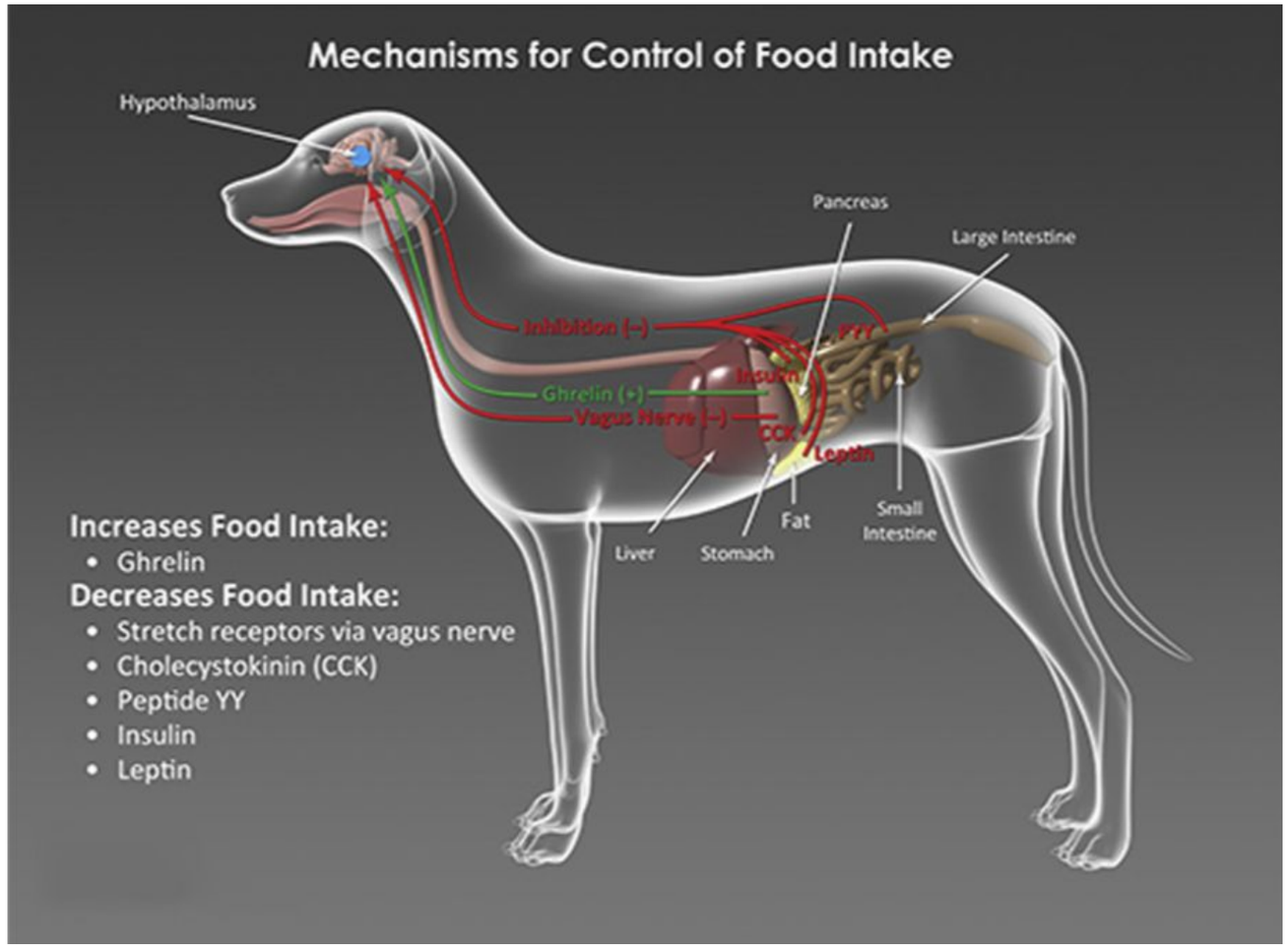
Почему онкологические пациенты худеют?

Анорексия и кахексия.

Сейлиев Д.А., ветеринарный врач, хирург-онколог.
Ветеринарная клиника неврологии и интенсивной терапии, г. Санкт-Петербург, 2020

Почему пациент худеет?

- Анорексия (Заболевания ЖКТ, гепатобиллиарной системы, болевые синдромы, неврологические дефициты любой этиологии, эндокринологические дефициты (гиперкальциемия, гипогликемия),)
- Кахексия (почти все онкологические заболевания злокачественного типа течения)
- Нарушение протоколов противоопухолевой терапии (НЕ ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ)
- Нарушение протоколов противоопухолевой терапии (ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ)
- Прогрессия заболевания (рецидив, рецидив на фоне лечения)



1. Анорексигенные (подавляющие аппетит) нейроны вентро-медиальные отделы гипоталамуса
«меньше ешь - больше метаболизируй»
2. Орексигенные (стимулирующие аппетит) нейроны латеральные отделы гипоталамуса
«есть больше - метаболизировать меньше»

Кахексия

- Кахексия определяется как снижение массы жировой ткани и скелетной мускулатуры. Она развивается при различный состояниях и при большинстве онкологических заболеваниях
- Пациент с кахексией теряет 15 - 20% массы своего тела
- Ни размер новообразования, ни распространенность метастатического процесса не вилияют на выраженность кахексии
- Кахексия как правило связана со снижением эффективности противоопухолевой терапии, снижением моциона пациента и повышением летальности

Определение ключевых аспектов кахексии

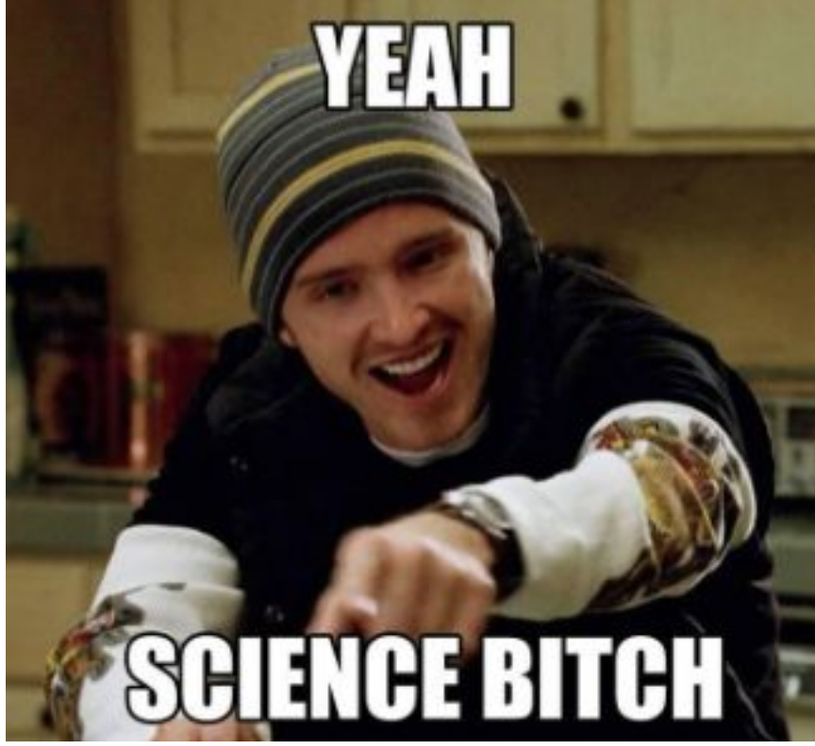
- Атрофия скелетных мышц (усиление протеолиза через убиквитин-протеасомную систему, снижение синтеза белка и повышение окисления жирных кислот)

- Атрофия жировой ткани (повышенный расход энергии, связанный с бесполезным циклом липолиз - липогенез)

P.S. В печени мышей с опухолями кахектического типа наблюдается повышенный глюконеогенез, что приводит к расходу энергии через бесполезный цикл, а также развивается стеатоз из-за уменьшения использования триглицеридов. В ЦНС воспаление в гипоталамусе вызывает анорексию и чрезмерное расходование периферической энергии. Кахексичные животные также проявляют устойчивость к действию грелина, способствующему аппетиту.

Основной причиной кахексии является не анорексия или снижение калорийности питания.

…..OOOOO MY GOOOOOOOOOD…..



[Basic Science of Cancer Cachexia].

[Article in Japanese]

Aoki M[1], Kojima Y.

Author information

Abstract

Cachexia is considered as a complex metabolic disease accompanied by systemic inflammation. However, we still do not understand the essential nature of the metabolic disorder associated with cachexia or the precise molecular mechanisms that drive cachexia. This reviewsummarizes the current knowledge on the pathogenesis of cancer cachexia obtained mainly from mouse models with emphasis on the findings that could reach the bedside in the future. Basic studies using animal models of cancer cachexia indicate that mediators such as pro-inflammatory cytokines and members of TGF-b superfamily disturb the cross-talks among metabolism-related organs including skeletal muscle, adipose tissue, liver, and CNS and thereby induce the collapse of metabolic homeostasis. The inhibitors of these mediators are currently under development for the treatment of cancer cachexia. Skeletal muscle atrophy is a key feature of cancer cachexia and is induced by enhanced proteolysis via ubiquitin-proteasome system and autophagy-lysosome system, as well as by decreased protein synthesis and increased fatty acid oxidation. Adipose tissue atrophy due to excessive lipolysis is another common feature of cancer cachexia, and the involvement of the browning of white adipose tissue and of the increased energy expenditure associated with the futile cycle of lipolysis/lipogenesis is suggested. The liver of cachectic tumor-bearing mice shows increased gluconeogenesis which leads to energy expenditure via futile cycle, and also develops steatosis due to decreased triglyceride usage. In the CNS, inflammation in the hypothalamus induces anorexia and excessive peripheral energy expenditure. Cachectic animals also showresistance to the appetite-promoting effects of ghrelin. We hope that cancer cachexia will gain better awareness in the near future, leading to the growth and progress of the research field, and that the elucidation of its pathogenesis will contribute to the development of novel preventive/therapeutics strategies.

PMID: 31879395

[Indexed for MEDLINE]

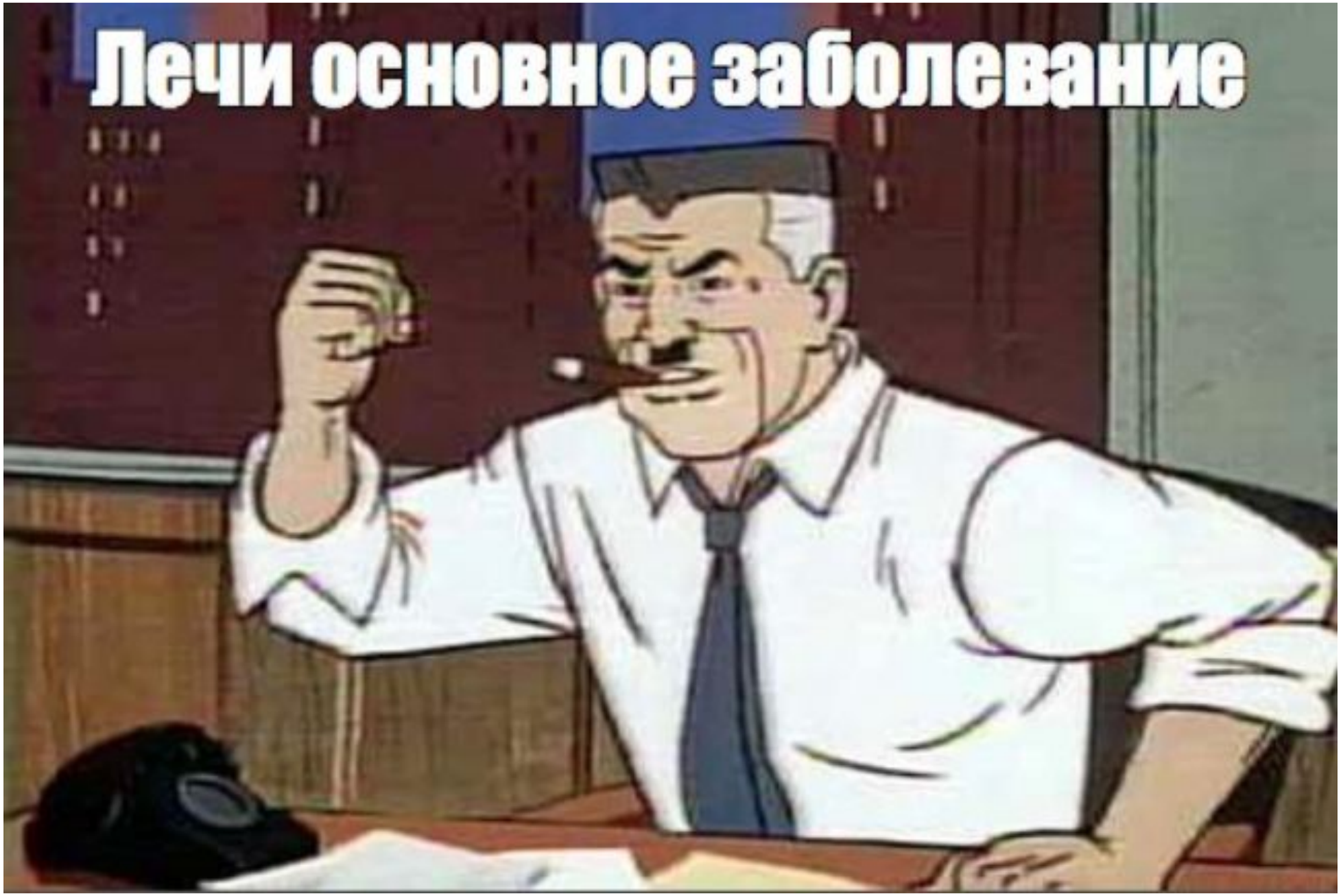
Кахексия рассматривается как сложное метаболическое заболевание, сопровождающееся системным воспалением. Тем не менее, мы все еще не понимаем сущности метаболического расстройства, связанного с кахексией, или точных молекулярных механизмов, которые управляют кахексией.

Нарушение метаболического гомеостаза:

- **Повоспалительнее цитокины (интерлейкины 1,2,6,8, ФНОα, интерферон γ)**
- **Группа суперсемейства TGF-β (beta)**

Данные группы и комплексы белковых организаций выделяемых опухолевыми клетками нарушают перекрестные контакты между органами связанными с метаболизмом, включая скелетные мышцы, жировую ткань, печень и ЦНС, и тем самым вызывают коллапс метаболизма.

Лечение



Лечение анорексии/кахексии(Лечение?)

Лечение кахексии/анорексии включает непосредственное лечение онкологического заболевания. Если рак может быть взят под контроль или излечен, кахексия сама разрешается.
Дополнительное питание не снижает проявления кахексии. Любой набор массы тела, как правило, минимален и связан с увеличением массы жировой, а не мышечной массы. Он не дает улучшения ни в общем состоянии больного, ни в прогнозе заболевания. Поэтому у большинства онкологических больных с кахексией высококалорийное питание не рекомендуется. Парентеральное питание не назначается, за исключением случаев, когда пероральное питание невозможно.
Тем не менее, другие варианты лечения способны уменьшить выраженность кахексии и улучшить состояние больного. Кортикостероиды повышают аппетит и улучшают состояние больного, но незначительно повышают массу тела. Аналогично, каннабиноиды (марихуана, дронабинол - в РФ не зарегистрированы) также повышают аппетит, но не вес больного. Прогестагены, такие как мегестрола ацетат (в РФ не зарегистрирован), могут повысить как аппетит, так и массу тела. Препараты, способные нарушать продукцию и активность цитокинов, в настоящее время изучаются.

Кошки:

Для провокации аппетита

0.25 - 0.5 мг/кг каждые 24 часа 3 - 5 дней,

Кошки:

Для провокации аппетита
Собаки:

3.75 каждые 72 часа
Для провокации аппетита

3.75 - 15 каждые 72 часа

Future Aspects for Cannabinoids in Breast Cancer Therapy.

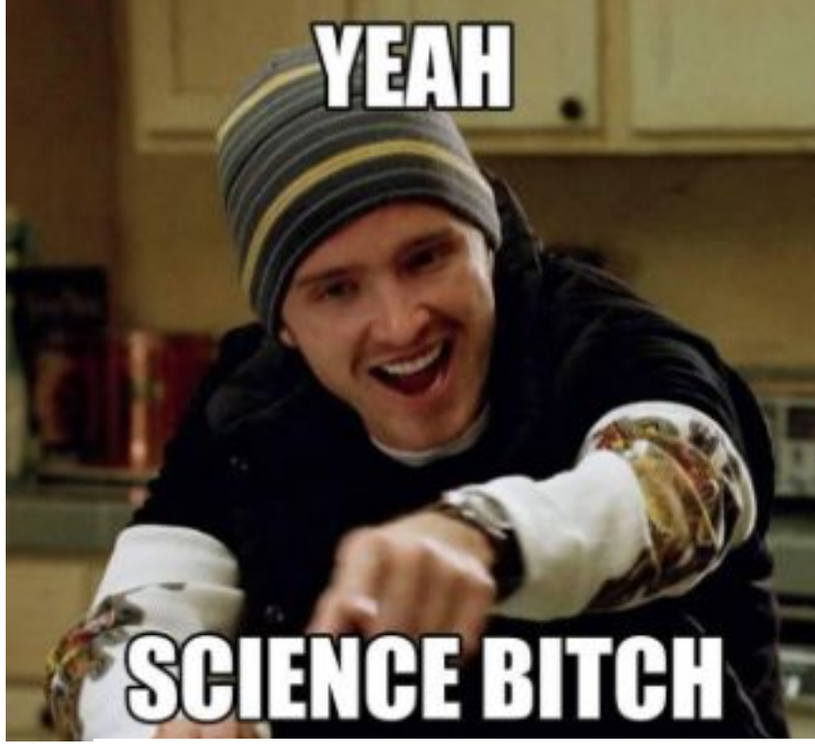
Kisková T[1], Mungenast F[2], Suváková M[3], Jäger W[4], Thalhammer T[5].

⊕ Author information

Abstract

Cannabinoids (CBs) from *Cannabis sativa* provide relief for tumor-associated symptoms (including nausea, anorexia, and neuropathic pain) in the palliative treatment of cancer patients. Additionally, they may decelerate tumor progression in breast cancer patients. Indeed, the psychoactive delta-9-tetrahydrocannabinol (THC), non-psychoactive cannabidiol (CBD) and other CBs inhibited disease progression in breast cancer models. The effects of CBs on signaling pathways in cancer cells are conferred via G-protein coupled CB-receptors (CB-Rs), CB1-R and CB2-R, but also via other receptors, and in a receptor-independent way. THC is a partial agonist for CB1-R and CB2-R; CBD is an inverse agonist for both. In breast cancer, CB1-R expression is moderate, but CB2-R expression is high, which is related to tumor aggressiveness. CBs block cell cycle progression and cell growth and induce cancer cell apoptosis by inhibiting constitutive active pro-oncogenic signaling pathways, such as the extracellular-signal-regulated kinase pathway. They reduce angiogenesis and tumor metastasis in animal breast cancer models. CBs are not only active against estrogen receptor-positive, but also against estrogen-resistant breast cancer cells. In human epidermal growth factor receptor 2-positive and triple-negative breast cancer cells, blocking protein kinase B- and cyclooxygenase-2 signaling via CB2-R prevents tumor progression and metastasis. Furthermore, selective estrogen receptor modulators (SERMs), including tamoxifen, bind to CB-Rs; this process may contribute to the growth inhibitory effect of SERMs in cancer cells lacking the estrogen receptor. In summary, CBs are already administered to breast cancer patients at advanced stages of the disease, but they might also be effective at earlier stages to decelerate tumor progression.

KEYWORDS: CBD; Cannabis sativa; THC; breast cancer; cannabidiol; cannabinoid receptor; delta-9-tetrahydrocannabinol



Cannabis for cancer - illusion or the tip of an iceberg: a review of the evidence for the use of Cannabis and synthetic cannabinoids in oncology.

Turgeman I[1], Bar-Sela G[2,3].

⊕ Author information

Abstract

INTRODUCTION: A flowering plant of variegated ingredients and psychoactive qualities, Cannabis has long bee recreational purposes. Regulatory approvals have been gained across a broad range of palliative and therapeu some cases, included in standard treatment guidelines.

AREAS COVERED: The use of Cannabis and cannabinoid-based-medicines in oncology is summarized in this a classified according to natural and synthetic subtypes and their mechanisms of action expounded. The variabili discussed in the clinical context and data regarding chemotherapy-induced nausea and vomiting, cancer-relate insomnia, and anxiety are presented. Moreover, immunological and antineoplastic effects in preclinical and clini Concepts such as synergism or opposition with conventional treatment modalities, the sequence of administrati molecular cross-talk and malignancy-cannabinoid congruence, are explored. Finally, side-effects, limitations in barriers are related.

EXPERT OPINION: Sufficient evidence supports the use of Cannabis for palliative indications in oncology; howe carefully selected, guided and followed. Promising research suggests the potent antineoplastic activity, but mor before conclusions can be drawn.

ПРАВИТЕЛЬСТВО РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ПОСТАНОВЛЕНИЕ

от 6 февраля 2020 г. № 101

МОСКВА

Об установлении сортов наркосодержащих растений, разрешенных для культивирования для производства используемых в медицинских целях и (или) ветеринарии наркотических средств и психотропных веществ, для культивирования в промышленных целях, не связанных с производством или изготовлением наркотических средств и психотропных веществ, а также требований к сортам и условиям их культивирования

В соответствии с пунктом 6 статьи 18 Федерального закона "О наркотических средствах и психотропных веществах" Правительство Российской Федерации **п о с т а н о в л я е т :**

1. Разрешить культивирование сортов мака снотворного для производства используемых в медицинских целях и (или) в ветеринарии наркотических средств и психотропных веществ и культивирование сортов конопли и сортов мака снотворного в промышленных целях, не связанных с производством или изготовлением наркотических средств и психотропных веществ, внесенных в Государственный реестр селекционных достижений, допущенных к использованию, с учетом районирования мест произрастания мака снотворного и конопли.

2. Для культивирования для производства используемых в медицинских целях и (или) в ветеринарии наркотических средств и психотропных веществ разрешаются сорта мака снотворного с неограниченным содержанием объемных долей наркотических средств и психотропных веществ.

3. Для культивирования в промышленных целях, не связанных с производством или изготовлением наркотических средств

4379069

и психотропных веществ, разрешаются сорта следующих наркосодержащих растений:

конопля с содержанием в сухой массе листьев и соцветий верхних частей одного растения массовой доли тетрагидроканнабинола в размере, не превышающем 0,1 процента;

мак снотворный с содержанием в сухой массе частей одного растения общей массовой доли кодеина, морфина, орипавина и тебаина в размере, не превышающем 0,6 процента.

4. Для культивирования в промышленных целях, не связанных с производством или изготовлением наркотических средств и психотропных веществ, не разрешается использовать для посева семена сортов конопли четвертой и последующих репродукций и семена сортов мака снотворного второй и последующих репродукций.

5. Признать утратившими силу:

постановление Правительства Российской Федерации от 20 июля 2007 г. № 460 "О запрете культивирования конкретных сортов конопли на территории Российской Федерации" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2007, № 30, ст. 3948);

пункт 3 изменений, которые вносятся в акты Правительства Российской Федерации по вопросу осуществления деятельности, связанной с культивированием растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества либо их прекурсоры, утвержденных постановлением Правительства Российской Федераций от 30 октября 2010 г. № 881 "О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации по вопросу осуществления деятельности, связанной с культивированием растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества либо их прекурсоры" (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, № 45, ст. 5863).

Председатель Правительства Российской Федерации М.Мишустин

№1

4379069

Отсутсвие аппетита = Анорексия?

«Отсутствие аппетита» - это общий термин, используемый для описания снижения аппетита среди владельцев, для нас важным является дифференциация и верное применение терминов:

- Анорексия: полная потеря аппетита; недостаточное потребление пищи, полное прекращение приема пищи
- Гипорексия: снижение аппетита; восполнение потребности в калориях в полной мере
- Дисрексия: изменение режима питания; есть, но не желаемую диету (и) (не привычные диеты, еда со стола и т. д., а не прописанная коммерческая диета).

Что необходимо помнить?

- Анорексия - тяжелое клиническое проявление общей заболеваемости у первично поступившего животного

- Статистически было доказано, что у пациентов с анорексией были более высокие риски смерти (пациенты не ассоциированы с онкологическими заболеваниями)
(Molina J, Hervera M, Manzanilla EG, et al. Evaluation of the prevalence and risk factors for undernutrition in hospitalized dogs. Front Vet Sci 2018;5:205)

- Снижение аппетита является ключевым выбором для владельцев о принятии мер об эвтаназии (Gates MC, Hinds HJ, Dale A. Preliminary description of aging cats and dogs pre- sented to a New Zealand first-opinion veterinary clinic at end-of-life. N Z Vet J 2017;65(6):313–7.)

- Дифференцировать анорексию и кахексию

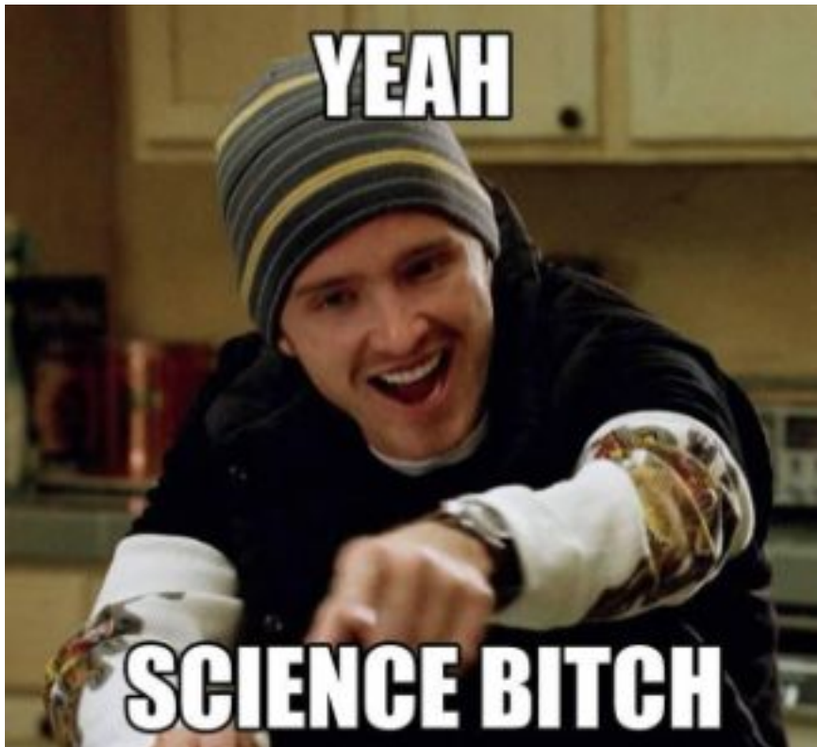
Лечение

Medical treatments for inappetence in dogs and cats (not approved for this indication)
Anabolic steroids (stanozolol/Winstrol)
Benzodiazepines (diazepam)
CBD oil
Cobalamin (vitamin B_{12})
Cyproheptadine
Fish oil
Glucocorticoids (prednisone)
Hemp (Canna-Pet, LLC, Seattle, WA, USA)
Maropitant (Cerenia)
Medical marijuana
Megestrol acetate (Ovaban)
Propofol

Appetite stimulant utilization by specialists for chemotherapy-induced signs in dogs (2016)

Appetite Stimulant	Very Likely to Use (%)	Somewhat Likely to Use (%)
Cerenia (maropitant)	57.7	28.2
Mirtazapine	52.9	34.1
Metoclopramide	15.3	45.9
Cyproheptadine	11.8	31.8
Corticosteroid	8.2	18.9
Canna-Pet	5.9	1.1
Acupuncture	4.7	3.5

Лечение ли???



Агонисты грелиновых рецепторов. Капроморелин (суспензия)

Норадренергический и специфический серотонергический антидепрессант

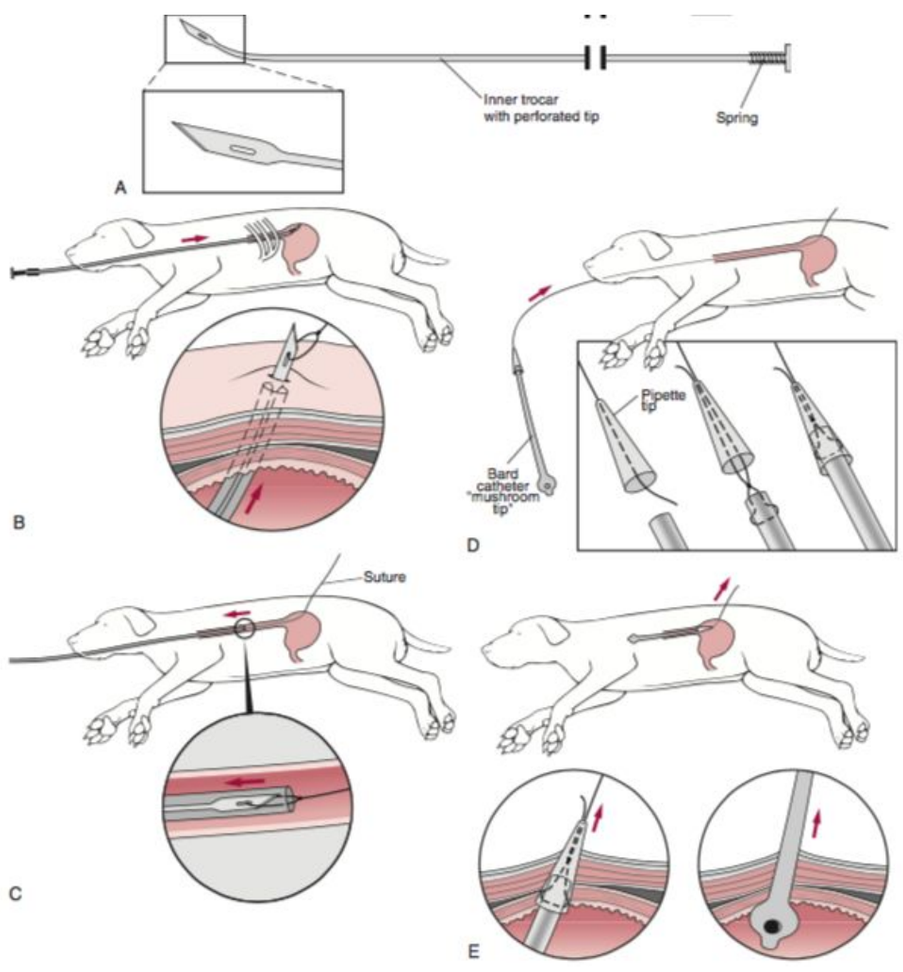
Миртазипиновая трансдермальная мазь

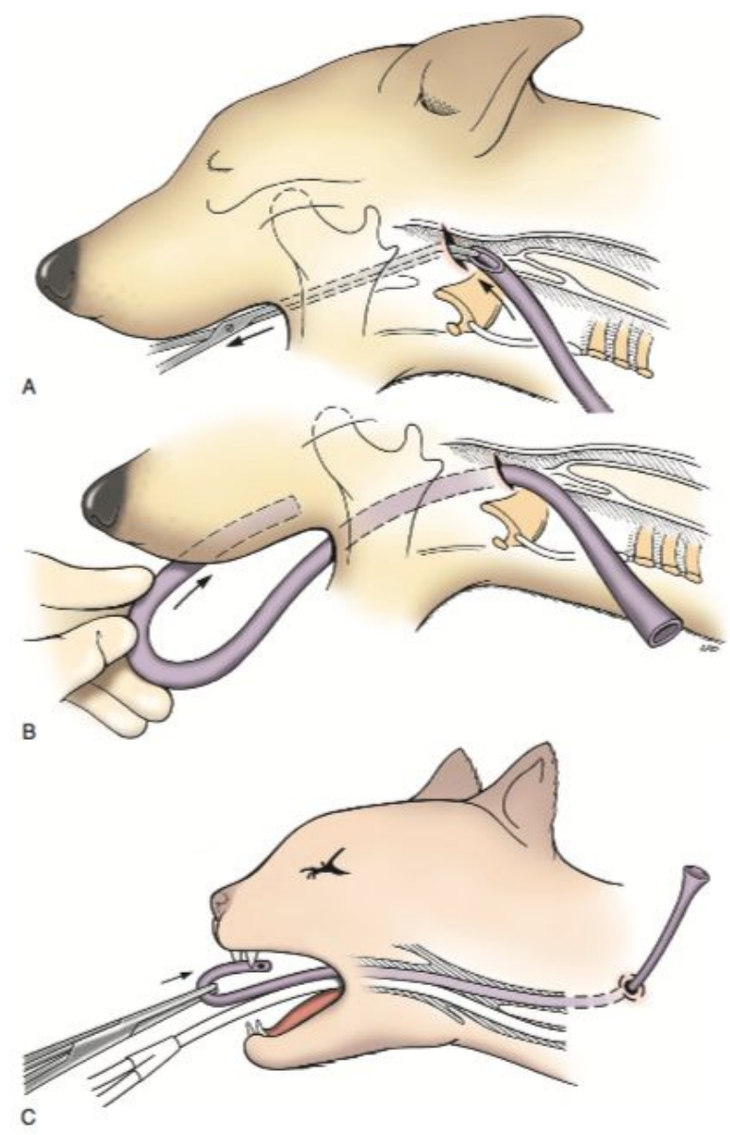
Маропитанта цитрат. Серения.

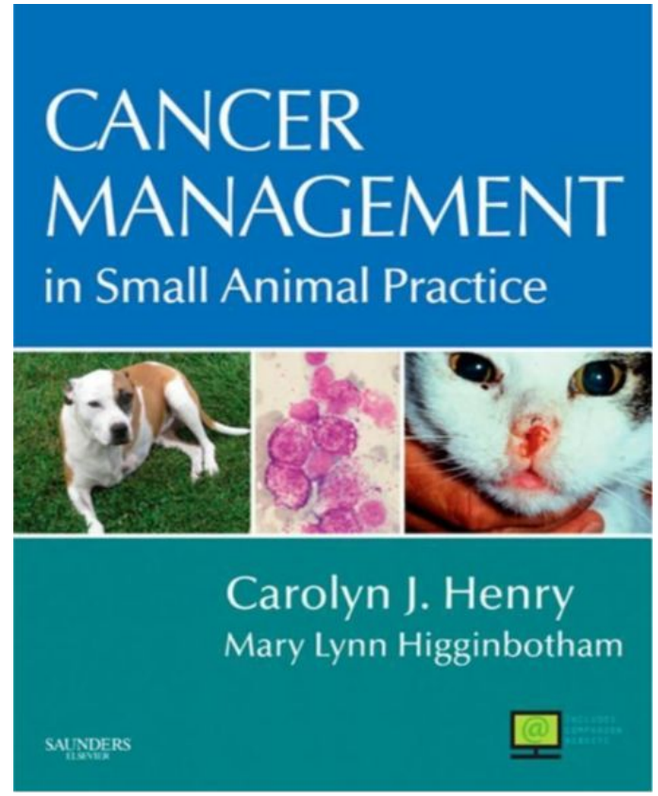
Каннабидиол. Каннабиноиды в целом.

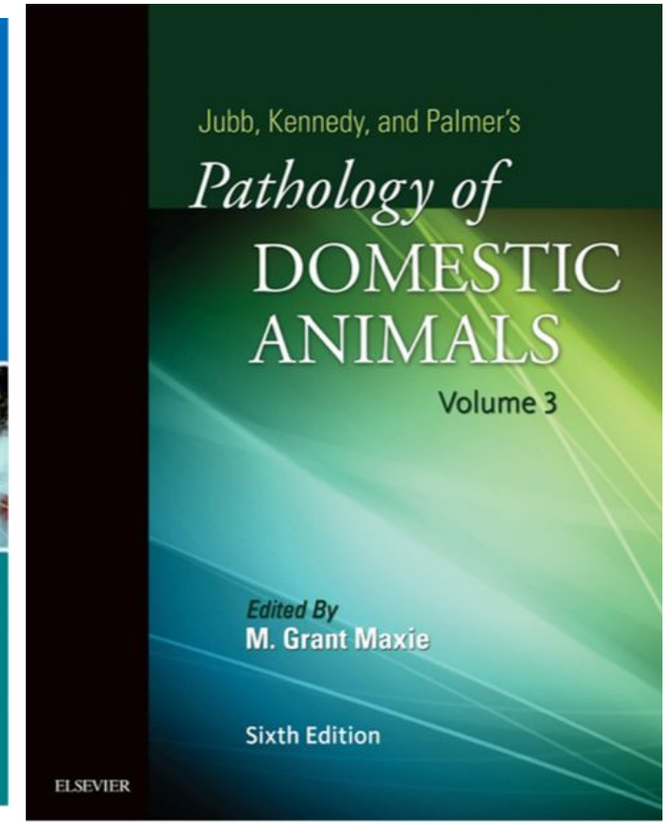
Фармакологическое фиаско

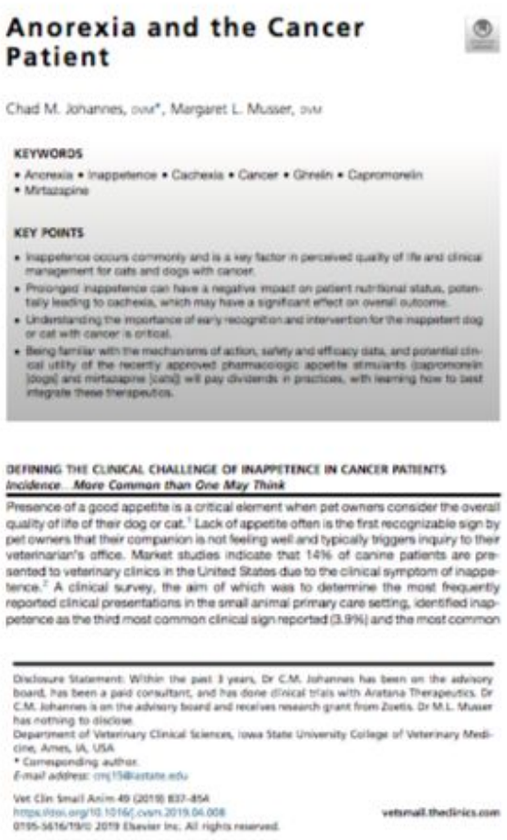
- Эзофагостомические и гастростомические питательные трубки
- Частичное или полное парентеральное питание











Anorexia and the Cancer Patient

Chad M. Johannes, DVM*, Margaret L. Musser, DVM

KEYWORDS

- Anorexia • Inappetence • Cachexia • Cancer • Ghrelin • Capromorelin
- Mirtazapine

KEY POINTS

- Inappetence occurs commonly and is a key factor in perceived quality of life and clinical management for cats and dogs with cancer.
- Prolonged inappetence can have a negative impact on patient nutritional status, potentially leading to cachexia, which may have a significant effect on overall outcome.
- Understanding the importance of early recognition and intervention for the inappetent dog or cat with cancer is critical.
- Being familiar with the mechanisms of action, safety and efficacy data, and potential clinical utility of the recently approved pharmacologic appetite stimulants (capromorelin [dogs] and mirtazapine [cats]) will pay dividends in practices, with learning how to best integrate these therapeutics.

DEFINING THE CLINICAL CHALLENGE OF INAPPETENCE IN CANCER PATIENTS

Incidence…More Common than One May Think

Presence of a good appetite is a critical element when pet owners consider the overall quality of life of their dog or cat.[1] Lack of appetite often is the first recognizable sign by pet owners that their companion is not feeling well and typically triggers inquiry to their veterinarian's office. Market studies indicate that 14% of canine patients are presented to veterinary clinics in the United States due to the clinical symptom of inappetence.[2] A clinical survey, the aim of which was to determine the most frequently reported clinical presentations in the small animal primary care setting, identified inappetence as the third most common clinical sign reported (3.9%) and the most common

Disclosure Statement: Within the past 3 years, Dr C.M. Johannes has been on the advisory board, has been a paid consultant, and has done clinical trials with Aratana Therapeutics. Dr C.M. Johannes is on the advisory board and receives research grant from Zoetis. Dr M.L. Musser has nothing to disclose.

Department of Veterinary Clinical Sciences, Iowa State University College of Veterinary Medicine, Ames, IA, USA
* Corresponding author.
E-mail address: cmj15@iastate.edu

Vet Clin Small Anim 49 (2019) 837–854
https://doi.org/10.1016/j.cvsm.2019.04.008
0195-5616/19/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.
vetsmall.theclinics.com

Спасибо за внимание

Сейлиев Д.А. Ветеринарная клиника неврологии и интенсивной терапии.
seiliev_da@mail.ru