

## ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НУТРИТИВНОЙ ПОДДЕРЖКИ ЭНТЕРАЛЬНОЙ СМЕСЬЮ «ФОРТИКЕР» У ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ПЕРИОД ЛУЧЕВОЙ- И ХИМИОТЕРАПИИ

*Результаты мультицентрового исследования*

А.В.Снеговой<sup>1</sup>, А.И.Салтанов<sup>1</sup>, Л.В.Манзюк<sup>1</sup>, В.П.Сокуренок<sup>2</sup>, Л.И.Корытова<sup>2</sup>, Е.Ю.Ломтева<sup>3</sup>, Л.М.Гарипова<sup>4</sup>, А.С.Доможирова<sup>7</sup>, Т.И.Поспелова<sup>6</sup>

1 - РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН (Москва); 2 - РНЦРХТ (СПб); 3 - Областная больница (отделение радиологии) (СПб); 4 - Областной онкодиспансер (Казань); 5 - Ростовский НИИ онкологии (Ростов-на-Дону);

6 - МУЗ ГKB №2 (отделение гематологии), Новосибирск;

7 - Онкологический диспансер (отделение химиотерапии), Челябинск

Нутритивная поддержка является одним из важнейших компонентов интенсивной терапии практически всех пациентов с онкологическими заболеваниями. Это объясняется актуальностью проблемы нутритивной недостаточности в онкологии. По данным большинства авторов, прогрессирующая нутритивная недостаточность наблюдается у 45–86% онкологических больных [8–13]. Выраженность нутритивной недостаточности определяется локализацией, размерами и стадией опухолевого процесса, индивидуальной реакцией организма больного – “опухоль против хозяина”, а также особенностями проводимого лечения.

С одной стороны, развивающееся в результате онкологического заболевания истощение существенно ограничивает возможности применения современных методов лечения, с другой стороны, агрессивное, не безразличное для всего организма в целом лечение вызывает тяжелые побочные эффекты, которые усугубляют нутритивную недостаточность [9,14].

Так, например, по данным Hyltander (2005), выраженная гипотрофия не позволяет провести адекватное лечение у 40% онкологических пациентов. Потеря массы тела всего на 5% от нормальной ее величины может значительно ухудшить прогноз заболевания. Развивающаяся нутритивная недостаточность существенно снижает чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии, повышает риск развития дозозависимой токсичности.

В последние годы активно проводятся исследования, направленные на изучение эффективности различных вариантов и методов НП. Анализ контролируемых исследований демонстрирует преимущество энтерального питания (ЭП) над парентеральным, особенно в плане снижения числа инфекционных осложнений, эффективности проведения основного лечения, улучшения качества жизни пациентов. Данное обстоятельство, наряду с физиологичностью ЭП и меньшей стоимостью, заставляет специалистов отдавать предпочтение энтеральному варианту нутритивной поддержки [15].

Несмотря на наличие целого ряда экспериментальных и доказательных клинических исследований, посвященных применению энтеральных смесей у онкологических пациентов, в аудитории практических врачей по-прежнему остаётся дискуссионным вопрос о целесообразности применения ЭП у пациентов, получающих высокодозную химиотерапию, лучевую терапию, на фоне таких побочных эффектов лечения, как диарея, тошнота, рвота, тяжелые мукозиты.

**Цель исследования** – оценить эффективность использования специализированного энтерального питания «Фортикер», обогащенного фармаконутриентами, у пациентов с онкологическими заболеваниями, получающих химио- и лучевую терапию.

**Дизайн исследования** – проспективное, рандомизированное, контролируемое, мультицентровое исследование.

### **Задачи исследования и условия выполнения**

1. Изучить влияние питательной смеси «Фортикер» на выраженность побочных эффектов химио- и лучевой терапии (в т.ч. уменьшение степени поражения слизистых ЖКТ).
2. Оценить влияние смеси на переносимость основного лечения при условии соблюдения назначенных доз химио-/ лучевой терапии и интервалов между курсами.
3. Оценить удобство применения смеси «Фортикер».
4. Изучить переносимость смеси «Фортикер» и его влияние на качество жизни и физическую активность пациентов.
5. исследовать влияние смеси «Фортикер» на основные антропометрические и биохимические показатели (ИМТ, масса тела, общий белок, альбумин, гемоглобин и др).

### **Материал и методы исследования**

В исследовании участвовали 7 центров 6-ти городов Российской Федерации, являющиеся крупными отделениями химио- и лучевой терапии научно-исследовательских институтов, городских или областных клинических больниц.

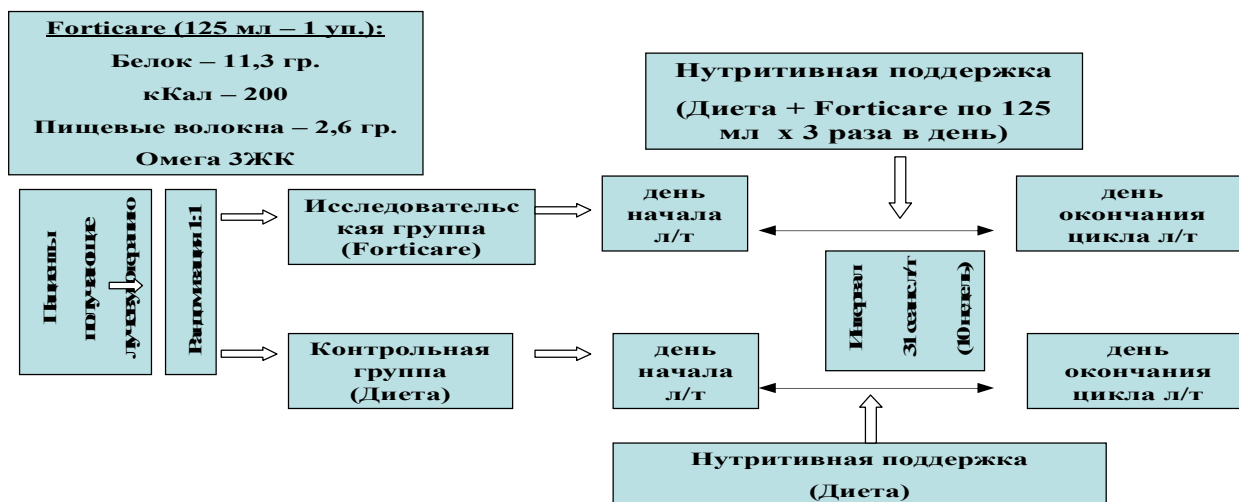
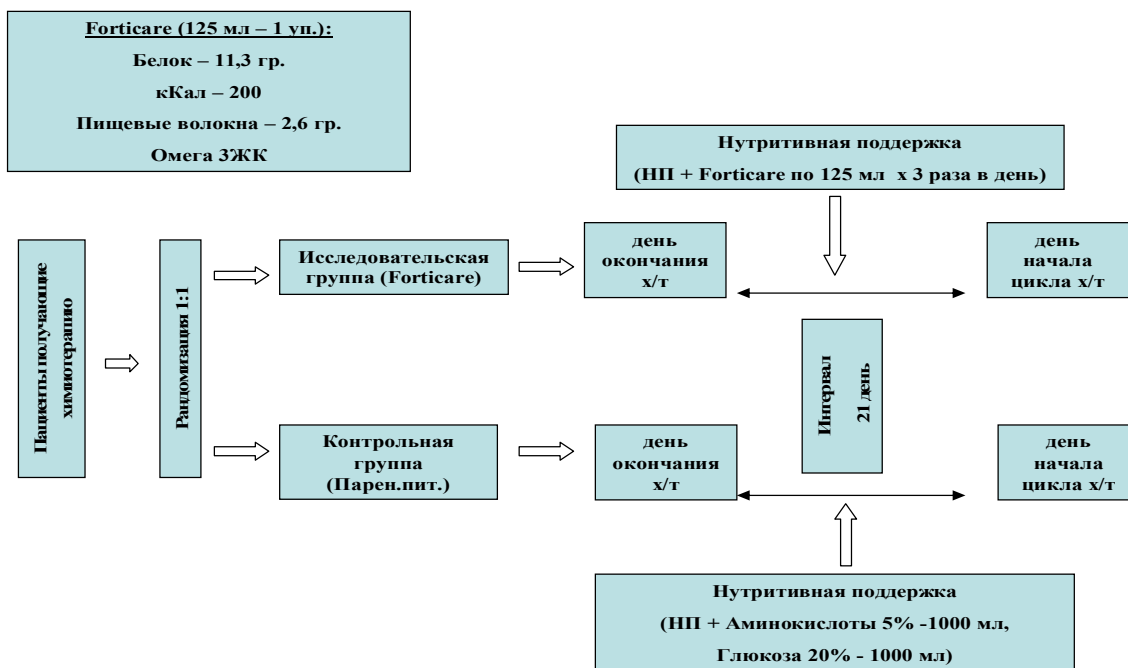


Рисунок 1. Схема исследования больных, получавших лучевую терапию



Рисунки 2. Схемы исследования больных, получавших амбулаторную химиотерапию

**Критерии включения:**

- Пациенты с солидными и гематологическими злокачественными новообразованиями II–IV стадий.
- Планирующееся лучевое или химиотерапевтическое лечение.
- возраст старше 18 лет

**Критерии исключения:**

- Одновременное участие в другом клиническом исследовании.
- Несоответствие критериям включения.
- Отказ пациента от участия в исследовании.

В исследовании принимали участие пациенты с подтвержденными онкологическими заболеваниями II-IV стадий в период химиотерапии (1 группа) и в период лучевой терапии (2 группа).

В проспективном режиме методом случайной выборки (рандомизация методом конвертов) пациенты подразделялись на две подгруппы:

1. Контрольную подгруппу составили больные, получавшие в качестве нутритивной поддержки *обычную диету, дополненную, при необходимости, парентеральным питанием.*

2. Исследуемую подгруппу составили больные, получавшие энтеральное лечебное питание «Фортикер» по 125 мл 3 раза в день

В группе пациентов, получавших лучевую терапию, нутритивная поддержка питательной смесью «Фортикер» осуществлялась в течение 10 недель во время самих сеансов ЛТ (31 сеанс) и в интервалах между ними.

В группе пациентов, получавших химиотерапию, нутритивная поддержка смесью «Фортикер» осуществлялась в течение 3-х курсов ХТ и в интервалы (21 день) между ними.

Данные из медицинских документов в ходе интенсивной терапии вносились в единую, индивидуальную регистрационную карту, которая состояла из двух частей: заполняемой врачом и заполняемой пациентом.

Каждая карта включала в себя следующие разделы:

1. Ф.И.О., возраст, пол, рост, вес.
2. Оценка пищевого рациона, физической активности, различных объективных проявлений заболевания в день 0 (до начала исследования).
3. Режим дозирования нутритивной поддержки.
4. Клинико-лабораторные показатели в день 0, далее динамика показателей по дням и сеансам.
5. Переносимость нутритивной поддержки.
6. Результаты.

Каждый пациент включался в исследование только один раз. Данные из регистрационных карт вносились в электронную базу данных для последующего анализа координаторами исследования. Всего было получено 96 карт: 48 пациентов получали «Фортикер» и 48 обычную диету, при необходимости с подключением парентерального питания.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью компьютерной программы «Статистика 6.0». Описательная статистика выполнялась для всех анализируемых показателей в зависимости от типа перемной (*качественный, количественный*) по каждому виду получаемой терапии. Данные, обработанные методами вариационной статистики, представляли в виде среднего арифметического и стандартного отклонения ( $M \pm \delta$ ),  $n$  – количество значений в выборке. О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по параметрическому критерию Стьюдента для количественных показателей и по критерию  $z$  для качественных показателей. Статистически значимыми считали различия при  $p \leq 0,05$ .

**Результаты исследования.**

**Характеристика пациентов, получавших лучевую терапию в амбулаторных условиях.**

Таблица 1

**Распределение пациентов по полу и возрасту в контрольной группе**

Мужчины (n=7)				Женщины (n=7)			
от 20 до 39 лет	от 40 до 59 лет	от 60 до 80 лет	более 80 лет	от 20 до 39 лет	от 40 до 59 лет	от 60 до 80 лет	более 80 лет
0	5	2	0	0	4	3	0

Таблица 2

**Распределение пациентов по полу и возрасту в исследуемой группе «Фортикер»**

Мужчины (n=7)				Женщины (n=7)			
от 20 до 39 лет	от 40 до 59 лет	от 60 до 80 лет	более 80 лет	от 20 до 39 лет	от 40 до 59 лет	от 60 до 80 лет	более 80 лет
0	4	3	0	1	2	4	0

Таблица 3

**Распределение пациентов по объему потребляемой пищи и консистенции**

Количество потребляемой пищи			Предпочитаемая консистенция пищи			
Уменьшилось	Увеличилось	Не изменилось	Только жидкая пища	Твердая пища	Только пищевые добавки	Любая пища
<b>Исследуемая группа</b>						
5	0	9	2	0	0	12
<b>Контрольная группа</b>						
7	0	7	5	0	0	9

Распределение пациентов по индексу массы тела (ИМТ) следующее:

*Исследовательская группа (n=14):* ИМТ от 21 кг/м<sup>2</sup> до 25 кг/м<sup>2</sup> – 8 пациентов; ИМТ от 26 кг/м<sup>2</sup> до 32 кг/м<sup>2</sup> – 6 пациентов. *Контрольная группа (n=14):* ИМТ от 21 кг/м<sup>2</sup> до 25 кг/м<sup>2</sup> – 9 пациентов; ИМТ от 26 кг/м<sup>2</sup> до 32 кг/м<sup>2</sup> – 5 пациентов.

Характеристика пациентов по локализации и стадии заболевания:

Рак гортани II стадии – 6 пациентов; III стадии – 8 пациентов; IV стадии – 8 пациентов. Рак среднего уха IV стадии – 1 пациент. Рак языка IV стадии – 1 пациент. Рак молочной железы II стадии – 4 пациента.

Распределение пациентов по объему потребляемой пищи и консистенции представлено в табл. 3.

Как видно из данных, представленных в табл.3, количество потребляемой пищи уменьшилось у 12 пациентов, что составило 42%, не изменилось у 16 пациентов (58%). В 7 случаях пациенты могли принимать только жидкую пищу, в 21 случае желаемая консистенция принимаемой пищи не изменилась. Характеристика пациентов по физической активности представлена в таблице 4.

Снижение физической активности отметили 10 пациентов (36%), в 64% случаев физическая активность значимо не снизилась.

Применение лучевой терапии довольно часто сопровождается изменением вкусовых пристрастий, что было зарегистрировано нами в данном исследовании. Исходно наиболее предпочтительным был нейтральный или соленый вкус; сладкий и горький вкусы были менее предпочтительными для пациентов.

Таблица 4

#### Характеристика пациентов по физической активности

Физическая активность					
Обычный образ жизни	Несколько менее активен	Гораздо менее активен	Большую часть дня не активен	В основном постельный режим	Другое
<b>Исследуемая группа</b>					
4	5	3	2	0	0
<b>Контрольная группа</b>					
4	5	3	2	0	0

В ходе исследования нами также был проведен анализ вкусовой переносимости исследуемой смеси «Фортикер».

Вкусовая переносимость, оцененная как «хорошая», была отмечена пациентами в 64% случаев, терпимая – в 12%, нестерпимая – в 14%, что свидетельствует о высоких органолептических свойствах исследуемой питательной смеси «Фортикер», особенно учитывая нарушения вкуса у онкологических больных. Важно, что именно вкусовая непереносимость ограничивает широкое использование пероральных энтеральных смесей в амбулаторной практике. Проведенный анализ оказал, что наиболее предпочтительным вкусом препарата «Фортикер» был апельсин-лимон, в меньшей степени пациентам понравился «Фортикер» со вкусом каучино.

В группе пациентов, получавших лучевую терапию в амбулаторных условиях, применение пероральной энтеральной смеси «Фортикер» показало, что динамика потерь массы тела в исследуемой подгруппе была статистически значимо меньше, чем в контрольной (до 2 кг – у 7% больных против 42%; до 4 кг – у 14% против 50%, соответственно (p<0,05).

Частота развития мукозитов и энтеритов была статистически достоверно меньше в подгруппе па-

циентов, принимавших в период лечения «Фортикер».

*Эффективность* перорального энтерального питания «Фортикер» у пациентов, *получавших амбулаторную химиотерапию* изучена у 68 пациентов с различными локализациями опухолевого процесса: неходжкинская лимфома (НХЛ) – 8 пациентов; лимфома Ходжкина (ЛХ) – 8 пациентов; рак легкого – 5 пациентов; рак желудка – 17 пациентов; колоректальный рак – 16; рак яичников – 10; рак гортани – 2; рак пищевода – 2.

*По стадиям процесса распределение следующее:* I стадия – 1; II стадия – 5 пациентов, III стадия – 25, IV стадия – 37. Следовательно, преобладали пациенты с III и IV стадией заболевания.

*Распределение пациентов по возрасту и полу* представлено в табл. 5 (в контрольной подгруппе n=34; в исследуемой n=34).

*Распределение пациентов по величине индекса массы тела (ИМТ)* было следующим: от 14 до 18 кг/м<sup>2</sup> – 6 пациентов, от 19 до 26 кг/м<sup>2</sup> – 52 человека, от 27 до 30 кг/м<sup>2</sup> – 12 пациентов.

Таким образом, большинство пациентов имели нормальный индекс массы тела (ИМТ), но при этом жаловались на снижение физической активности, что указывает на то, что у онкологических больных

ИМТ не может являться единственным и достоверным скрининговым показателем для определения нутритивной недостаточности.

Снижение объема употребляемой пищи отмечено у 58 пациентов (85%), чаще – при III–IV стадиях заболевания. У 10 пациентов (14%) этот показатель остался без изменения.

Таблица 5

Распределение по полу и возрасту больных, получавших амбулаторную химиотерапию

Мужчины				Женщины			
20-40 лет	41-60 лет	61-80 лет	более 81 года	20-40 лет	41-60 лет	61-80 лет	более 81 года
<b>Исследуемая группа</b>							
2	6	5	1	4	5	7	4
<b>Контрольная группа</b>							
2	5	6	1	6	6	7	1

Интересными представляются данные о причинах снижения потребления пищи: снижение аппетита, тошнота, отсутствие вкуса еды, неприятный запах еды отметили 70% (48) пациентов. Остальные причины: рвота, запоры, сухость во рту, боль в эпигастрии беспокоили пациентов меньше – от 3 до 11%. Необходимо отметить, что такие серьезные причины снижения объема потребляемой пищи приводят к прогрессирующей и стремительной потере массы тела, если пациенту во время не назначается нутритивная поддержка.

Применение перорального питания «Фортикер» в дополнение к основной диете позволило не только восполнить недостаток в белке и энергии, но и снизить частоту (до 53%) возникновения основных осложнений лечения, приводящих к снижению потребления пищи (анорексия, тошнота и др.). В контрольной группе этот показатель составил 71% ( $p < 0,05$ ).

При оценке физической активности перед началом исследования 7% пациентов отметили, что они большую часть дня сидят или лежат, 23% пожаловались на снижение дневной активности, 70% обратили внимание на некоторое снижение повседневной активности.

Применение перорального энтерального питания «Фортикер» привело к изменению физической активности. В подгруппе «Фортикер» 5% пациентов отметили, что они большую часть дня сидят или лежат, 20% пожаловались на снижение дневной активности, 75% практически не уставали к концу дня. В контрольной группе ситуация была иной: 10% пациентов отметили, что они большую часть дня сидят или лежат, 30% пожаловались на снижение дневной активности и 60% не пожаловались на усталость к концу дня. Анализируя данные по частоте осложнений, мы отметили, что в группе пациентов, получавших «Фортикер» частота гастроинтестинальных осложнений (запор, диарея), связанных с химиотерапией, была статистически достоверно ( $p < 0,05$ ,  $p < 0,001$ ) меньше, чем в контрольной группе.

Положительные результаты, показывающие снижение частоты гастроинтестинальных осложнений, коррелировали с хорошей переносимостью исследуемого препарата «Фортикер»: 68% пациентов, получавших амбулаторную химиотерапию, оценили переносимость исследуемого препарата как отличную, 25% – хорошую, 10% – терпимую. Эти данные говорят о том, что «Фортикер» отлично подходит для амбулаторной нутритивной поддержки онкологических больных.

**Обсуждение и выводы.** Полученные нами данные еще раз подтверждают тот факт, что амбулаторная нутритивная поддержка имеет свои особенности, и не каждый препарат для нутритивной поддержки, существующий на сегодняшний день, может с успехом применяться в период амбулаторного лечения онкологических больных. Современные требования к препаратам для нутритивной поддержки постоянно усложняются, на данный момент большим преимуществом специалистов по нутритивной поддержке признается тот факт, что пероральное энтеральное питание для онкологических больных должно содержать фармаконутриенты, в первую очередь омега-3 жирные кислоты, пищевые волокна, для адекватной нутритивной терапии.

Сбалансированная энтеральная смесь «Фортикер» (компания Нутриция) ориентирована для применения у онкологических больных и имеет ряд преимуществ перед другими полимерными питательными смесями, а именно:

- 1) малый объем (125 мл), в котором сконцентрировано много легко усваиваемых белка и энергии,
- 2) прием Фортикера прекрасно синхронизируется с приемом обычных натуральных продуктов;
- 3) в применении удобен для родственников и самого пациента, так как не требует разведения или специального приготовления;
- 4) легко подбирается с учетом вкусовой инверсии и предпочтений пациента, так как имеет несколько вкусовых вариантов;

5) отлично переносится, не вызывая симптомов мальабсорбции и мальдигестии (вздутие, диарея и т.д.)

6) прием препарата через трубочку практически исключает появление возможных побочных осложнений (ощущение тяжести в желудке, гипермоторика, диарея) при приеме глотком;

8) содержит фармаконутриенты (омега 3-жирные кислоты, пищевые волокна), что обеспечивает его высокую эффективность для профилактики и лечения нутритивной недостаточности, а также коррекции гастроинтестинальных осложнений в период химиотерапии и лучевого лечения онкологических больных.

Таким образом, применение препарата «Фортикер» компании Нутриция способствует увеличению физической активности, снижению симптомов определяющих недостаточность нутритивного статуса и выраженность анорексии, уменьшению частоты гастроинтестинальных осложнений на фоне проведения химиолучевого лечения. Отмечена хорошая переносимость ежедневного употребления энтерального питания «Фортикере».

В ходе проведенного исследования было достоверно показано, что применение обычной диеты и дополнительного парентерального питания (по показаниям) оказалось менее эффективным в плане профилактики гастроинтестинальных осложнений у данной категории пациентов.

Показано, что применение современного энтерального питания, обогащенного фармаконутриентами, обеспечивает возможность проведения лечения «по более радикальной программе», главным образом, за счет снижения частоты гастроинтестинальных осложнений.

## Литература

1. А.И. Салтанов, В.Ю. Сельчук, А.В. Снеговой/ Основы нутритивной поддержки в онкологической клинике. Москва., МЕДпресс-информ. – 2009 – 239 с..
2. Основы клинического питания / Под.ред. проф. Л.Соботка. – Прага – 2007 – 235с.
3. Фармаконутриенты. Презентация для учащихся онкоцентра / Под ред. член-корр.РАМН А.И. Салтанова. – Москва – 2008 – 32 сл.
4. ESPEN Guidelines for enteral nutrition. – 2007. – 52 с.
5. L. Elliot et al. The Clinical Guide to Oncology Nutrition. 2<sup>nd</sup> ed./ Ed.By L.Elliot.
6. Grau T. et al. Randomized study of two different fat emulsions in total parenteral nutrition of malnourished surgical patients; effect of infectious morbidity and mortality. *Nutr Hosp.* 2003 May-Jun;18(3):159-66
7. Alexandre J., et al. Evaluation of the nutritional and inflammatory status in cancer patients for the risk assessment of severe haematological toxicity following chemotherapy. *Annals of Oncology* 2003; 14: 36-41
8. Жвиташвилли Ю.Б. Рак и питание. – СПб: «Олма-Пресс», 2001. – 319 С.
9. Салтанов А.И., Серегин Г.И. Некоторые проблемы энтерального питания в онкологии/ Матер. 5-ой Межрегион. конф. «Искусственное питание больных в медицине критических состояний» – СПб: РСЗ АСПЭП, - 2005.- С. 59-60
10. Dworzak F., Ferrai P, Gavazzi C et al. Effects of cachexia due to cancer on whole body and skeletal muscle protein turnover. *Cancer* 1998; 82 (1): 42-48
11. Heys S.D., Walker L.G., Smith I.M., Eremin O.N. Enteral nutritional supplementation with key nutrients in patients with critical illness and cancer. *Ann Surg* 1999; 229 (4): 467-477
12. Tisdale M.J. Cancer cachexia: metabolic alterations and clinical manifestations. *Nutrition* 1997; 13(1): 1-7
13. Torelli G.F., Campos A.S., Meguid M.M. Used of TPN in terminaly ill cancer patients. *Nutrition*, 1999; 15: 665-667
14. Tisdale M.J. Cachexia in cancer patients. *Nature Rev. Cancer* 2002; 2:862-871.
15. Heyland D, Dhaliwal R, Drover J. et al. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated critically ill adult patients. *JPEN* 2003; 27(5):355- 373.