (prema Arends i sur., 2017b).

Minimalni dnevni unos proteina kod odraslih onkoloških pacijenata trebao bi iznositi 1 g/kg/dan, a ciljane vrijednosti su između 1.2 i 2 g/kg/dan, posebice kod pacijenata starijih od 65 godina, onih koji nisu fizički aktivni i kod pacijenata kod kojih je prisutna sistemska upala. Doze do 2 g/kg/dan, i iznad toga, sigurne su ukoliko je normalna funkcija bubrega, a ako postoji akutno ili kronično oštećenje bubrega unos proteina ne smije prelaziti 1 ili 1.2 g/kg/dan (Arends i sur., 2017a; Garla i sur., 2017). Između 30 i 50% dnevnog energetskeg unosa trebalo bi unijeti putem masti, veći udio kod onih koji gube, a manji kod onih koji dobivaju na tjelesnoj masi. Kod unosa masti paziti i na vrstu masti, tj ograničiti unos zasićenih masti na manje od 10%, a trans masti izbjegavati koliko je moguće (<https://www.cancer.org>). Ukoliko se radi o pacijentima koji gube na tjelesnoj masi a uz to je prisutna i inzulinska rezistencija preporuča se povećati udio masti a smanjiti udio ugljikohidrata kako bi se povećala energetska gustoća obroka a smanjilo glikemijsko opterećenje. Također, ne bi trebalo povećavati unos masti kod pretilih pojedinaca. Kako bi se očuvala i/ili postigla idealna tjelesna masa i kompozicija tijela preporučljivo je započeti s takvim režimom prehrane, provjeravati utjecaj na tjelesnu i mišićnu masu i po potrebi prilagoditi. Neki predlažu kako bi se učinkovitost dijetoterapije mogla povećati u sinergiji s fizičkom aktivnosti i/ili lijekovima (npr. za poticanje anabolizma ili kontrolu upale ili inzulinske rezistencije) no potrebna su daljna istraživanja za formiranje preporuka i smjernica (Arends i sur., 2017a; Garla i sur., 2017).

## 4.2. GENERALNE SMJERNICE ZA PREHRANU TIJEKOM KEMO/RADIOTERAPIJE

Primarni cilj dijetoterapije raka je postići i održati zdravu tjelesnu masu, nadoknaditi ili prevenirati nutritivne deficite, ojačati imunološki sustav kako bi se spriječile moguće infekcije i u konačnici održati i/ili poboljšati kvalitetu života (Garla i sur., 2017). Pravilna prehrana tijekom terapije raka pomoći će osobi da se osjeća bolje, zadrži potrebnu snagu i energiju te bolje podnosi nuspojave (<https://www.cancer.org>). Prema svim je smjernicama preferirani režim prehrane onaj bogat povrćem, voćem i cjelovitim žitaricama, a dodatne mjere ovise o tome gubi li osoba ili dobiva na tjelesnoj masi tijekom terapije. Također, obroci bi se trebali prilagoditi ovisno o prisutnosti određenih nuspojava, a to se može postići promjenom sastava obroka, ali i načina konzumiranja hrane. S obzirom na manjak kliničkih istraživanja koja bi potvrdila učinkovitost svake od navedenih mjera, mnoge se smjernice oslanjaju na vjerovanja stručnjaka. Nasuprot tome, postoje dokazi da dijetoterapija, tj. režimi prehrane krojeni prema individualnim potrebama i ciljevima od strane nutricionista ili drugog stručnjaka u tom području, poboljšava ishode liječenja kod pacijenata na kemoterapiji i/ili radioterapiji kako u bolničkih tako i vanbolničkih onkoloških pacijenata (Marx i sur., 2016).

Prehrana koja sadrži raznovrsne namirnice u različitim količinama donosi veći balans između pro-tumorskih i anti-tumorskih komponenti u organizmu. Zdravim obrascem prehrane smatra se prehrana bogata voćem i povrćem, a manje zdrava „zapadnjačka prehrana“ karakterizirana je visokim unosom crvenog i procesuiranog mesa. Neke meta-analize pokazale su povezanost između različitih obrazaca prehrane i rizika od određenih vrsta raka, tako se zapadnjačka prehrana često povezuje s povećanim rizikom od nastanka nekoliko vrsta raka, dok su zdravi obrasci prehrane pokazali smanjeni rizik (Vernieri i sur., 2018).

Prehrambeni režimi trebaju biti individualizirani i temeljeni na dokazima pa tako treba izbjegavati režime koji se populariziraju u medijima, a za koje ne postoje čvrsti znanstveni dokazi, primjerice niskouglikohidratna dijeta ili dijeta bogata mastima s obzirom da takvi režimi prelaze u ekstreme i daleko su od uravnoteženog. Prednosti još nisu potvrđene, a takva restriktivna prehrana kroz duži vremenski period nosi negativne posljedice. Tako ekscesivan unos masti,

posebice zasićenih, može povisiti razine LDL-kolesterola u krvi i samim time rizik od kardiovaskularnih bolesti. S obzirom da je povećan unos određenih vrsta namirnica, onih bogatih mastima, smanjen je unos ostalih, pa s obzirom na manjak raznovrsnosti postoji rizik od pojave deficita mikronutrijenata i smanjenog unosa primjerice vlakana koji su važni za održavanje zdravlja crijevne mikroflore. Poremećaji mikroflore mogu dovesti do oksidativnog stresa i posljedično do upalnih promjena. Izrazito smanjen unos ugljikohidrata pak dovodi do sinteze ketonskih tijela koji mogu negativno utjecati na mišiće, kosti, razinu glukoze u krvi te uzrokovati i pad koncentracije (Lim, 2018). Obzirom na navedeno, izrazito je važno znati procijeniti vjerodostojnost izvora podataka. Danas se često priča o zdravom načinu života i pravilnoj prehrani, no pacijent mora biti svjestan kako često informacije koje pronalazi na internetu i u medijima nisu nužno i točne. Treba se naglasiti važnost pravilne informiranosti pacijenata, tako osobe koje boluju od neke bolesti savjete trebaju tražiti od stručnjaka, a ljekarnik je često osoba kojoj se pacijent obraća u potrazi za dodatnim informacijama tijekom terapije.

Raznovrsna prehrana osigurat će unos svih potrebnih nutrijenata, no i u raznovrsnoj prehrani postoje namirnice koje treba preferirati i one koje treba izbjegavati ili u potpunosti izbaciti. Prema smjernicama, prehrana bi se trebala bazirati na povrću, a trebalo bi ograničiti unos crvenog i procesuiranog mesa, dakle mijenjati meso za biljne namirnice barem nekoliko puta tjedno. Dnevno jesti barem 2,5 porcije povrća i voća, uključujući citruse, osim ako su prisutne rane u ustima, tada izbjegavati kiselo. **Masti** su važan izvor energije no potrebno je pripaziti na izvor masti (Tablica 4) i vrstu masnih kiselina (Tablica 5) pa se tako treba ograničiti unos zasićenih i trans-nezasićenih masnih kiselina, a preferirati unos mononezasićenih i polinezasićenih. Naziv „hidrogenirana“ ili „djelomice hidrogenirana biljna mast“ označava prisustvo trans-masti u namirnici. Izbjegavati prženje u ulju ili na masti, birati radije kuhanje ili pečenje. Također, birati mlijeko i mliječne proizvode s manjim udjelom masti. Izbjegavati unos **ugljikohidrata** putem zaslađenih napitaka, brze hrane i slatkiša, a preferirati unos putem povrća i voća jer se time osim jednostavnih šećera unose i vlakna, ali i potrebni vitamini, minerali te fitonutrijenti. Osobe koje boluju od raka često trebaju unositi veće količine **proteina** (do 2 g/kg/dan) kako bi se nadoknadili deficiti proteina uzrokovani povećanom razinom kataboličkih reakcija u organizmu. Osim toga, potrebno je ograničiti unos slane, dimljene i ukiseljene hrane i ne zaboraviti unositi dovoljne količine tekućine, pogotovo ukoliko se tekućina gubi povraćanjem i/ili dijarejom, kako bi se

spriječila moguća dehidracija. Bolest i terapija mogu utjecati na način na koji tijelo tolerira hranu i koristi nutrijente, stoga je poželjno isprobati nove namirnice ako se iz određenih razloga neke uobičajene namirnice moraju izbjegavati (Vernieri i sur., 2018; <https://www.cancer.org>).

Tablica 4. Izvori makronutrijenata koje treba preferirati (prema <https://www.cancer.org>; <http://chemocare.com>).

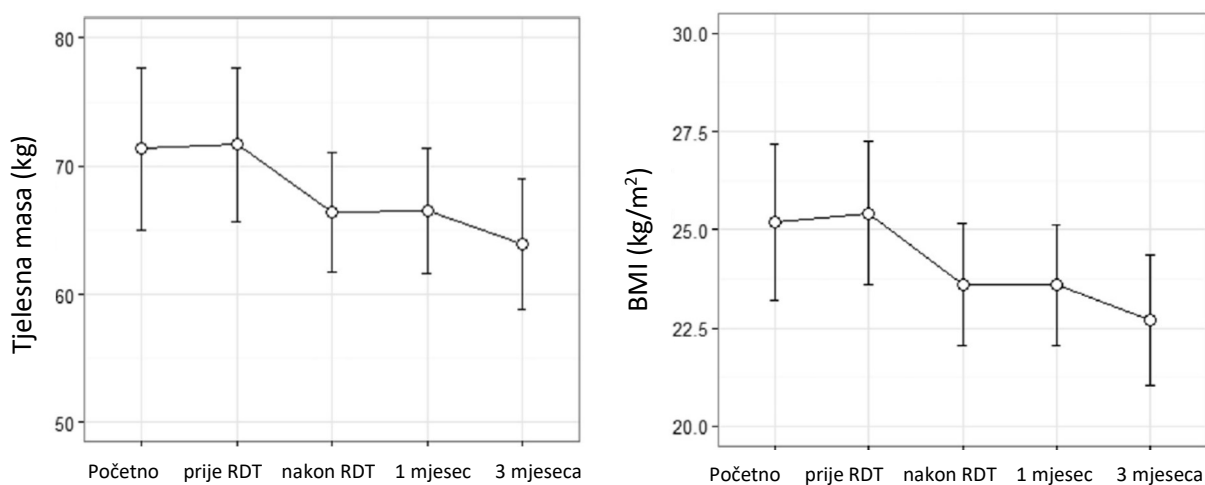
Makronutrijenti	Dobri nutritivni izvori
Proteini	perad, riba, jaja, leguminoze, soja, orašasti plodovi, sjemenke, mliječni proizvodi s manje masti, tofu
Masti	masna riba, maslinovo ulje, kanola ulje, ulje avokada, sjemenki lana ili orašastih plodova
Ugljikohidrati	voće (zrelo), povrće, cjelovite žitarice, leguminoze, krumpir, riža, tjestenina, kukuruz

Tablica 5. Vrste masnih kiselina i njihovi nutritivni izvori (prema <https://www.cancer.org>; <http://chemocare.com>).

Vrsta masnih kiselina	Nutritivni izvori
Zasićene masne kiseline	hrana životinjskog porijekla (meso, mlijeko i mliječni proizvodi), kokosovo i palmino ulje
Mononezasićene masne kiseline	maslinovo ulje, kanola ulje, ulje kikirikija
Trans-nezasićene masne kiseline	margarin, biljna mast, pržena hrana, grickalice, mliječni proizvodi, komercijalno dostupni kolači, torte, maslac od kikirikija
Polinezasićene masne kiseline	masna riba, suncokretovo, laneno, kukuruzno ulje, ulje šafranike

## 4.2.1. SMJERNICE ZA PREHRANU OSOBA KOJE GUBE NA TJELESNOJ MASI

Gubitak kilograma tijekom ciklusa određenih tipova kemoterapije i/ili radioterapije čest je slučaj (Slika 3). Pacijentima se preporuča vaganje jednom tjedno kako bi se utvrdilo održava li se tjelesna masa stalnom, a primijeti li se gubitak kilograma pacijenta je potrebno savjetovati da se javi liječniku. Gubljenje kilograma može odvesti u malnutriciju, a malnutricija najčešće dovodi do loših ishoda i prekida terapije. Malnutricija se javlja i kod pacijenata koji su imali višak kilograma na početku terapije (<https://www.cancer.org>; <http://chemocare.com>; Quapos 4, 2009).



Slika 3. Promjena tjelesne mase i indeksa tjelesne mase (BMI) tijekom radioterapije raka (glave i vrata) (Arribas i sur., 2017).

Kada osoba ima dobar apetit, relativno se lako može pridržavati režima uravnotežene prehrane, no kako tijekom terapije često dolazi do postepenog ili naglog slabljenja ili gubitka apetita, okusa i mirisa, a mogu se i javiti i druge nuspojave koje otežavaju hranjenje, primjerice mukozitis, tada je prilično teško pridržavati se ikakvog režima prehrane. U tom slučaju je bitnije da osoba redovito jede i unosi dovoljno kalorija kako bi se održala stalna tjelesna masa i mišićna masa tijekom i između ciklusa kemoterapije i/ili radioterapije. U tablici 6 navedene su strategije koje bi mogle pomoći u motiviranju pacijenata bez ili s malo apetita. O hranjenju se treba

razmišljati kao o dijelu terapije, a jesti se treba najmanje tri do šest puta na dan. Kada se uz zdravu i uravnoteženu prehranu gubi tjelesna masa, a uz to postoji i manjak apetita, u redu je uzimati i drugu hranu koja se smatra manje zdravom a koja osobi odgovara. Tako grickalice, iako manje zdrav izvor nutrijenata, mogu poslužiti kao izvor dodatnih kalorija. Potrebno je izbjegavati namirnice koje mogu pogoršati postojeće nuspojave, primjerice kokice, nezrelo voće i povrće ukoliko je prisutna dijareja, a ukoliko su prisutne rane u ustima izbjegavati kiselu hranu i suhe grickalice, a preferirati hladnu hranu ili sladoled (<https://www.cancer.org>; <http://chemocare.com>; Quapos 4, 2009).

*Tablica 6. Strategije za pomoć u motiviranju pacijenata s malo ili bez apetita da jedu (prema Quapos 4, 2009)*

Strategije vezane uz obrok
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Jestiti više manjih i raznovrsnijih obroka tokom dana</li> <li>· Jestiti umjereno začinjenu hranu, slabog mirisa i po mogućnosti hladniju</li> <li>· Voće i povrće konzumirati jedino zrelo, a može i u obliku sokova ukoliko to pacijentu bolje odgovara</li> <li>· Izbjegavati obroke svaki dan u isto vrijeme. Pacijent bi trebao jesti kada god je gladan, čak i tijekom noći</li> <li>· Imati pri ruci grickalice između obroka, ali i brze obroke poput jogurta, žitarica i mlijeka, sira, krekerja, keksa, suhog voća, orašastih plodova</li> </ul>
Strategije vezane uz pripremu obroka i način konzumacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Obroke servirati tako da izgledaju primamljivo</li> <li>· Jestiti u prostoriji u kojoj se ne kuha</li> <li>· Osigurati distrakcije tokom jela kako ne bi nastupila preuranjena sitost – slušati glazbu tokom jela, voditi razgovor...</li> </ul>

### Ostale strategije

- Ponuditi pacijentu hranu s obzirom na njegove želje tj. dopustiti pacijentu da sam sudjeluje u odabiru svoje prehrane bez velikih promjena. Dovoljno je da pacijenti žele jesti te da unose dovoljne količine hrane. Dobro je da jedu omiljenu hranu, no trebali bi ju izbjegavati u slučajevima akutne mučnine i povraćanja kako se ne bi javila averzija prema toj istoj hrani

Osim grickalica, namirnice bogate kalorijama, ali i nutrijentima, koje mogu poslužiti kao dodatan obrok su: sušeno voće, sjemenke, orašasti plodovi, visokokalorične žitarice za doručak, ulja poput maslinovog ili kanola ulja, 100%-tni voćni sokovi, dijetetski napici (<http://www.aicr.org>). Dijetetski napici ili enteralni pripravci posebno su kategorizirana hrana koja se naziva hrana za posebne medicinske potrebe i izdaje se na liječnički recept uz preporuku bolničkog liječnika specijalista (Ensure plus, Ensure plus fibre, Alitraq, ProSure, Supportan). Takvi napici nutritivno su izbalansirani, a često i visokokalorični i koriste se kao zamjenski i/ili dodatni obroci kod onih pacijenata koji uobičajenom prehranom ne mogu unijeti dovoljno nutrijenata i kalorija, također kod pacijenata čije je hranjenje otežano promjenama u gastrointestinalnom sustavu, primjerice otežanim žvakanjem i gutanjem. Najbolje bi bilo takve napitke uzimati u manjim pakiranjima i različitih okusa, a osim samostalno mogu se uzimati i uz topli ili hladni obrok. Mogu se uzimati i enteralno iako to nije najugodniji način primjene za pacijente (Quapos 4, 2009). Osim kaloričnih napitaka često se uz uobičajenu prehranu mogu kombinirati i određeni suplementi, no ako se ni tada ne uspiju zadovoljiti nutritivne potrebe preporuča se enteralna, a zatim i parenteralna prehrana. Kandidati za enteralnu prehranu su oni pacijenti koji ne mogu unijeti i/ili probaviti dovoljno nutrijenata dulje od 1-2 tjedna, no i svi ostali kod kojih se uoči potreba tokom citotoksičnih terapija. Parenteralna prehrana koristi se u onim situacijama kada je gastrointestinalni trakt ozbiljno oštećen, odnosno kada enteralno hranjenje nije izvedivo, kada je kontraindicirano ili se ne podnosi dobro (Arends i sur., 2017a; Garla i sur., 2017).



## 4.2.2. SMJERNICE ZA PREHRANU OSOBA KOJE DOBIVAJU NA TJELESNOJ MASI

Nuspojave terapije, promjene u prehrani i manjak fizičke aktivnosti neki su od razloga zašto određeni pacijenti neplanirano dobivaju na tjelesnoj masi tijekom terapije, a najčešće se radi o pacijentima s rakom dojke, jajnika ili prostate, odnosno onim pacijentima koji primaju određene tipove hormonske terapije ili kemoterapije (<https://www.cancer.org>; <http://www.aicr.org>). Kako bi se utvrdio stvarni uzrok povećanja tjelesne mase, potrebno je savjetovati pacijenta da se obratiti liječniku. Neki citostatici katkada uzrokuju zadržavanje vode u tijelu pa će liječnik u tom slučaju preporučiti dijetu sa smanjenim unosom soli. Uzrok može biti i povećan unos hrane uz smanjenu fizičku aktivnost te se tada preporuča dijeta sa smanjenim kalorijskim unosom i povećanje fizičke aktivnosti. Prilikom smanjivanja dnevnog kalorijskog unosa važno je i dalje unositi dovoljno nutrijenata, a najčešće se preporuča gubitak od 0,5-1 kg tjedno sve do postizanja idealne tjelesne mase. Također, ne treba zaboraviti da problem povećanog unosa hrane može biti i psihosocijalne prirode (<https://www.cancer.org>).

Ukoliko je prisutan višak kilograma potrebno je ograničiti konzumaciju visokokalorične hrane i pića, smanjiti veličinu obroka, pogotovo onog bogatog kalorijama, na onu koja je dovoljna da se postigne sitost. Od namirnica birati one biljnog porijekla (povrće, voće, leguminoze i cjelovite žitarice) s obzirom da takve namirnice obiluju nutrijentima, zasićuju, a imaju malo kalorija i masti, birati napitke s malo ili bez kalorija, a najbolje bi bilo većinom piti samo vodu, osim ako nije drugačije preporučeno od strane liječnika specijalista. Pripaziti na unos ugljikohidrata i masti pa tako izbjegavati hranu s dodanim šećerima (sportska pića, gazirana pića i zaslađeni voćni sokovi, pohana hrana, brza hrana, deserti, zaslađene žitarice za doručak), birati kruh i tjesteninu sa cjelovitim žitaricama, jesti smeđu umjesto bijele riže i birati mliječne proizvode s niskim udjelom masti (1% m.m.), smanjiti unos maslaca i majoneze. Osim toga, bilo bi dobro čitati oznake na namirnicama, provjeriti veličinu porcije i količinu kalorija te biti svjestan da oznaka „malo masti“ ili „bez masti“ ne znači nužno i „malo kalorija“. Također, bilo bi dobro povećati tjelesnu aktivnost te izvoditi aktivnosti koje pomažu smanjiti stres i umor. Dodaci prehrani za gubljenje kilograma se ne preporučuju s obzirom na moguće interakcije s postojećom terapijom. Potrebno je savjetovati

pacijenta da obavijesti svog liječnika o svim dodacima prehrani koji se koriste ili planiraju koristiti (Vernieri i sur., 2018; <https://www.cancer.org>; <http://www.aicr.org>).

## 4.3. STRATEGIJE ZA PREVENCIJU I UBLAŽAVANJE NUSPOJAVA KEMO/RADIOTERAPIJE

### 4.3.1. KEMO/RADIOTERAPIJOM IZAZVANA MUČNINA I POVRAĆANJE

Mučnina je subjektivan, neugodan osjećaj obično povezan s epigastričnom regijom, a može rezultirati povraćanjem. S obzirom na subjektivnu narav, pojavnost, trajanje i intenzitet mučnine razlikuje se od osobe do osobe (Horn, 2008). Povraćanje je refleksno i naglo izbacivanje sadržaja gornjeg gastrointestinalnog trakta kao posljedica snažnih i neprestanih kontrakcija torakalnih mišića i abdomena (Wilhelm i sur., 2007).

Postoji pet tipova kemo/radioterapijom uvjetovanih mučnina/povraćanja:

- akutno,
- odgođeno,
- anticipatorno (ili ekspektativno),
- probojno
- refraktorno.

Akutno znači da mučnina i/ili povraćanje nastupaju u roku od nekoliko minuta i sati do 24 sata od primanja kemoterapije, odgođeno - više od 24 sata i sve do tjedan dana nakon kemoterapije i anticipatorna mučnina/povraćanje nastaje prije primjene kemoterapije kao naučena reakcija nakon osjetnog podražaja, primjerice mirisa bolnice ili pogleda na bolničko osoblje, a podsjeća bolesnika na prijašnje, loše iskustvo s kemoterapijom (Marx i sur., 2016; <https://www.cancer.org>). Anticipatorna mučnina i povraćanje mogu uzrokovati averzije prema određenoj hrani, tj. može se

dogoditi da osoba poveže hranu koju je jela (u danima oko kemoterapije) s osjećajem mučnine (Marx i sur., 2016). Probojna mučnina/povraćanje javlja se nakon primijenjene standardne profilaktične antiemetske terapije, a prestaje po primjeni dodatne antiemetske terapije. Refraktorna mučnina/povraćanje ona je koja se ne može suzbiti niti primjenom dodatne antiemetske terapije (Radić i sur., 2015).

Patogeneza mučnine i povraćanja induciranih kemoterapijom je kompleksna. Smatra se da je mjesto koje djeluje kao okidač unutar gastrointestinalnog trakta. Kemoterapeutici mogu izravno djelovati na enterokromafilne stanice gastičnog epitela, uzrokujući otpuštanje neurotransmitera serotonina i supstancije P. Otpušteni neurotransmiteri stimuliraju nervus vagus i podražaj se prenosi u kemoreceptorsku okidačku zonu. Signali prenošeni serotoninom, supstancijom P, ali i drugim neurotransmiterima poput dopamina i histamina, procesiraju se u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni i centru za povraćanje koji zatim koordiniraju relevantne muskulturne pokrete za indukciju mučnine i/ili povraćanja. Dodatni aferentni put je onaj iz kore mozga. Centar za povraćanje dakle može se aktivirati preko većeg broja receptora: 5-HT<sub>3</sub>, H, D<sub>2</sub>, M, NK1. Lijekovi koji se koriste u prevenciji i liječenju kemoterapijom inducirane mučnine i povraćanja najčešće blokiraju vezanje neurotransmitera za navedene receptore (Marx i sur., 2016; Radić i sur., 2015).

S pojavom novih antiemetika učestalost povraćanja smanjila se za procijenjenih 20%. Napori za smanjenje mučnina bili su manje učinkoviti, s obzirom da i dalje oko 60% pacijenata osjeća mučninu iako uzima antiemetike (Hsieh i sur., 2015). Mučnina dakle i dalje izaziva stres kod većine pacijenata koji primaju kemoterapiju. Također, pokazalo se da kemoterapijom izazvani mučnina i povraćanje utječu na prehranu, rizik od malnutricije i kvalitetu života pacijenata (Marx i sur., 2016). Uzevši sve to u obzir, od velike je važnosti poznavati osnovne strategije ublažavanja mučnine i povraćanja, a neke su navedene u tablici 7. Prije svega potrebno savjetovati pacijenta da se obrati liječniku kako bi se utvrdio stvarni uzrok mučnina/povraćanja kako se ne bi previdilo neko drugo, ozbiljno stanje. Ukoliko je prisutno povraćanje, savjetovati pacijenta da obavezno pazi na hidrataciju pijući vodu ili hranjive napitke, no ukoliko je povraćanje uporno i neprestano, savjetovati pacijentu da se obratiti liječniku zbog opasnosti od dehidracije, poremećaja u ravnoteži elektrolita i drugih potencijalnih problema. Kada je povraćanje pod kontrolom, savjetovati čest

unos malih količina mekane hrane i dovoljan unos tekućine, tj. vode ili primjerice nezaslađenih sokova (<http://www.aicr.org>).

Tablica 7. Strategije za ublažavanje mučnine i povraćanja (prema Marx i sur., 2016; Ryan i sur., 2016; <http://www.aicr.org>)

Strategije vezane uz obrok
<ul style="list-style-type: none"><li>· Izbjegavati pretjerano začinjenu, masnu, prženu i slatku hranu</li><li>· Preferirati hladnu hranu i piće (hladna jela imaju manje mirisa i okusa)</li><li>· Piti (hladna) pića između jela poput limunade ili voćnog soka</li><li>· Konzumirati hranu koja se dobro podnosi, s neutralnim mirisima</li><li>· Izbjegavati hranu grube i hrapave površine</li><li>· Konzumirati suhu hranu poput krekerja, pereca i žitarica, osim toga mogu se probati i: juhe, voćni kompoti (kruške, breskve), zobena kaša, jogurt...</li><li>· Izbjegavati omiljenu hranu kod napada mučnine kako se ne bi stvorila averzija prema toj hrani</li><li>· Izbjegavati jesti 1-2 sata prije terapije</li></ul>
Strategije vezane uz način konzumacije
<ul style="list-style-type: none"><li>· Jest polako</li><li>· Mali i česti obroci</li><li>· Izbjegavati preskakanje obroka</li><li>· Jest prije nego se pojavi osjećaj gladi (glad može pogoršati mučnine)</li><li>· Izbjegavati prejedanje</li></ul>
Strategije vezane uz okolinu
<ul style="list-style-type: none"><li>· Jest izvan prostorije u kojoj se priprema hrana</li><li>· Jest u provjetреноj prostoriji ugodne temperature</li><li>· Odmarati nakon obroka</li><li>· Ne pripremati jela prilikom napada mučnine</li><li>· Izbjegavati snažne mirise poput parfema ili sredstava za čišćenje</li></ul>

#### 4.3.1.1. TERAPIJA MUČNINE I POVRAĆANJA IZAZVANIH KEMO/RADIOTERAPIJOM

U prevenciji i liječenju mučnine i povraćanja izazvanih kemo/radioterapijom najčešće je korišten farmakološki pristup (Moradian i Howell, 2015). Pravilnom uporabom antiemetičkih režima, povraćanje i u manjoj mjeri mučnina mogu biti prevenirani u većoj mjeri, ali ne i kod svih pacijenata (Jordan i sur., 2015). Osnovni princip antiemetičke terapije je neurokemijaska kontrola povraćanja. Dok mehanizam nastanka još nije u potpunosti razjašnjen, prepoznata je uloga perifernih neuroreceptora i kemoreceptorske okidačke u kojoj se nalaze receptori za serotonin, histamin (H1 i H2 receptori), dopamin, acetilkolin, opioide i mnoge druge endogene neurotransmitere. Mnogi antiemetici djeluju kompetitivno blokirajući navedene receptore, tako inhibirajući stimulaciju perifernih neurona u kemoreceptorskoj okidačkoj zoni i centru za povraćanje (Moradian i Howell, 2015).

Tri su kategorije antiemetika s najvećom učinkovitosti za liječenje i prevenciju mučnine i povraćanja izazvanih kemo/radioterapijom, a koriste se samostalno ili u kombinaciji:

- 5-HT3 antagonisti (ondansetron, granisetron, palonosetron)
- NK1 antagonisti (aprepitant, fosaprepitant, rolapitant, netupitant)
- Glukokortikoidi (deksametazon) (Moradian i Howell, 2015).

Kemoterapeutici se razlikuju prema svom emetogenom riziku pa tako razlikujemo one s visokim, umjerenim, niskim i minimalnim emetogenim rizikom. U profilaksi mučnine i povraćanja kod pacijenata koji primaju visoko emetogenu i antraciklin/ciklofosamid baziranu kemoterapiju (rizik od povraćanja >90%) preporučuje se kombinacija antagonista 5-HT3 receptora, antagonista neurokininskog NK1 receptora i deksametazona (Jordan i sur., 2017). Nedavno je odobren i prvi antiemetik koji sadrži kombinaciju lijekova, NEPA, a sadrži visokoselektivni antagonist NK1 receptora netupitant i 5-HT3 antagonist palonosetron. S obzirom da je netupitant umjereni inhibitor citokroma P450 3A4 (CYP3A4), oralno primjenjivanom deksametazonu mora se smanjiti doza kada se primjenjuje u kombinaciji s NEPA (Jordan i sur., 2015). Palonosetron je 5-HT3 antagonist druge generacije i ima prednost nad antagonistima prve generacije (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron) koji mogu biti odabrani iz ekonomskih razloga (Moradian i Howell, 2015). Kod umjereno emetogene kemoterapije (rizik od povraćanja 30 do 90%), indicirana je

profilaksa s 5-HT3 antagonistima i deksametazonom. U slučaju karboplatina uz 5-HT3 antagoniste i deksametazon može se dodati NK1 antagonist. Profilaksa s antagonistom 5HT-3 receptora, NK1 antagonistom i deksametazonom trebala bi biti primijenjena i kod kemoterapije koja traje više od nekoliko dana (cisplatin, etopozid, bleomicin) ili kod visokih doza melfalana (Jordan i sur., 2017). Za prevenciju mučnine i povraćanja kod nisko emetogene kemoterapije preporučeno je deksametazon s ili bez antagonista dopamine (Moradian i Howell, 2015).

Tablica 8. Akutna i odgođena antiemetska profilaksa kod kemoterapije koja se prima jedan dan (prema Jordan i sur., 2017; Jordan i sur., 2015; Moradian i Howell, 2015).

Emetogeni rizik	Akutna faza (prije kemoterapije)	Odgođena faza (od 24 sata nakon kemoterapije)
<b>visok (&gt;90%)</b>		
cisplatin, karmustin, dakarbazin, antraciklin-ciklofosfamid kod raka dojke	5-HT3 antagonisti (palonosetron)	-
	NK1 antagonisti (aprepitant oralno ili fosaprepitant intravenozno)	fosaprepitant ili netupitant/palonosetron samo 1. dan, aprepitant 2. i 3. dan ovisno o stanju (izostaviti ako je fosaprepitant priman 1. dan)
	deksametazon	deksametazon, 2.-4. dan
<b>umjeren (&gt;30-90%)</b>		
kemoterapija bazirana na karboplatinu	5-HT3 antagonisti	-
	NK1 antagonisti	fosaprepitant ili netupitant/palonosetron samo 1. dan, aprepitant 2. i 3. dan ovisno o stanju (izostaviti ako je fosaprepitant priman 1. dan)
	deksametazon	deksametazon, 2.-4. dan
ifosfamid, oksaliplatin, irinotekan	5-HT3 antagonisti (palonosetron)	-
	deksametazon	deksametazon samo kod kemoterapije s povećanim potencijalom za odgođeno povraćanje, npr. oksaliplatin, doksorubicin, ciklofosfamid, bendamustin
<b>nizak (10-30%)</b>	deksametazon ili 5-HT3 antagonisti ili metoklopramid	-
<b>minimalan (&lt;10%)</b>	bez rutinske profilakse	bez rutinske profilakse

U slučaju refraktorne mučnine i povraćanja preporučeno je promijeniti prethodni profilaktički antiemetogeni režim i ukoliko je prisutna anksioznost, dodati benzodiazepine poput lorazepama ili alprazolama. Kod visoko emetogene kemoterapije preporučeno je olanzapin od prvog do četvrtog dana kemoterapije kao zamjena za aprepitant ili fosaprepitant u profilaktičkom režimu, a kod umjereno emetogene kemoterapije aprepitant ili fosaprepitant mogu biti dodani palonosetronu i deksametazonu (Moradian i Howell, 2015).

Kod probojne mučnine i povraćanje preporučuju se antagonisti dopamina (metoklopramid), benzodiazepini (olanzapin), antikolinergici i deksametazon. Metoklopramid može biti zamjena 5-HT3 antagonistima ili u profilaktičkom režimu može biti korišten neki drugi 5-HT3 antagonist. Preporučeno je da se probojna mučnina liječi agensom iz skupine lijekova koja nije korištena u profilaksi (Moradian i Howell, 2015).

Kod kemoterapije koja se prima više dana i kod visokih doza kemoterapije uz transplataciju hematopoetskih matičnih stanica ili koštane srži preporuča se prva generacija 5-HT3 antagonista u kombinaciji s deksametazonom svakog dana tijekom primanja kemoterapije. Također, dodatak aprepitanta 5-HT3 antagonistu i deksametazonu značajno je poboljšalo odgovor u pacijenata koji su 5 dana primali cisplatin (Moradian i Howell, 2015).

### 4.3.2. KEMO/RADIOTERAPIJOM IZAZVANA DIJAREJA

Dijareja je pojava učestalih, vodenastih stolica, a smatra se da većina pacijenata tijekom kemoterapije i/ili radioterapije razvije određeni stupanj ove nuspojave u akutnom obliku (Radić i sur., 2015). Kada se govori o dijareji uzrokovanoj radioterapijom, najčešće je riječ o radioterapiji nekog dijela gastrointestinalnog sustava, a kemoterapeutici koji najčešće uzrokuju dijareju su fluorouracil i irinotekan (Ryan i sur., 2016; <http://www.aicr.org>; Andreyev i sur., 2014). Uzrok dijareje mogu biti i drugi lijekovi (laksativi, antibiotici), operacija, prisutnost infekcija, osjetljivost na hranu ili pak emocionalni distres. Također, u određenih tipova gastrointestinalnih karcinoma sam tumor može stimulirati dijareju. Obzirom na navedeno, potrebno je savjetovati pacijenta da se kod pojave dijareje najprije obrati liječniku kako bi se utvrdio stvarni uzrok. Također, potrebno je obavijestiti liječnika ukoliko je dijareja ustrajana kako ne bi došlo do dehidracije (Ryan i sur., 2016; <http://www.aicr.org>).

Akutna dijareja nastupa unutar 24 sata od primijenjene terapije, a ona koja se pojavi nakon više od 24 sata naziva se odgođena. Postoji nekoliko tipova dijareje uzrokovane kemo/radioterapijom, uključujući osmotsku, sekretornu, eksudativnu, infektivnu, ali i dijareju zbog poremećaja motiliteta crijeva, malapsorpciju i steatoreju. Ozbiljnost dijareje karakterizirana je skalom 1-5 Nacionalnog Instituta za rak, *National Cancer Institute* (NCI), što je navedeno u tablici 9 (Marian i Roberts, 2010).

Tablica 9. NCI podjela dijareje prema ozbiljnosti (prema Marian i Roberts, 2010; Radić i sur., 2015)

Stupanj	Karakteristike
1	pojava < 4 stolice više od uobičajenog prosjeka
2	pojava 4 – 6 više stolica tijekom dana ili noći, bol u trbuhu, tragovi krvi u stolici
3	pojava > 7 stolica, inkontinencija vodenih stolica, nemogućnost adekvatne brige o sebi, pojava krvi miješane sa stolicom i/ili sluzi, jaka bol, moguća potreba za parenteralnom prehranom, moguća dehidracija
4	opće loše stanje pacijenta
5	smrt



Nije poznato je li uzrok dijareje relativno smanjenje apsorptivnog kapaciteta crijeva zbog uništenja epitela terapijom ili je uzrok promijenjen osmotski gradijent i povezane enzimske promjene koje rezultiraju smanjenom apsorpcijom i povećanjem intestinalne sekrecije fluida i elektrolita (Marian i Roberts, 2010). Mnoge su studije pokazale kako je patoetiologija dijareje uzrokovane kemo/radioterapijom zapravo bazirana na indirektnom biološkom signaliziranju vjerojatnije nego direktnom oštećenju tkiva (Sonis i sur., 2014).

Dijareja je ozbiljan, a nažalost često i zanemarivan problem. Pacijenti s ozbiljnom dijarejom (stupanj 3-4) mogu zahtijevati hospitalizaciju s obzirom na mogući ozbiljan gubitak tekućine i elektrolita, dehidraciju, nutritivne deficite, renalnu insuficijenciju, ali i komplikacije s infekcijama koje mogu dovesti do sepse, a ponekad i do smrti. Potrebno je najprije pronaći pravi uzrok dijareje, a potom pacijentu savjetovati redovito uzimanje propisanih ili preporučenih antidijaroika, odmaranje, primjerenu hidrataciju i promjene u prehrani. Jedno istraživanje pokazalo je iznenađujuće malu adherenciju pacijenata kada je riječ o antidijaroicima. Čak među onima koji su koristili lijekove, trajanje nije bilo dulje od 2.5 dana. Potrebno je objasniti pacijentu važnost adherencije s obzirom da komplikacije ozbiljne dijareje mogu dovesti i do smrtnih ishoda (Ryan i sur., 2016; Sonis i sur., 2014; Marian i Roberts, 2010).

Tablica 10. Strategije za ublažavanje dijareje (prema Ryan i sur., 2016; Radić i sur., 2015; <http://www.aicr.org>; Marian i Roberts, 2010).

Strategije vezane uz obrok
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Izbjegavati hranu koja može pogoršati dijareju (pržena, masna i začinjena hranu, mliječni proizvodi (laktoza), suhe šljive, cjelovite žitarice, sirovo i nedovoljno zrelo povrće i voće, povrće bogato (netopljivim) vlaknima poput brokule, cvjetače, kukuruza, graha, graška, kupusa), luk i citrusne</li> <li>· Izbjegavati sok od jabuke i kruške, kofein, alkohol, zaslađene sokove bogate sorbitolom</li> <li>· Preferirati vodu i malo ili umjereno zaslađene napitke poput nekih sportskih napitaka</li> <li>· Hrana za probati: kuhana riža, tvrdo kuhana jaja, banane, zgnječeno/izmiksano povrće, bijeli kruh, piletina, riba, pire krumpir, dvopek i čaj, zrela i odstajala jabuka, sok od jabuke, kuhana mrkva, zobena kaša, kuhana tjestenina</li> <li>· Povećati unos topljivih vlakana hranom</li> </ul>
Strategije vezane uz način konzumacije
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Jestu često, male obroke</li> <li>· Piti minimalno 30-35 mL/kg izoosmotskih napitaka</li> <li>· Piti tekućinu sobne temperature (izbjegavati hladne i vruće napitke)</li> </ul>
Suplementi i dodatna terapija
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Izbjegavati suplemente koji mogu uzrokovati/pogoršati dijareju: sena, krkavina, sjemenke lana, sikavica, ginseng, psilium, mana, aloj, korijen rabarbare...</li> <li>· Ne koristiti probiotike ukoliko ih nije odobrio liječnik s obzirom da mogu interferirati s terapijom</li> <li>· Posavjetovati se s liječnikom ili drugim zdravstvenim djelatnikom oko potrebe uvođenja suplemenata topljivih vlakana (ukoliko nije utvrđen drugi uzrok dijareje)</li> </ul>

#### 4.3.2.1. TERAPIJA DIJAREJE IZAZVANE KEMO/RADIOTERAPIJOM

Terapija dijareje uzrokovane kemo/radioterapijom razlikuje se ovisno o stupnju ozbiljnosti (NCI podjela dijareje prema ozbiljnosti, Tablica 9), a uključuje nefarmakološke i farmakološke mjere liječenja. Početne nefarmakološke mjere (slično kao kod infektivne dijareje) su:

- izbjegavanje hrane koja može pogoršati dijareju
- oralna rehidracija tekućinom koja sadrži vodu, soli i šećer (Stein i sur., 2009).

Nekomplicirana dijareja trebala bi se liječiti kod kuće, odnosno izvan bolnice (barem na početku), dok bi pacijenti s ozbiljnom dijarejom (stupanj 3 i 4), s ili bez komplikacija (abdominalna bol, grčevi, mučnina, povraćanje, povišena tjelesna temperatura, sepsa, neutropenija ili krvarenje), trebali biti primljeni u bolnicu i liječeni intenzivno oktreotidom, intravenozno tekućinom, antibioticima (Stein i sur., 2009). Nije poznat učinkovit način prevencije niti jednog tipa dijareje uzrokovane kemo/radioterapijom. Ne preporuča se uporaba budezonida, ciklosporina A, glutamina, neomicina i oktreotida u svrhu prevencije dijareje uzrokovane kemo/radioterapijom (Jordan i sur., 2017). Probiotici, različiti sojevi *Lactobacillus sp.*, pokazali su preventivni učinak u dijareje kod upalnih bolesti crijeva, no kod imunokompromitiranih onkoloških pacijenata postoji rizik od invazivnog potencijala stoga je potreban oprez (Stein i sur., 2009; Andreyev i sur., 41).

Kod svakog tipa dijareje izrazito je važna pravilna nadoknada tekućine zbog rizika od dehidracije. Pacijenti s ozbiljnom dijarejom mogu izgubiti 4-6 litara tekućine tokom dana što može dovesti do hipovolemije i otežati razlikovanje ozbiljne dijareje i sepse. Kod blage dijareje moguća je oralna rehidracija vodom i vrećicama oralne rehidracijske soli. Nadoknada elektrolita oralnim suplementima elektrolita (suplementi magnezija, kalcija, fosfata) preporuča se samo ako je dokazan deficit i u dozama koje je odobrio liječnik. Oralna rehidracija i nadoknada elektrolita treba biti polagana (unutar 12 sati) kod pacijenata s hipernatremijskom dehidracijom. Kod ozbiljne dijareje nadoknada tekućine počinje se intravenozno 0.9% otopinom natrijevog klorida uz praćenje koncentracije elektrolita (Andreyev i sur., 2014).

Farmakoterapija dijareje uzrokovane kemo/radioterapijom najčešće uključuje loperamid, bezmirisnu tinkuru opija ili oktreotid (Stein i sur., 2009).

**Loperamid** je sintetski opioid koji se visokim afinitetom veže na opioidne  $\mu_2$  receptore u crijevima, tj. na longitudinalnim glatkim mišićima crijeva, inhibira njihovu kontrakciju i tako smanjuje intestinalni motilitet. U slučaju predoziranja loperamidom antidot je nalokson, antagonist opioidnih receptora. Blagu, nekomplikiranu dijareju treba liječiti kombinacijom nefarmakoloških mjera (tablica 10) i loperamida. Liječenje započinje dozom od 4 mg loperamida, a zatim se nastavlja dozom od 2 mg svaka 2 do 4 sata ili 2 mg nakon svake tekuće stolice s maksimalnom dnevnom dozom od 16 mg. U slučaju dijareje uzrokovane kemoterapijom koja sadrži irinotekan, doze mogu biti i veće. Ukoliko pacijent može jesti, savjetovati uzimanje loperamida 30 minuta prije jela. Loperamid nema sistemske efekte zbog minimalne apsorpcije (Andreyev i sur., 2014; Stein i sur., 2009; Benson i sur., 2004). Ukoliko dijareja traje i nakon 12 do 24 sata, potrebno je savjetovati pacijenta da nastavi s promjenama u prehrani, a postepeno uvodi krutu hranu. Kada dijareja prestane nastaviti s uravnoteženom prehranom, a 12 sati od prestanka dijareje treba prestati uzimati loperamid, osim ako je dijareja uzrokovana radioterapijom, tada treba nastaviti s uporabom loperamida. Ako dijareja nije prestala ni nakon 24 sata moguće je da je prešla sa stupnja 1 ili 2 na stupanj 3 ili 4 i potrebno je savjetovati pacijenta da se javi u bolnicu. Ako je dijareja i dalje stupnja 1 ili 2, nastaviti s primjenom loperamida 2 mg svaka 2 sata, a započeti s primjenom oralnih antibiotika ako ih je liječnik prepisao, osim u slučaju radioterapijom uzrokovane dijareje kada antibiotici obično nisu preporučeni. Nakon 24-48 sati od početka dijareje, ako se radi o dijareji stupnja 3-4, savjetovati pacijentu da se javi u bolnicu, a kod dijareje stupnja 1-2 savjetovati pacijentu da nastavi s nefarmakološkim mjerama i loperamidom. Nakon 12 sati od prestanka dijareje treba prestati s uporabom loperamida, osim kod dijareje uzrokovane radioterapijom kada treba nastaviti s primjenom loperamida. Ako se ni tada dijareja ne riješi, savjetovati pacijentu da se javi liječniku kako bi se nadoknadila izgubljena tekućina i elektroliti i započelo s drugom linijom liječenja, primjerice oktreetidom (Benson i sur., 2004).

**Bezmirisna tinkura opija** sadrži 10 mg/mL morfina i jedna je od najpotentnijih formi oralno primjenjivanog morfina. Široko je primjenjivana iako ne postoje literaturni podaci koji preporučuju uporabu kod dijareje izazvane kemo/radioterapijom. Djelovanje se temelji na aktivaciji  $\mu$ -opioidnih receptora u crijevima, čime se inhibira peristaltika, povećava intestinalno tranzitno vrijeme i apsorpcija tekućine. Iako ne postoje dokazi o efikasnosti, koristi se kao druga linija liječenja perzistentne nekomplikirane dijareje. Preporučena doza je 10-15 kapi u čaši vode svakih

3-4 sata. Kamforna tinkura manje je koncentrirana (0.4 mg/mL morfina) pa se preporuča doza od 5mL (jedna čajna žličica) svaka 3-4 sata (McQuade i sur., 2016; Stein i sur., 2009).

**Oktreotid**, sintetski analog somatostatina, djeluje tako što smanjuje sekreciju brojnih hormona (poput vazoaktivnog intestinalnog peptida), povećava intestinalno tranzitno vrijeme, smanjuje sekreciju i povećava apsorpciju tekućine i elektrolita. Koristi se kao druga linija liječenja nekomplicirane refraktorne dijareje (stupanj 1-2) izazvane kemo/radioterapijom koja traje više od 48 sati usprkos primjeni loperamida ili kao prva linija liječenja komplicirane dijareje (stupanj 3-4). Optimalno doziranje nije dovoljno definirano, a preporuča se početna doza od 100-150 µg subkutano (sc) ili intravenozno (iv) tri puta na dan. Doze se mogu povećavati do 500 µg sc/iv 2-3 puta na dan ili uporabom kontinuirane iv infuzije 25-50 µg/sat (Andreyev i sur., 2014; Stein i sur., 2009).

U slučaju dijareje tijekom kemo/radioterapije pacijenta je prije svega potrebno pitati vrijeme nastupa tj. trajanje dijareje. Pacijenta se treba potaknuti na samomedikaciju loperamidom i dati upute što napraviti ako terapija loperamidom nije učinkovita, tj. u slučaju perzistentne dijareje uputiti liječniku/u hitnu ambulantu (Andreyev i sur., 2014; Benson i sur., 2004). Također, pitati pacijenta da opiše broj stolica u određenom vremenu i konzistenciju stolice (npr. vodenasta, krvava, noćna stolica), uz to pitati je li prisutna povišena tjelesna temperatura, vrtoglavica, abdominalna bol/grčevi ili slabost. Važno je i uzima li pacijent neke druge lijekove ili dodatke prehrani koji mogu pogoršati dijareju te kakve su prehrambene navike pacijenta. Osim toga, bilo bi dobro potaknuti pacijenta da bilježi broj stolica i ukoliko dođe do komplikacija (npr. povišena temperatura ili vrtoglavica) da ih prijavi svom liječniku (Benson i sur., 2004).

### 4.3.3. KEMO/RADIOTERAPIJOM IZAZVANA KONSTIPACIJA

Kao komplikacija kemo/radioterapije često se javlja i konstipacija, a karakterizirana je smanjenom aktivnosti crijeva u kombinaciji s promijenjenom konzistencije stolice. Konstipacija je kronični problem za razliku od zatvora, odnosno opstipacije koja predstavlja izostanak pražnjenja crijeva unutar nekoliko dana. Opstipacija se ne smatra klinični značajnom, dok neliječena konstipacija može rezultirati i opstrukcijom crijeva (McQuade i sur., 2016).

Konstipacija i povećan intraluminalni tlak mogu biti praćeni abdominalnom boli, ali mogu dovesti i do ishemične nekroze mukoze, krvarenja i perforacija što može utjecati i na apsorpciju lijekova (McQuade i sur., 2016). Bol, stalna ili ponavljajuća, dodatan je stres za onkološkog bolesnika i može uvelike utjecati na kvalitetu njegovog života (Marian i Roberts, 2010). Nekontrolirana bol može dovesti do depresije i gubitka apetita, stoga je važno savjetovati pacijenta i obitelj da ne zanemaruju bol i da se obrate liječniku kako bi se otklonio uzrok boli ili kako bi se uvela ili promijenila terapija boli.

Teško je nedvojbeno odrediti uzrok konstipacije, a vjeruje se da je, slično kao kod dijareje, rezultat kombinacije upale, sekretorne disfunkcije, promjena u motilitetu i inervaciji crijeva. Najčešći su uzrok lijekovi, a može biti i neurološke ili psihološke prirode (McQuade i sur., 2016; Marian i Roberts, 2010). Kemoterapeutici najčešće povezani s konstipacijom su talidomid, cisplatin i vinka alkaloidi (vinkristin, vinblastin, vinorelbin) (McQuade i sur., 2016). Onkološki pacijenti često uz kemoterapeutike uzimaju i druge lijekove koji mogu pogoršati ili uzrokovati konstipaciju, a naglasak je na opioidima za liječenje boli. Osim opioida, s konstipacijom su povezani i antiemetici, antidepressivi, antikolinergici, fenotiazin, antagonisti serotonina, željezo, kalcij, antacidi, barij, antikonvulzivi i drugi. Također, stanja poput dehidracije ili poremećaja elektrolita mogu doprinijeti razvoju konstipacije (Marian i Roberts, 2010).

Kod liječenja konstipacije potrebno je najprije utvrditi radi li se o konstipaciji uzrokovanoj kemo/radioterapijom ili o sekundarnoj konstipaciji, tj. onoj uzrokovanoj drugim lijekovima (McQuade i sur., 2016). Pacijentu se treba savjetovati povećanje unosa tekućine i vlakana i, ako je moguće, povećanje fizičke aktivnosti. Međutim, potrebno je objasniti pacijentu da kod unosa hrane

bogate vlaknima mora postojati oprez jer ukoliko se ne unosi dovoljno tekućine (minimalno 2-3 L dnevno) takve mjere ne donose učinak nego može doći i do pogoršanja pa se ne preporuča onima s rizikom od opstrukcije crijeva. Često takve mjere nisu dovoljne i potrebno je uvesti laksative, a ako se sumnja na smanjen motilitet crijeva mogu biti korisni i prokinetici. Kada je riječ o sekundarnoj konstipaciji, naglasak je na prevenciji, a ne na liječenju, a ukoliko dođe do takve konstipacije, primjerice kontinuiranom uporabom opioda, najbolji je pristup s laksativima za omekšavanje stolice u kombinaciji s agensima koji bubre, radije nego uporabom klizmi i supozitorija (Marian i Roberts, 2010). Ublažavanje konstipacije često uključuje i suportivne mjere (Tablica 11).

*Tablica 11. Strategije za ublažavanje konstipacije (prema McQuade i sur., 2016; Ryan i sur., 2016; <http://www.aicr.org>; Liu, 2011; Marian i Roberts, 2010).*

Strategije vezane uz obrok
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Postupno povećavati unos tekućine i vlakana (ne povećavati unos vlakana ako postoji rizik od opstrukcije crijeva)</li> <li>· Piti minimalno osam čaša vode na dan</li> <li>· Ciljne vrijednosti unosa vlakana: 25-35 g/dan (vrijednosti su manje ako postoji rizik od opstrukcije crijeva)</li> <li>· Ukoliko se u hranu dodaju mekinje, lan, pšenične klice: početi sa 2 žličice pa sve do 2 žlice dnevno</li> <li>· Hrana za probati: šljive ili proizvodi od šljiva ukoliko se dobro toleriraju, sok od ananasa, topli/vrući čaj ujutro, poput limunade i čaja bez kofeina; također grah, grašak, orašasti plodovi, sušeno voće, sirovo voće i povrće, kruh s cjelovitim žitaricama, kupus, kukuruz...</li> <li>· Izbjegavati namirnice koje kod osobe izazivaju nadutost</li> <li>· Izbjegavati masnu, začinjenu hranu, mliječne proizvode, kofein</li> </ul>
Dodatne strategije
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Uvesti laganu fizičku aktivnost</li> <li>· Osigurati komfor i privatnost tijekom defekacije</li> </ul>

#### 4.3.3.1. TERAPIJA KONSTIPACIJE IZAZVANE KEMO/RADIOTERAPIJOM

Terapija konstipacije može biti podijeljena na generalne i terapijske mjere. Generalne mjere uključuju povećanje fizičke aktivnosti, unosa tekućine i konzumacije vlakana, osiguravanje dostupnosti komfora i privatnosti prilikom defekacije kao i liječenje tegoba koje mogu doprinijeti konstipaciji (npr. poremećaji u ravnoteži elektrolita, hipotireoza) (McQuade i sur., 2016; Marian i Roberts, 2010). Također, trebalo bi provjeriti uzima li pacijent lijekove ili dodatke prehrani koji mogu uzrokovati ili pogoršati konstipaciju. Kada takve mjere nisu dovoljne, oralni i/ili rektalni laksativi važan su dodatak terapiji. Druge opcije su dodatak prokinetika poput metoklopramida u režim ukoliko se sumnja na smanjen motilitet crijeva (Marian i Roberts, 2010). U skupini laksativa razlikujemo:

- Laksativi koji bubre
- Osmotski laksativi
- Emolijentni laksativi
- Stimulirajući laksativi
- Lubricirajući laksativi (McQuade i sur., 2016).

**Laksativi koji bubre** su organski polisaharidi poput metilceluloze, psiliuma i polikarbofila koji djeluju tako što se otapaju ili bubre u crijevima, zadržavaju vodu i tako povećavaju masu fecesa, tvore viskoznu smjesu koja stimulira peristaltiku crijeva i smanjuje intestinalno tranzitno vrijeme (McQuade i sur., 2016; Liu, 2011). Doze psiliuma kod kronične konstipacije su između 6 i 12 grama dnevno (Liu, 2011). Iako se agensi koji bubre obično preporučuju kao početna terapija blage konstipacije, njihovo djelovanje može nastupiti i tek nakon 72 sata od primjene i stoga nisu najbolji izbor za početno liječenje simptomatske konstipacije u onkoloških pacijenata. Učinkovitost laksativa koji bubre u ozbiljne konstipacije je dvojben, osim toga laksativi koji bubre zahtijevaju dodatan unos tekućine, u suprotnom viskozna masa može dovesti do opstrukcije crijeva (McQuade i sur., 2016).

**Osmotski laksativi** su slabo apsorbirajuće supstance koje osmotski vuku i zadržavaju vodu u lumenu crijeva (Liu, 2011). U osmotske laksative ubrajaju se soli kationa koji se slabo apsorbiraju (magnezij), aniona (fosfati, sulfati) kao i molekule koje se ne apsorbiraju u tankom crijevu, ali se



metaboliziraju u kolonu (laktuloza, sorbitol, glicerol) i metabolitički inertne molekule poput polietilenglikola (PEG) i njegovih derivata. Početak djelovanja ovih laksativa je između 24 i 72 sata (McQuade i sur., 2016). Dnevne doze primjerice laktuloze kod kronične konstipacije su između 15-30 mL dnevno, elektrolitske otopine PEG-a između 250-500 mL dnevno, a PEG-a 3350 (bez elektrolita) 17 grama dnevno (Liu, 2011). Laksativi u obliku soli poput magnezij citrata, magnezij hidroksida i natrij fosfata trebali bi se koristiti s oprezom u starijih pacijenata s renalnom insuficijencijom zbog opasnosti od mogućeg disbalansa elektrolita poput hiperfosfatemije ili hipermagnezemije (Marian i Roberts, 2010).

**Emolijentni laksativi** tj. sredstva za omekšavanje stolice su anionski surfaktanti s emulgirajućim svojstvima koji povećavaju sadržaj vode u stolici što omekšava feces i omogućuje mu lakši prolazak kroz gastrointestinalni trakt (McQuade i sur., 2016; Liu, 2011). S obzirom da sami ne potiču peristaltiku i pražnjenje, samostalno su od male važnosti kod dugotrajne konstipacije, no korisni su u kombinaciji s agensima koji bubre. Emolijentni laksativi nisu najbolji izbor za terapiju kronične konstipacije u onkoloških pacijenata jer zahtijevaju povećan unos tekućine. Također, početak djelovanja je 1 do 2 dana nakon primjene, a može potrajati i do 5 dana. Najčešće korišteni emolijentni laksativ je dokuzat, a dolazi u obliku dokuzat kalcija, natrija i kalija (McQuade i sur., 2016). Preporučene doze natrij dokuzata kod kronične konstipacije su između 100 i 200 mg dva puta na dan (Liu, 2011).

**Stimulirajući (kontaktni) laksativi**, bisakodil, antrakinoni sene i krkavine (cascara sagrada), natrij pikosulfat (SPS), ricinolna kiseline iz ricinusova ulja, direktno stimuliraju neurone mijenteričnog pleksusa i tako potiču peristaltiku koja će omogućiti smanjenje apsorpcije vode i elektrolita iz lumena crijeva. Stimulirajući laksativi više su potentni od laksativa koji bubre i osmotskih laksativa, a čine se i više učinkoviti od klizmi. Iako je njihova kratkotrajna uporaba sigurna, pretjerana uporaba može rezultirati dehidracijom, a dugoročno i ovisnosti o laksativima. Ova ovisnost također je poznata kao sindrom „lijenih crijeva“ (McQuade i sur., 2016). Bisakodil je fenolftalein koji se aktivira endogenim enzimima u crijevima, dok je SPS aktiviran enzimima mikroflora. Bisakodil i SPS su prolijekovi koji se prevode u crijevima u isti metabolit (bis-(p-hidroksifenil)-piridil-2-metan) koji ima antiapsorptivna, sekretorna i prokinetička svojstva.

Stimulirajući laksativi preporučeni su za povremenu uporabu kod kronične konstipacije u dozama bisakodil i SPS 10 mg dnevno po potrebi, dok doze sene variraju (Liu, 2011).

**Lubricirajući laksativi** prekrivaju feces i rektum, omogućuju lakše pražnjenje crijeva, a također usporavaju apsorpciju vode u kolonu i time omekšavaju stolicu. Tekući parafin, također poznat kao mineralno ulje, najčešće je korišten lubricirajući laksativ. Ovi laksativi primjenjuju se oralno ili rektalno, a korisni su za pacijente koji se žale na naprezanje prilikom defekacije. Dugotrajna uporaba se ne preporuča zbog moguće malapsorpcije minerala i vitamina topljivih u mastima i mogućih upalna stanja poput lipoidne pneumonije (McQuade i sur., 2016).

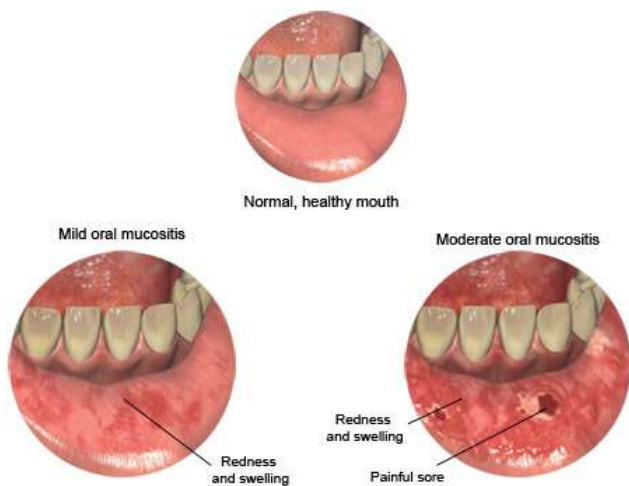
**Rektalni laksativi** poput bisakodila (stimulirajući), natrij fosfata (osmotski), glicerina (osmotski) i tekućeg parafina (lubricirajući) ne koriste se redovito za liječenje konstipacije uzrokovane kemo/radioterapijom, ali mogu biti potrebni kao dodatak oralnim stimulirajućim laksativima za liječenje fekalne impakcije ili konstipacije povezane sa neurološkom disfunkcijom crijeva. Supozitorija bisakodila najčešće se koriste kada je potrebno pražnjenje meke stolice, dok se glicerinski supozitoriji koriste kod tvrde stolice. Snažna akutna konstipacija može zahtijevati primjenu rektalnih laksativa u obliku klizme, osim kod pacijenata s neutropenijom i trombocitopenijom kada se njihova primjena ne preporuča (McQuade i sur., 2016).

Početna terapija konstipacije uzrokovane kemo/radioterapijom često uključuje dodatak bisakodila terapijskom režimu. Ukoliko je konstipacija prisutna i nakon povećavanja doze bisakodila, trebali bi se razmotriti dodatni laksativi poput supozitorija bisakodila, polietilenglikola, laktuloze, sorbitola ili magnezij citrata (Marian i Roberts, 2010).

## MUKOZITIS/STOMATITIS

Mukozitis je akutna komplikacija terapije raka, a predstavlja upalu mukoznih membrana gastrointestinalnog sustava. Nastaje kao posljedica djelovanja kemoterapeutika, bioloških agensa, radioterapije ili kao posljedica operacije (<http://chemocare.com>). Mukozitis je općeniti naziv za upalne procese koji zahvaćaju mukozne membrane usta i cijelog gastrointestinalnog sustava, dok se stomatitis odnosi na upalu usne šupljine koja osim mukoze zahvaća i zube, periapikalni i periodontalni prostor (Marian i Roberts, 2010). Konvencionalni citostatici koji su često povezani s mukozitisom su citarabin, doksorubicin, visoke doze etopozida ili melfalana, bolus doze 5-FU, metotreksat (Negrin i Toljanic, 2019). Ova nuspojava javlja se kod gotovo svih pacijenata koji primaju visoke doze kemoterapije ili transplantaciju hematopoetskih matičnih stanica te kod većine pacijenata s rakom glave i vrata koji primaju radioterapiju, a osim toga, može se i ne mora javiti kod svih drugih pacijenata koji primaju neku vrstu terapije raka (Rubenstein i sur, 2004).

Prvi simptom upale mukoze je eritem koji tijekom trajanja terapije može progresirati do bolnih ulkusa koji mogu krvariti spontano ili tijekom jela (Nartowicz i sur., 2018). Ulcerozni mukozitis u imunokompromitiranih pacijenata omogućava lakši prodor mikroorganizama i može rezultirati po život opasnim infekcijama (Marian i Roberts, 2010).



Slika 4. Normalna, zdrava usna šupljina (gore), blagi oralni mukozitis (dolje lijevo) i umjereni oralni mukozitis (dolje desno) (<https://tylerperio.com/services/oral-mucositis/>)

Obzirom da promjene u ustima utječu na jedenje, pričanje, okus, žvakanje i gutanje i često traju nekoliko dana/tjedana, mogu negativno utjecati na nutritivni status, tijek terapije, opće stanje i kvalitetu života pacijenta (<http://chemocare.com>; Marian i Roberts, 2010). U tablici 12 navedene su osnovne strategije prevencije i/ili ublažavanja oralnog mukozitisa, a vezane su uz promjene u prehrani, oralnu higijenu i farmakološke intervencije. Zarastanje rana u ustima obično započinje dva do četiri tjedna nakon zadnje primljene doze terapije (Marian i Roberts, 2010). Tijekom perioda rana u ustima važno je obratiti pažnju na nutritivni unos pacijenata, a pacijenti koji nisu u mogućnosti održati adekvatan oralni unos trebaju intestinalne tube ili parenteralno hranjenje (<http://chemocare.com>; Marian i Roberts, 2010).

Tablica 12. Osnovne strategije prevencije i/ili ublažavanja oralnog mukozitisa (prema Nartowicz i sur., 2018; Ryan i sur., 2016; <http://chemocare.com>; Marian i Roberts, 2010; Rubenstein i sur., 2004).

Oralna higijena
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Održavati usnu šupljinu i zube čistima. Četkati zube mekanim četkicama (četkica se dodatno može omekšati stavljanjem u toplu vodu), nakon pranja zubi temeljito isprati usta od paste</li> <li>· Čistiti zube/protezu nakon svakog jela pamučnim štapićima</li> <li>· Čistiti prostor između zubi zubnim koncem bez voska ili koristiti oralni tuš (Waterpik) za ispiranje ostataka hrane, bakterija i plaka među zubima</li> <li>· Koristiti blage vodice za ispiranje usta (bez alkohola ili fenola, s ili bez anestetika); Njegovati usne balzamina</li> <li>· Redovito provjeravati zubni karijes</li> </ul>
Promjene u prehrani
<p>Hrana koju je potrebno izbjegavati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Vruća, slana, začinjena, ljuta i kisela hranu</li> <li>· Hrana grube ili hrapave teksture</li> <li>· Hrana bogatu šećerima</li> <li>· Citrusi ili hrana/pića koja sadrži citruse</li> <li>· Vruća i jako hladna pića, osim u slučaju boli kada hladnija pića, led ili sladoled mogu pomoći ublažiti bol u ustima</li> <li>· Alkoholna pića, napici s kofeinom</li> <li>· Hrana koja se lijepi po ustima (primjerice kruh i tjesteninu) ukoliko je prisutna suhoća usta</li> </ul> <p>Hrana za probati:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>· Banana, lubenica, voćni kompoti, svježi sir, jogurt, pire krumpir, puding, kajgana, zobena kaša</li> </ul>

Promjene u pripremi obroka
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Gnječiti ili miksati hranu kako bi bila lakša za žvakati</li> <li>· Omekšati hranu dodatkom umaka, ulja ili maslaca</li> </ul>
Strategije vezane uz poteškoće u gutanju
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Jestiti malo i često</li> <li>· Jestiti mekanu hranu, polako i malo po malo</li> <li>· Kod nedovoljnog nutritivnog unosa konzumirati visokokalorične napitke, nutritivne suplemente, a ako se ni tada unos ne zadovolji uvesti enteralnu prehranu</li> <li>· Zgušnjavanje tekućina dodatkom kukuruznog škroba ili drugog zgušnjivača može olakšati njihovo gutanje</li> </ul>
Strategije vezane uz suhoću usta
<ul style="list-style-type: none"> <li>· Piti puno tekućine tokom dana, tokom obroka piti gutljaj tekućine nakon svakog zalogaja</li> <li>· Održavati usta i usne vlažnima: ispirati usta vodom (svaka 2 sata preko dana i ako se probudi tijekom noći) može i dodatak soli ili sode bikarbona (1/2 do 1 žličica u 2 do 2,5 mL vode)</li> <li>· Koristiti zamjene za slinu ukoliko je potrebno</li> <li>· Žvakanje žvakaće gume (bez šećera) ili cuclanje tvrde bombone može pomoći u stimulaciji lučenja sline</li> <li>· Izbjegavati pušenje i alkohol</li> <li>· Izbjegavati oralne tekuće lijekove koje sadrže alkohol (primjerice sirup protiv kašlja), ako nije neophodno</li> </ul>

#### 4.3.4.1. PREVENCIJA I TERAPIJA MUKOZITISA IZAZVANOG KEMO/RADIOTERAPIJOM

Kada je riječ o oralnom mukozitisu naglasak je na prevenciji, a kod postojećih promjena cilj je smanjiti ozbiljnost i trajanje tegoba, ublažiti bol te prevenirati ili liječiti infekcije

(<http://chemocare.com>; Marian i Roberts, 2010). Oralna higijena važna je preventivna mjera sa svrhom održavanja ravnoteže oralne mikroflore, zdravlja mukoznih membrana, odnosno integriteta i funkcije usne šupljine (Marian i Roberts, 2010; Rubenstein i sur, 2004). Iako još ne postoji dovoljno dokaza za sastavljanje smjernica za oralnu njegu, ona najčešće uključuje:

- četkanje zubi mekanim četkicama
- uporabu zubnog konca
- korištenje blagih vodica za ispiranje usta
- primjenu balzama za usne
- dentalne preglede (Marian i Roberts, 2010).

Pravilna oralna higijena i dobro gingivalno stanje tijekom kemoterapije povezani su s manjom incidencijom i ozbiljnosti mukozitisa (Chaveli-Lopez, 2014).

Uz oralnu higijenu, u skladu s objavljenim smjernicama organizacije MASCC/ISOO, kao metoda prevencije preporuča se i **oralna krioterapija** (Negrin i Toljanic, 2019). Preporučeno je kockice leda premještati u ustima pet minuta prije kemoterapije i do ukupno 30 minuta kako bi se osigurala lokalna vazokonstrikcija i smanjila lokalna cirkulacija čime se postižu manje doze lijeka unutar oralne mukoze. Ova metoda učinkovita je kod terapije citostaticima kratkog djelovanja (bolus doze 5-fluorouracila, melfalana ili edatreksata), a nije učinkovita kod citostatika dugog djelovanja (metotreksat, doksorubicin i dr.), kao ni kod primjene infuzije onih kratkog djelovanja. (Marian i Roberts, 2010; Rubenstein i sur, 2004). Pokazano je da 60 minuta krioterapije nema dodatan učinak u usporedbi s terapijom od 30 minuta (Negrin i Toljanic, 2019).

Mnogo drugih strategija istraživano je za prevenciju ili minimalizaciju kemo/radioterapijom inducirano mukozitisa. Iako je kvaliteta takvih dokaza ograničena, MASCC/ISOO smjernice prepoznaju korist oralne krioterapiju, palifermina i fotobiomodulacije u prevenciji mukozitisa kod određenih terapijskih režima (Negrin i Toljanic, 2019).

**Palifermin** je rekombinantni faktor rasta keratinocita koji stimulira proliferaciju i diferencijaciju epitelnih stanica, uključujući one gastrointestinalnog trakta. Iako nedostaje dokaza za prevenciju iritacije ostatka GIT-a i manjka efikasnosti kod različitih tipova kemoterapije, MASCC/ISOO smjernice preporučuju uporabu palifermina za prevenciju oralnog mukozitisa u pacijenata koji

podliježu autolognoj transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica uz visoke doze kemoterapije ili radioterapiju cijelog tijela. Ograničavajući čimbenik u uporabi palifermina je njegova visoka cijena (Negrin i Toljanic, 2019).

Uporaba oralne **fotobiomodulacije** (nisko-frekventna helij-neon laserska terapija) može biti od pomoći u prevenciji i smanjenju ozbiljnosti oralnog mukozitisa kod pacijenata koji podliježu transplantaciji hematopoetskih matičnih stanica s visokom dozom kemoterapije, sa ili bez zračenja. Također je preporučeno za prevenciju mukozitisa kod pacijenata s rakom glave i vrata koji primaju radioterapiju s ili bez kemoterapije. Problem u primjeni fotobiomodulacije je, kao kod palifermina, visoka cijena (Negrin i Toljanic, 2019).

Od ostalih metoda prevencije oralnog mukozitisa uzrokovanog kemo/radioterapijom često se preporuča ispiranje usne šupljine 0.9% otopinom NaCl-a ili otopinom bikarbonata iako ne postoje studije koje su potvrdile učinkovitost. Usprkos nedostatku dokaza, upotrebljavaju se i agensi poput magnezijeva i aluminijskoga hidroksida, bizmut subsalicilata i sukralfata lokalno za prekrivanje sluznice (Marian i Roberts, 2010). Sukralfat može biti povezan s povećanim GIT nuspojavama te se njegova oralna primjena ne preporuča kod prevencije mukozitisa uzrokovanog radioterapijom. Uporaba klizmi sukralfata može olakšati kronični, radioterapijom izazvani proktitis u pacijenata s rektalnim krvarenjem. Benzidamin hidroklorid preporuča se topikalno za prevenciju mukozitisa uzrokovanog radioterapijom u pacijenata s karcinomom glave i vrata koji primaju umjerene doze kemoterapije. Sulfasalazin se preporuča za smanjenje incidencije i ozbiljnosti mukozitisa uzrokovanog radioterapijom kod pacijenata koji primaju vanjsku radioterapiju zdjelice, u dozi od 500 miligrama dva puta na dan. 5-aminosalicilna kiselina (5-ASA), mesalazin i olsalazin ne preporučuju se za prevenciju mukozitisa (Rubenstein i sur, 2004). Vodice za ispiranje usta koje sadrže klorheksidin smanjuju koncentraciju mikroorganizama u oralnoj mukozi, no uporaba klorheksidina u prevenciji i liječenju oralnog mukozitisa i dalje je kontroverzna i nije moguće indicirati njegovu uporabu u ovu svrhu (Manzi i sur., 2016). Aciklovir se ne preporuča se za rutinsku prevenciju mukozitisa, osim kod onih pacijenata kod kojih postoji rizik od reaktivacije virusa HSV (Herpes simplex virus). Rutinska primjena topikalnih antimikrobika također se ne preporuča za prevenciju mukozitisa (Marian i Roberts, 2010).



Terapija postojećeg mukozitisa uzrokovanog kemo/radioterapijom je suportivna i cilj terapije je kontrola simptoma, a sastoji se od kombinacije oralne njege, topikalnih mukoznih protektiva i/ili topikalnih ili sistemskih analgetika. S iznimkom topikalnih i sistemskih analgetika, dokazi koji podupiru korist drugih intervencija su slabi i MASCC/ISOO smjernice za liječenje postojećeg oralnog mukozitisa preporučuju jedino uporabu transdermalnog fentanila, vodica za ispiranje usta s morfinom (0.2%) i vodica za ispiranje s doksepinom (0.5%). Ne preporuča se uporaba sukralfata u liječenju oralnog mukozitisa (Negrin i Toljanic, 2019).

Oralna njega kod pacijenata s razvijenim mukozitisom uključuje:

- rutinsku njegu usne šupljine
- ispiranje otopinom soli i sode bikarbone ( pola čajne žličice soli i jedna čajna žličica sode bikarbone otopiti u 1 litri vode i ispirati svakih nekoliko sati) (Negrin i Toljanic, 2019).

Vodikov peroksid (razrijeđen s vodom 1:1) može se koristiti za zacjeljivanje rana u ustima, ali ograničeno vrijeme jer kronična terapija vodikovim peroksidom može odgoditi zarastanje. Topikalne otopine lidokaina osiguravaju olakšanje, ali se moraju često primjenjivati. Ne postoje dokazi koji podržavaju uporabu vodica za ispiranje usta koje sadrže kombinacije lijekova za terapiju kemo/radioterapijom izazvanog mukozitisa, poput kombinacija adstringensa/antikolinergika (natrij bikarbonat, difenilhidramin), antacida i/ili protektivnih agensa (magnezij aluminij hidroksid) i topikalnih anestetika (lidokain). Postoji jako malo dokaza za uporabu mukoznih protektiva poput Gelvlair, Orabase, Episil, kaolina/pektina, oralnih antacida i propolisa (Negrin i Toljanic, 2019).

Liječenje boli kod razvijenog mukozitisa uzrokovanog kemo/radioterapijom uključuje topikalnu i/ili sistemsku terapiju analgeticima. Topikalna primjena morfin sulfata (0.2%, 15 mL otopine mućkati u ustima 15 minuta i ispujnuti) može skratiti trajanje i intenzitet boli u ustima bez značajne sistemske apsorpcije. Međutim, većina komercijalno dostupnih oralnih oblika morfin sulfata sadrži glicerol, etanol ili oboje te se stoga ne preporučuju. Alkohol može direktno ozlijediti mukozu dok glicerol može oštetiti tkivo zbog svoje higroskopnosti. Topikalne otopine doksepina (0.5%) mogu značajno olakšati bolove u pacijenata s mukoznim oštećenjima. Bol može biti dovoljno jaka da zahtijeva sistemske oralne ili parenteralne opijate. Morfin je preporučan kao

opioid prvog izbora, a oralni put je preferiran ako pacijent može gutati. Ako pacijent ne može gutati preporuča se fentanil transdermalno (Negrin i Toljanic, 2019).

U liječenju kserostomije (suhih usta) preporučljivo je održavati adekvadnu oralnu hidrataciju i ako je potrebno koristiti supstituente za slinu ili kolinergičke agoniste poput pilokarpina, cevimelina ili betanekola. Uporaba umjetne sline ili kolinergičkih agonista, kao i pravilna hidratacija za prevenciju hiposalivacije, pomažu u očuvanju integriteta oralne mukoze. S druge strane, alkohol i pušenje trebalo bi izbjegavati (Chaveli-Lopez, 2014).

Oštećena mukozna membrana u pacijenata s kemo/radioterapijom uzrokovanim mukozitisom može omogućiti ulazak patogenima, uključujući viruse, gljivice i bakterije. Najčešće je riječ o oralnoj kandidijazi uzrokovanom *Candidom albicans* (Negrin i Toljanic, 2019). Antifungici u obliku suspenzije ili kreme, samostalno ili u kombinaciji s klorheksidinom, koriste se u terapiji sekundarnih infekcija *Candidom* (Chaveli-Lopez, 2014). Klotrimazol i nistatin koriste se lokalno, a flukonazol sistemski. Sistemsko liječenje oralnim flukonazolom najčešće nije potrebno, osim ako pacijent ne može tolerirati topikalnu terapiju. Refraktorne infekcije mogu zahtijevati oralnu ili parenteralnu primjenu flukonazola ili parenteralnu primjenu amfotericina B. Profilaktička primjena oralnog flukonazola preporuča se za smanjenje incidencije kandidijaze u pacijenata s visokim rizikom od razvoja infekcija. S druge strane, profilaktička uporaba suspenzije nistatina nije učinkovita niti preporučljiva. Usna šupljina može biti sekundarno inficirana viralnim patogenima, a najčešće reaktivacijom HSV tip 1, što se događa u 60-90 % seropozitivnih pacijenata koji primaju visoke doze kemoterapije. Empirijska antiviralna terapija (primjerice oralno ili parenteralno aciklovir ili oralno valaciklovir) može biti provedena dok se čekaju nalazi kulture stanica, posebice u pacijenata s umjerenim i ozbiljnim mukozitisom koji su HSV-1 seropozitivni (Negrin i Toljanic, 2019).

S obzirom da mukozitis uzrokovan kemo/radioterapijom može značajno utjecati na kvalitetu života pacijenta, potrebno je savjetovati pacijenta da prati stanje usne šupljine i prijavi eventualne promjene na usnama, zubnom mesu, mukozi, jeziku, zubima ili slini svom liječniku, ljekarniku ili drugom zdravstvenom djelatniku (Manzi i sur., 2016).

## 4.4. DODACI PREHRANI TIJEKOM KEMO/RADIOTERAPIJE

Dodaci prehrani ili suplementi su pripravci koji imaju svrhu dodatno obogatiti uobičajenu prehranu u cilju održavanja zdravlja, a proizvedeni su iz koncentriranih izvora hranjivih tvari (vitamini i minerali) ili drugih tvari s hranjivim ili fiziološkim učinkom (aminokiseline, esencijalne masne kiseline, vlakna, organi i ekstrakti biljnih vrsta itd.) (Pravilnik o dodacima prehrani, NN/126/2013). Neke procjene pokazuju da čak 50% onkoloških pacijenata poseže za komplementarnim i alternativnim medicinskim proizvodima (Arends i sur., 2017a). Od dodataka prehrani najčešće se uzimaju vitamini i minerali koji su inače esencijalni za normalan rad i razvoj organizma, a s obzirom da ih ljudski organizam ne može sam sintetizirati, moraju se unositi izvana. Iako energetski i nutritivno uravnotežena prehrana obično zadovolji potrebe organizma za vitaminima i mineralima, onkološkim se pacijentima tijekom kemo/radioterapije često teško pridržavati određenih prehrambenih režima, pogotovo ukoliko su prisutne nuspojave terapije (<https://www.cancer.org>). Također, neki autori ističu da onkološki pacijenti imaju povećane potrebe za vitaminima i mineralima tijekom destruktivne terapije pa se suplementacijom trebaju postići potrebne razine (Lopes i sur., 2017). Problem kod suplementacije tijekom kemo/radioterapije nije uzimanje suplemenata, nego to što mnogi pacijenti uzimaju neadekvatne suplemente ili potrebne suplemente u neadekvatnim, tj. najčešće prevelikim količinama. Razlog tome je što mnogi pacijenti vjeruju da im suplementi ne mogu naštetiti s obzirom da su „prirodni“ i često ne vjeruju u moguće štetne učinke prijavljene u kliničkim ispitivanjima (Harvie, 2014).

Posljednjih se godina provodi sve više kliničkih ispitivanja učinaka različitih prehrambenih režima i suplemenata kao adjuvantne terapije standardnoj antitumorskoj terapiji. Buduće studije trebale bi razjasniti učinak dijetetskih intervencija i suplemenata u smanjenju rizika relapsa bolesti ili poboljšanju ishoda terapije. Također, trebaju se dodatno istražiti i moguće interakcije s konvencionalnom terapijom, uključujući kemoterapiju, radioterapiju, ciljanu terapiju, s obzirom na sinergističke ili antagonističke efekte koji mogu proizaći iz navedenih kombinacija (Vernieri i sur., 2018).

#### 4.4.1. PREPORUKE ZA DODATKE PREHRANI TIJEKOM KEMO/RADIOTERAPIJE

Odluka o preporuci dodataka prehrani treba biti donešena na temelju individualnih prehrambenih navika pacijenta, genetik, komorbiditetima i trenutnoj terapiji. Liječnici rijetko preporučuju ili uopće ne preporučuju uzimanje suplemenata tijekom kemo/radioterapije, najčešće zbog manjka kvalitetnih dokaza o koristi ili rizicima, no to ne znači da ih pacijenti ne uzimaju, na svoju ruku ili na preporuku nestručne osobe. Zbog potencijalnih kontraindikacija, svaki bi onkološki pacijent trebao razgovarati s liječnikom ili ljekarnikom o dodacima prehrani koje uzima ili koje planira uzimati. Također, pacijentu se prije suplementacije treba savjetovati o uravnoteženoj prehrani, kontroli tjelesne mase, uvođenju fizičke aktivnosti, a ako je potrebno, pacijenta se treba uputiti i na savjetovanje o prehrani (Harvie, 2014).

##### 4.4.1.1 MULTIVITAMINSKI I MULTIVITAMINSKO-MINERALNI DODACI PREHRANI

U svakoj formi malnutricije postoji rizik od deficijencije mikronutrijenata, pogotovo vodotopljivih vitamina. ESPEN smjernice preporučuju uporabu multivitaminsko-mineralnih suplemenata u fiziološkim dozama, tj. dozama koje odgovaraju RDA vrijednostima. Standardne doze vitamina/minerala smatraju se sigurnima i korisnima tijekom kemo/radioterapije, a uzimanje jednog mikronutrijenta u visokim dozama trebalo bi izbjegavati. Visoke doze mikronutrijenata ne preporučuju se osim ako klinička slika ne zahtijeva drugačije, tj. ako nije potvrđen deficit (Arends i sur., 2017a).

Uravnoteženom prehranom i pravilnim odabirom namirnica mogu se unositi dovoljne količine mikronutrijenata, a u vidu ograničene i drugačije prehrane onkoloških pacijenata, suplementacija može biti korisna (Arends i sur., 2017a). U tablici 13 nalaze se glavni nutritivni izvori pojedinih mikronutrijenata koji pacijentima mogu pomoći u odabiru namirnica.

Tablica 13. Nutritivni izvori vitamina i minerala selena i cinka (prema <https://www.nutrition.org.uk>; Lopes i sur., 2017).

Nutrijent	Topljivost	Glavni nutritivni izvori
Vitamini B-kompleksa (B1-tiamin, B2-riboflavin, B3-niacin, B5-pantotenska kiselina, B6-piridoksin, B7-biotin, B9-folna kiselina, B12-cijanokobalamin)	topljivi u vodi	cjelovite žitarice, orašasti plodovi, leguminoze, meso, bijela riba, gljive, jaja, mlijeko i mliječni proizvodi, voće, obogaćene žitarice za doručak
Vitamin C	topljiv u vodi	svježe voće (osobito citrusi i bobičasto voće); zeleno povrće, paprika, rajčica, krumpir (osobito mladi krumpir)
Vitamin A	topljiv u mastima	Izvori retinola: jetrica, mliječni proizvodi; Izvori karotenoida: mrkva, tamnozeleno lisnato povrće, narančasto voće
Vitamin D	topljiv u mastima	masna riba, jetrica, govedina, jaja, mlijeko i mliječni proizvodi obogaćene žitarice
Vitamin E	topljiv u mastima	orašasti plodovi, sjemenke, biljna ulja, zeleno lisnato povrće, obogaćene žitarice
Vitamin K	topljiv u mastima	zeleno lisnato povrće, mliječni proizvodi, meso
Selen		orašasti plodovi, meso, jaja, riba, manje razine u mliječnim proizvodima, voću i povrću
Cink		meso, mlijeko i mliječni proizvodi, jaja, školjke, orašasti plodovi, cjelovite žitarice, leguminoze

#### 4.4.1.2 ANTIOKSIDANSI

Na tržištu postoje različiti kombinirani preparati koji mogu sadržavati i vitamine i minerale (vitamin A, C, E, minerali selen i cink) s antioksidativnim učinkom, samostalno ili u kombinaciji. Sudeći po biološkom mehanizmu antioksidansa čine se kao pametan odabir u borbi protiv nuspojava kemo/radioterapije – smanjuju oksidativni stres, proliferaciju, angiogenezu, induciraju apoptozu itd. (Lopes i sur., 2017). No s obzirom da radioterapija i mnogi kemoterapeutici (primjerice alkilirajući agensi, antraciklini, derivati podofilina, kompleksi platine, kamptotecini) ostvaruju svoj učinak upravo preko produkcije reaktivnih kisikovih specija (ROS) i potičući apoptozu, antioksidansi mogu smanjiti učinkovitost takve terapije (Lopes i sur., 2017, Harvie, 2014).

Od suplemenata antioksidansa često se uzimaju visoke doze vitamina C pa iako je intravenozna primjena visokih doza vitamina C obećavajuća i istražuje se u smislu prevencije nuspojava kemoterapije, oralne suplemente koji sadrže askorbat trebalo bi izbjegavati s obzirom na manjak učinkovitosti i rizika od klinički značajnih interakcija s kemoterapijom (Vernieri i sur., 2018).

Neke studije su pokazale da antioksidansi mogu imati negativne učinke kod onkoloških pacijenata, primjerice loša prehrana, pušenje i unos alkohola mogu dovesti do prooksidativnih i drugih karcinogenih učinaka antioksidansa, ovisno o vrsti antioksidansa, izvoru, obliku, dozi i trajanju suplementacije. Djelovanje antioksidansa ovisi i o lokalizaciji tumora i terapiji pa tako antioksidansi mogu djelovati kao prooksidansi u tkivima u kojima je povećan parcijalni tlak kisika. Štetni učinci nađeni su za suplemente antioksidansa, ali ne i za visok unos antioksidansa putem hrane. Također, neke studije pokazuju da suplementi antioksidansa mogu povećati rizik od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i smrtnosti u generalnoj populaciji (Harvie, 2014). No, ne postoje sigurni dokazi i potrebne su kvalitetne studije, placebo kontrolirane, kako bi se potvrdila korist ili štetnost primjene antioksidansa (Lopes i sur., 2017). S obzirom na navedeno, preporuča se unos antioksidansa putem hrane (Harvie, 2014).

#### 4.4.1.3. OMEGA-3 MASNE KISELINE

Omega-3 masne kiseline eikozapentaenska (EPA, 20:5) i dokozaheksaenska (DHA, 20:6) su dugolančane polinezasićene masne kiseline koje se dobivaju većinom iz ribljih izvora (Lopes i sur., 2017). Istraživane su kao potencijalna adjuvantna terapija konvencionalnoj terapiji raka kako bi se povećala osjetljivost tumorskih stanica na terapiju i smanjila osjetljivost normalnih stanica bez dodatnih nuspojava. EPA i DHA mogu se ugraditi u membrane tumorskih stanica, podleći reakciji peroksidacije i tako inducirati oksidativni stres tj. povećati produkciju reaktivnih kisikovih specija (ROS) u tumorskim stanicama (Lopes i sur., 2017; Harvie, 2014). Kada su u pitanju omega 3 masne kiseline, uzimanje iz hrane i preko suplemenata je pokazalo iste rezultate (Lopes i sur., 2017). Ove komponente pokazuju dobar profil tolerancije i obećavajuću antitumorsku aktivnost, ali ne postoje smjernice za suplementaciju. Uporaba suplemenata koji sadrže ove masne kiseline u dozama dnevno do 2 grama smatra se sigurnom, dok bi se komercijalno dostupni preparati ribljeg ulja trebali izbjegavati, s obzirom na prisutnost drugih komponenata poput heksadeka-4,7,10,13-tetranoične kiseline, dok kliničke studije ne potvrde njihovu sigurnost (Vernieri i sur., 2018). Neke od mogućih nuspojava suplementacije omega-3 masnim kiselinama su abdominalni diskomfort, flatulencija, mučnina, steatoreja i okus po ribi (Harvie, 2014).

#### 4.4.1.4. VITAMIN D

Vitamin D se endogeno sintetizira u koži pod utjecajem ultraljubičastih zraka. Najvažniji izvor vitamina D je upravo endogena sinteza, a zatim unos hranom. Nedostatak vitamina D je relativno čest među onkološkim pacijentima, a uzrok tome je vjerojatno smanjena izloženost suncu (Lopes i sur., 2017; Harvie, 2014). Neki kemoterapeutici mogu generirati kožne promjene zbog nespecifične inhibicije proliferativne aktivnosti keratinocita (primjerice iritacije, suhoću, svrbež), stoga se tijekom kemo/radioterapije ne preporuča direktno izlaganje suncu. Mjere zaštite od sunca (zaštitna krema i pokrivalo za glavu) potrebne su i u hladu (Lopes i sur., 2017; Quapos 4, 2009).

Korist suplementacije vitaminom D kod onkoloških pacijenata ovisi o različitim čimbenicima, uključujući početni status vitamina D, polimorfizam receptora za vitamin D i status

receptora vitamina D na tumorskim stanicama (Harvie, 2014). Iako je manjak vitamina D u onkoloških pacijenata često uočen, nije poznato hoće li suplementacija vitaminom D poboljšati prognoze pacijenata s rakom (Arends i sur., 2017a). Neke su studije pokazale da vitamin D ima slabu antitumorsku aktivnost, ali i potencijalnu toksičnost kod uzimanja visokih doza kalcitriola i njegovih derivata, stoga bi se po tome uporaba takvih suplemenata trebala izbjegavati. Međutim, potrebne su studije koje će se baviti pacijentima s niskim početnim vrijednostima vitamina D u plazmi i pokazati može li suplementacija poboljšati njihove prognoze (Vernieri i sur., 2018). Dakle, da bi se formirale preporuke za suplementaciju vitaminom D u onkoloških pacijenata, potrebne su dodatne randomizirane, placebo-kontrolirane studije koje će dokazati učinkovitost, sigurnost i optimalno doziranje vitamina D, a također treba se bolje razjasniti biološki utjecaj vitamina D na tumorsko tkivo (Lopes i sur., 2017).



## **5. ZAKLJUČCI**

- Kemoterapija, radioterapija ili njihova kombinacija značajno utječu na rizik pojave malnutricije prvenstveno zbog mogućih nuspojava nastalih radi neselektivnosti terapije, a pojavnost i intenzitet nuspojava variraju od osobe do osobe. Malnutricija povećava rizik od infekcija i hospitalizacija.
- Prehrana i nutritivni status važan su aspekt u onkološkoj skrbi. Nutritivni status odraslih onkoloških pacijenata trebao bi se provjeravati validiranim testovima.
- Nutritivne potrebe organizma trebalo bi zadovoljiti energetski i nutritivno uravnoteženom prehranom, a prema svim je smjernicama preferirani režim prehrane onaj bogat povrćem, voćem i cjelovitim žitaricama.
- U prevenciji i/ili ublažavanju nuspojava konvencionalne terapije raka važne su generalne i terapijske mjere. U slučaju dijareje i konstipacije potrebno im je odrediti pravi uzrok.
- U prevenciji i liječenju mučnine i povraćanja izazvanih kemo/radioterapijom najčešće je korišten farmakološki pristup. Pravilnom uporabom antiemetskih režima, povraćanje i u manjoj mjeri mučnina mogu biti prevenirani u većoj mjeri.
- Kod dijareje je potrebno pacijentu savjetovati redovito uzimanje propisanih ili preporučenih antidijaroika, odmaranje, primjerenu hidrataciju i promjene u prehrani.
- U slučaju konstipacije pacijentu se treba savjetovati povećanje unosa vlakana uz obavezan adekvatan unos tekućine (minimalno 2-3 L na dan) i, ako je moguće, povećanje fizičke aktivnosti. Često je potrebno uvesti i laksative, a ako se sumnja na smanjen motilitet crijeva mogu biti korisni i prokinetici.
- Kada je riječ o oralnom mukozitisu naglasak je na prevenciji, a kod postojećih promjena cilj je smanjiti ozbiljnost i trajanje tegoba, ublažiti bol te prevenirati ili liječiti infekcije.
- Važno je poticati pacijente na adherenciju prema propisanoj farmakoterapiji.

- Liječnici rijetko preporučuju ili uopće ne preporučuju uzimanje suplemenata tijekom kemo/radioterapije, najčešće zbog manjka kvalitetnih dokaza o koristi ili rizicima, no to ne znači da ih pacijenti ne uzimaju, na svoju ruku ili na preporuku nestručne osobe.
- Neke procjene pokazuju da čak 50% onkoloških pacijenata poseže za komplementarnim i alternativnim medicinskim proizvodima.
- Važno je poticati pacijenta da prijavi uzimanje samopropisanih lijekova i dodataka prehrani.
- Standardne doze vitamina/minerala smatraju se sigurnima i korisnima tijekom kemo/radioterapije, a uzimanje jednog mikronutrijenta u visokim dozama trebalo bi izbjegavati, osim ako se ne dokaže deficit.
- Štetni učinci nađeni su za suplemente antioksidansa, ali ne i za visok unos antioksidansa putem hrane, stoga je preporučen unos antioksidansa putem hrane.
- Uporaba suplemenata koji sadrže omega 3 masne kiseline u dozama dnevno do 2 grama smatra se sigurnom, dok bi se komercijalno dostupni preparati ribljeg ulja trebali izbjegavati.
- Iako je manjak vitamina D u onkoloških pacijenata često uočen, nije poznato hoće li suplementacija vitaminom D poboljšati njihove prognoze.

## **6. LITERATURA**

Andreyev J, Ross P, Donnellan C, Lennan E, Leonard P, Waters C, Wedlake L, Bridgewater J, Glynne-Jones R, Allum W, Chau I, Wilson R, Ferry D. Guidance on the management of diarrhoea during cancer chemotherapy. *Lancet Oncol*, 2014, 15(10), e447–e460.

Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, Fearon K, Hütterer E, Isenring E, Kaasa S, Krznaric Z, Laird B, Larsson M, Laviano A, Mühlebach S, Muscaritoli M, Oldervoll L, Ravasco P, Solheim T, Strasser F, de van der Schueren M, Preiser JC. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*, 2017, 36, 11-48.

Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, Erickson N, Laviano A, Lisanti MP, Lobo DN, McMillan DC, Muscaritoli M, Ockenga J, Pirlich M, Strasser F, de van der Schueren M, Van Gossum A, Vaupel P, Weimann A. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*, 2017, 36(5), 1187-1196.

Arribas L, Hurtós, Taberna M, Peiró I, Vilajosana E, Lozano A, Vazquez S, Mesia E, Virgili N. Nutritional changes in patients with locally advanced head and neck cancer during treatment. *Oral Oncol*, 2017, 67-74.

Barajas Galindo DE, Vidal-Casariiego A, Calleja-Fernandez A, Hernandez-Moreno A, Pintor de la Maza B, Pedraza-Lorenzo M, Rodríguez-García MA, Ávila-Turcios DM, Alejo-Ramos M, Villar-Taibo R, Urioste-Fondo A, Cano-Rodríguez I, Ballesteros-Pomar MD. Appetite disorders in cancer patients: Impact on nutritional status and quality of life. *Appetite*, 2017, 23-27.

Benefits of good nutrition during cancer treatment, <https://www.cancer.org>, pristupljeno 23. 2. 2019.

Benson AB, Ajani JA, Catalano RB, Engelking C, Kornblau SM, Martenson JA, McCallum R, Mitchell EP, O'Dorisio TM, Vokes EE, Wadler S. Recommended Guidelines for the Treatment of Cancer Treatment-Induced Diarrhea. *Jpn J Clin Oncol*, 2004, 22(14), 2918–2926.

Birt C, Buzeti T, Grosso G, Justesen L, Lachat C, Lafranchi A, Mertanen E, Rangelov N, Sarlio-Lähteenkorva S. Utrecht, Healthy and Sustainable Diets for European Countries. European Public Health Association, 2017, str. 1-88.

Body Weight & Cancer Risk, 2017., <https://www.cancer.org>, pristupljeno 1. 2. 2019.

Cancer Country Profiles, 2014., <https://www.who.int>, pristupljeno 31. 1. 2019.

Cancer data and statistics, <https://www.who.int>, pristupljeno 31. 1. 2019.

Cancer Prevention Blueprint Targets Controllable Risk Factors, 2019., <https://www.cancer.org>, pristupljeno 1. 2. 2019.

Cederholm T, Barazzoni R, Austin P, Ballmer P, Biolo G, Bischoff SC, Compher C, Correia I, Higashiguchi T, Holst M, Jensen GL, Malone A, Muscaritoli M, Nyulasi I, Pirlich M, Rothenberg E, Schindler K, Schneider SM, de van der Schueren MA, Sieber C, Valentini L, Yu JC, Van Gossum A, Singer P. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr*, 2017, 36(1), 49-64.

Chaveli-Lopez B. Oral toxicity produced by chemotherapy: A systematic review. *J Clin Exp Dent*, 2014, e81–90.

Chemotherapy-related Nausea and Vomiting, <https://www.cancer.org>, pristupljeno 1. 5. 2019.

Dealing with Weight Gain or Loss After Treatment, <http://www.aicr.org>, pristupljeno 23. 2. 2019.

Eating Well During Treatment, <https://www.cancer.org>, pristupljeno 23. 2. 2019.

Foods to Try During Treatment, <http://www.aicr.org>, pristupljeno 23. 2. 2019.

Garla P, Linetzky Waitzberg D, Tesser A. Nutritional Therapy in Gastrointestinal Cancers. *Gastroenterol Clin N*, 2017, 47(1), 231-242.

Gibbons A, Groarke A. Coping with chemotherapy for breast cancer: Asking women what works. *Eur J Oncol Nurs*, 2018, 35, 85-91.

Harvie M. Nutritional supplements and cancer: potential benefits and proven harms. *J Clin Oncol*, 2014, e478-e484.

Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, de Montreuil CB, Schneider SM, Goldwasser F. Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *Jpen-Parenter Enter*, 2014, 38(2), 196-204.

Horn CC. Why is the neurobiology of nausea and vomiting so important?. *Appetite*, 2008, 50(2-3), 430-434.

Hsieh RK, Chan A, Kim HK, Yu S, Kim JG, Lee MA, Dalén J, Jung H, Liu YP, Burke TA, Keefe DMK. Baseline patient characteristics, incidence of CINV, and physician perception of CINV incidence following moderately and highly emetogenic chemotherapy in Asia Pacific countries. *Support Care Cancer*, 2015, 23(1), 263-272.

Incidencija raka u Hrvatskoj 2016, 2019, Zagreb, Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske, Bilten 41, <https://www.hzjz.hr>, pristupljeno 15. 4. 2019.

Jordan K, Feyer P, Höller U, Link H, Wörmann B, Jahn F. Supportive Treatments for Patients with Cancer. *Medicine*, 2017, 114, 481-487.

Jordan K, Jahn F, Aapro M. Recent developments in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a comprehensive review. *Ann Oncol*, 2015, 26(6), 1081–1090.

Lavriv DS, Neves PD, Ravasco P. Should omega-3 fatty acids be used for adjuvant treatment for cancer cachexia?. *Clin Nutr*, 2018, 25, 18-25.

Lim, S. Eating a Balanced Diet: A Healthy Life through a Balanced Diet in the Age of Longevity. *J Obes Metab Syndr*, 2018, 27:39-45.

Liu LW. Chronic constipation: current treatment options. *Can J Gastroenterol*, 2011, 25, 22B–28B.

Lopes CM, Dourado A, Oliveira R. Phytotherapy and Nutritional Supplements on Breast Cancer. *BioMed Res Int*, 2017, 1–42.

Managing Nutrition during Cancer and Treatment, <http://chemocare.com>, pristupljeno 23. 2. 2019.

Marian M, Roberts S. Clinical nutrition for oncology patients. Sudbury, Jones and Bartlett Publishers, 2010, str. 1-17, 90, 236, 342, 343, 362, 363, 393-403.

Manzi NM, Silveira RCCP, Reis PED. Prophylaxis for mucositis induced by ambulatory chemotherapy: systematic review. *J Adv Nurs*, 2016, 72(4), 735–746.

Marx W, Kiss N, McCarthy AL, McKavanagh D, Isenring L. Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Narrative Review to Inform Dietetics Practice. *J Acad Nutr Diet*, 2016, 116(5), 819-827.

McQuade RM, Stojanovska V, Abalo R, Bornstein JC, Nurgali K. Chemotherapy-Induced Constipation and Diarrhea: Pathophysiology, Current and Emerging Treatments. *Front Pharmacol*, 2016, 7, 414.

Misland AR, Di Donato S, Hubbard J, Krishna L, Mottino G, Bozzetti F, Biganzoli L. Nutritional management of older adults with gastrointestinal cancers: An International Society of Geriatric Oncology (SIOG) review paper. *J Geriatr Oncol*, 2018, 9(4), 382-392.



Moradian S, Howell D. Prevention and management of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Int J Palliat Nurs*, 2015, 21(5), 216–224.

Mouth Sores due to Chemotherapy, <http://chemocare.com>, pristupljeno 11. 7. 2019.

Nartowicz M, Jaworska-Czerwińska A, Nartowicz S, Juraszek K. Nutrition of patients during radio and chemotherapy. *J Educ Health Sport*, 2018, 8(9), 549-555.

Negrin RS, Toljanic JA. Oral toxicity associated with chemotherapy. Waltham, UpToDate, 2019, <https://www.uptodate.com/contents/oral-toxicity-associated-with-chemotherapy>, pristupljeno 21. 8. 2019.

Ní Bhuachalla E, O Connor A, Healy J, Dwyer F, Ryan AM. Good nutrition for Cancer Recovery – a nutritional resource for the treatment of cancer-induced weight loss. *Nutr Bull*, 2016, 41(2), 151-154.

Nutrients, Food and Ingredients: Vitamins, <https://www.nutrition.org.uk>, pristupljeno 15. 7. 2019.

Pravilnik o dodacima prehrani, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 39 (NN/126/2013).

Quapos 4. Quality Standard for the Oncology Pharmacy Service with Commentary. Oldenburg, German Society of Oncology Pharmacy, 2009, str. 328-399.

Radić M, Belac-Lovasić I, Redžović A, Pavlović S, Dobrila-Dintinjana R. Nuspojave sistemskog liječenja karcinoma. *Med flum*, 2015, 51(3), 332-339.

Rubenstein EB, Peterson DE, Schubert M, Keefe D, McGuire D, Epstein J, Elting LS, Fox PC, Cooksley C, Sonis ST. Clinical practice guidelines for the prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer*, 2004, 100(S9), 2026–2046.

Ryan A, Ní Bhuachalla E, Power D, O Connor A. Good Nutrition for Cancer Recovery. Dublin, Irish Nutrition & Dietetic Institute, 2016, str. 14-24.

Shaw C, Taylor L. Treatment-Related Diarrhea in Patients With Cancer. *Clin J Oncol Nurs*, 2012, 16(4), 413–417.

Sonis S, Elting L, Keefe D, Nguyen H, Grunberg S, Randolph-Jackson P, Brennan M. Unanticipated frequency and consequences of regimen-related diarrhea in patients being treated with radiation or chemoradiation regimens for cancers of the head and neck or lung. *Support Care Cancer*, 2014, 23(2), 433–439.

Stein A, Voigt W, Jordan K. Chemotherapy-induced diarrhea: pathophysiology, frequency and guideline-based management. *Ther Adv Med Oncol*, 2009, 2(1), 51–63.

Što su dodaci prehrani?, <https://zdravstvo.gov.hr>, pristupljeno 16. 4. 2019.

Thompson KL, Elliot L, Fuchs-Tarlovsky L, Levin RM, Coble Voss A, Piemonte T. Oncology Evidence-Based Nutrition Practice Guideline for Adults. *J Acad Nutr Diet*, 2017, 297-310.e47.

U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture. 2015–2020 Dietary Guidelines for Americans, 2015, <http://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>, pristupljeno 11. 6. 2019.

Vernieri C, Nichetti F, Raimondi A, Pusceddu S, Platania M, Berrino F, de Braud F. Diet and supplements in cancer prevention and treatment: Clinical evidences and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hemat*, 2018, 123, 57-73.

Weight Changes, <https://www.cancer.org>, pristupljeno 23. 2. 2019.

Wilhelm SM, Dehoorne-Smith ML, Kale-Pradhan PB. Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting. *Ann Pharmacother*, 2007, 41(1), 68–78.

Zakon o hrani za posebne prehrambene potrebe, 2013, Zagreb, Narodne novine, broj 723  
(NN/39/2013)

## **7. SAŽETAK/SUMMARY**

## 7.1. SAŽETAK

Rak je naziv za široku skupinu bolesti koje karakterizira nekontrolirana dioba stanica. Najčešće metode liječenja raka su kemoterapija i radioterapija. Kemoterapija je oblik sistemske antitumorske terapije, a sastoji od upotrebe citostatika koji se mogu davati kao jedan lijek ili kao kombinacija lijekova. Radioterapijom se uz pomoć ionizirajućeg zračenja lokalno pogađaju promijenjene stanice. Kako takvi načini liječenja uništavaju većinom stanice koje se brzo dijele, tako mogu djelovati i na druge, normalne stanice u organizmu koje imaju učestale diobe i otuda proizlaze mnogi neželjeni učinci kemoterapije i/ili radioterapije. Ovaj diplomski rad u fokus stavlja neželjene učinke koji mogu imati negativan utjecaj na nutritivni status pacijenta, a neki od njih su: mučnina i povraćanje, dijareja, konstipacija, rane u usnoj šupljini, kserostomija, djelomični ili potpun gubitak apetita, djelomični ili potpun gubitak osjeta okusa i mirisa. U prevenciji i/ili ublažavanju nuspojava konvencionalne terapije raka važne su generalne i terapijske mjere.

Prehrana i nutritivni status pacijenta važan su aspekt u onkološkoj skrbi. Prema smjernicama, preferirani režim prehrane je onaj bogat povrćem, voćem i cjelovitim žitaricama, a dodatne mjere ovise o tome gubi li osoba ili dobiva na tjelesnoj masi tijekom terapije. Prehrambeni režimi trebali bi biti individualizirani i temeljeni na dokazima. Potrebe za mikronutrijentima trebaju se zadovoljiti primarno putem hrane, a suplementacija je preporučena u slučaju dokazanog deficita. Cilj ovog diplomskog rada je naglasiti ulogu javnog ljekarnika u onkološkoj skrbi i prevenciji malnutricije.

## 7.1. SUMMARY

Cancer is a large group of diseases characterized by uncontrolled cell division. The most common types of cancer treatments are chemotherapy and radiotherapy. Chemotherapy is a type of systemic anti-cancer therapy that uses cytostatic agents applied individually or in combination. Radiotherapy is therapy using ionizing radiation to affect differentiated cells. As those treatments mainly destroy fast-dividing cells, many of the side effects of chemotherapy and/or radiotherapy can be traced to damage to other, normal cells of the body that divide rapidly. This diploma thesis puts focus on side effects that can negatively affect patient's nutritional status and some of them are: nausea and vomiting, diarrhea, constipation, mouth sores, xerostomia, partial or complete loss of appetite, partial or complete loss of the sense of taste or smell. Both general and therapeutic measures are important in prevention and/or management of side effects of conventional cancer treatment.

Patient's nutrition and nutritional status are important aspects of oncology care. According to guidelines, preferable nutrition regimen is full of plant-based foods, fruits and whole grains, and additional measures depend on if the person is losing or gaining weight during the cancer treatment. Nutrition regimens should be individualized and evidence-based. Micronutrient requirements should be obtained from food and supplementation is recommended only if certain deficiency had been demonstrated. The aim of this diploma thesis is to emphasize the role of the pharmacist in oncology care and prevention of malnutrition.

## **8. TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA / BASIC DOCUMENTATION CARD**

## Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu  
Farmaceutsko-biokemijski fakultet  
Studij: Farmacija  
Zavod za kemiju prehrane  
Ulica kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

### Važnost ljekarničke skrbi u prevenciji malnutricije onkoloških pacijenata tijekom kemoterapije i radioterapije

Danijela Antunović

#### SAŽETAK

Rak je naziv za široku skupinu bolesti koje karakterizira nekontrolirana dioba stanica. Najčešće metode liječenja raka su kemoterapija i radioterapija. Kemoterapija je oblik sistemske antitumorske terapije, a sastoji od upotrebe citostatika koji se mogu davati kao jedan lijek ili kao kombinacija lijekova. Radioterapijom se uz pomoć ionizirajućeg zračenja lokalno pogađaju promijenjene stanice. Kako takvi načini liječenja uništavaju većinom stanice koje se brzo dijele, tako mogu djelovati i na druge, normalne stanice u organizmu koje imaju učestale diobe i otuda proizlaze mnogi neželjeni učinci kemoterapije i/ili radioterapije. Ovaj diplomski rad u fokus stavlja neželjene učinke koji mogu imati negativan utjecaj na nutritivni status pacijenta, a neki od njih su: mučnina i povraćanje, dijareja, konstipacija, rane u usnoj šupljini, kserostomija, djelomični ili potpun gubitak apetita, djelomični ili potpun gubitak osjeta okusa i mirisa. U prevenciji i/ili ublažavanju nuspojava konvencionalne terapije raka važne su generalne i terapijske mjere.

Prehrana i nutritivni status pacijenta važan su aspekt u onkološkoj skrbi. Prema smjernicama, preferirani režim prehrane je onaj bogat povrćem, voćem i cjelovitim žitaricama, a dodatne mjere ovise o tome gubi li osoba ili dobiva na tjelesnoj masi tijekom terapije. Prehrambeni režimi trebali bi biti individualizirani i temeljeni na dokazima. Potrebe za mikronutrijentima trebaju se zadovoljiti primarno putem hrane, a suplementacija je preporučena u slučaju dokazanog deficita. Cilj ovog diplomskog rada je naglasiti ulogu javnog ljekarnika u onkološkoj skrbi i prevenciji malnutricije.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 74 stranice, 4 grafička prikaza, 13 tablica i 58 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: rak, kemoterapija, radioterapija, dijetoterapija, dijetetske smjernice, odrasli, nuspojave, ublažavanje, neželjeni učinci, štetni učinci, dodaci prehrani, interakcije

Mentor: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Ocjenjivači: **Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Željka Vanić**, izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.  
**Dr. sc. Maja Ortner Hadžiabdić**, docent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad prihvaćen: rujan 2019.



## Basic documentation card

University of Zagreb  
Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
Study: Pharmacy  
Department of Food Chemistry  
Ulica kneza Domagoja 2, 10000 Zagreb, Croatia

Diploma thesis

### The importance of pharmaceutical care in preventing malnutrition in cancer patients during chemotherapy and radiotherapy

Danijela Antunović

#### SUMMARY

Cancer is a large group of diseases characterized by uncontrolled cell division. The most common types of cancer treatments are chemotherapy and radiotherapy. Chemotherapy is a type of systemic anti-cancer therapy that uses cytostatic agents applied individually or in combination. Radiotherapy is therapy using ionizing radiation to affect differentiated cells. As those treatments mainly destroy fast-dividing cells, many of the side effects of chemotherapy and/or radiotherapy can be traced to damage to other, normal cells of the body that divide rapidly. This diploma thesis puts focus on side effects that can negatively affect patient's nutritional status and some of them are: nausea and vomiting, diarrhea, constipation, mouth sores, xerostomia, partial or complete loss of appetite, partial or complete loss of the sense of taste or smell. Both general and therapeutic measures are important in prevention and/or management of side effects of conventional cancer treatment.

Patient's nutrition and nutritional status are important aspects of oncology care. According to guidelines, preferable nutrition regimen is full of plant-based foods, fruits and whole grains, and additional measures depend on if the person is losing or gaining weight during the cancer treatment. Nutrition regimens should be individualized and evidence-based. Micronutrient requirements should be obtained from food and supplementation is recommended only if certain deficiency had been demonstrated. The aim of this diploma thesis is to emphasize the role of the pharmacist in oncology care and prevention of malnutrition.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 74 pages, 4 figures, 13 tables and 58 references. Original is in Croatian language.

Keywords: cancer, chemotherapy, radiotherapy, nutrition therapy, dietary guidelines, adult, side effects, management, adverse effect, harmful effects, dietary supplements, interactions

Mentor: **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Dubravka Vitali Čepo, Ph.D.** Associate Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Željka Vanić, Ph.D.** Associate Professor University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry  
**Maja Ortner Hadžiabdić, Ph.D.** Assistant Professor, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2019.