

Wyniszczenie chorych kwalifikowanych do transplantacji serca, płuc – czy potrafimy temu zapobiec lub zmniejszyć ryzyko niebezpiecznych powikłań?



Body wasting in patients referred for heart or lung transplantation.
Can we prevent cachexia or avoid serious complications?

Piotr Rozentryt, Jolanta Nowak, Jacek Sikora, Lech Poloński

III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii ŚAM, Śląskie Centrum Chorób Serca, Zabrze

Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2007; 4 (1): 55–65

Streszczenie

Jak wynika z licznych badań epidemiologicznych, utrata masy ciała u osoby bez patologicznej otyłości zwiększa ryzyko wielu zdarzeń niepożądanych. Choroby i procedury medyczne, które indukują katabolizm, obciążone są większym ryzykiem u osób z niską, a nawet prawidłową masą ciała, w porównaniu z osobami z nadwagą czy niewielką otyłością. Szereg chorób przewlekłych, takich jak niewydolność serca czy przewlekła obturacyjna choroba płuc, indukują procesy kataboliczne, a hamują mechanizmy prowadzące do odnowy. Wyniszczenie jest efektem końcowym takich procesów, w których następuje długotrwała przewaga procesów katabolicznych nad anabolicznymi. W odróżnieniu od niedoborów kalorycznych wyniszczenie prowadzi do utraty zarówno masy tłuszczowej, jak i beztłuszczowej. Procesy przewlekłe charakteryzują się często okresami zaostrzeń i fazami spowolnienia lub nawet odwrócenia katabolizmu. Następuje wtedy akumulacja tkanki tłuszczowej. Dlatego wyniszczenie (ubytek tkanki beztłuszczowej) może być obecne także u chorych z prawidłową masą ciała. W pracy omówiono sposoby zapobiegania wyniszczeniu w przebiegu niewydolności serca. Wskazano czynniki ryzyka wyniszczenia oraz wymieniono niektóre z potencjalnie użytecznych strategii leczenia.

Słowa kluczowe: wyniszczenie, katabolizm, przewlekła niewydolność serca, zapobieganie, leczenie.

Wstęp

Utrata masy ciała jest składnikiem bardzo wielu ostrych procesów chorobowych, towarzyszy także licznym przewlekłym patologiom czy zespołom chorobowym. Znaczenie prognostyczne tego zjawiska jest ostatnio przedmiotem licznych badań i czynnik ten systematycznie zyskuje na znaczeniu.

Abstract

A large number of epidemiological and observational studies document that unintentional decrease of body weight is associated with higher risk. Chronic diseases and medical procedures resulting in catabolic/anabolic imbalance lead to worse prognosis in persons with low and normal body weight as compared to overweight and slightly obese subjects. A number of diseases, particularly chronic heart failure and chronic obstructive pulmonary disease, are well known catabolism inducers and may lead to body wasting. Body wasting is a consequence of long-lasting catabolism/anabolism imbalance. Unlike in simple starvation, body wasting is typically associated with a reduction in either fat or lean body mass. The natural history of chronic diseases comprises periods of relative predominance of anabolism, which may lead to accumulation of fat tissue and increase of body weight. So, in many instances normal body weight coexists with low muscle mass and muscular wasting.

The review summarizes strategies focused on prevention of body wasting in heart failure patients and points out potential methods to treat this deadly condition.

Key words: body wasting, catabolism, chronic heart failure, prevention, treatment.

Utrata masy ciała świadczy o długotrwałej przewadze katabolizmu nad anabolizmem. Jeżeli nie jest ona intencjonalna, skojarzona jest z gorszym rokowaniem nawet u pacjentów bez chorób, w których wyniszczenie jest typowym powikłaniem. W ostatnio opublikowanym badaniu obserwacyjnym 12 550 chorych po zawale serca lub ze stabilną chorobą wieńcową, uczestniczących w różnych badaniach

Adres do korespondencji: Piotr Rozentryt, III Katedra i Oddział Kliniczny Kardiologii, Śląskie Centrum Chorób Serca, ul. Szpitalna 2, 41-800 Zabrze, tel/faks +48 32 273 26 79, e-mail: jerzyrozentryt@poczta.onet.pl

klinicznych, nawet niewielka utrata masy ciała w okresie trzech miesięcy po randomizacji wiązała się ze wzrostem śmiertelności [1]. W innym badaniu 18-letnia obserwacja 9228 zdrowych mężczyzn w wieku 40–65 lat wykazała, że utrata masy ciała zwiększała względne ryzyko śmierci o 36%, a ryzyko śmierci z przyczyn sercowo-naczyniowych o 40% w porównaniu z grupą ze stabilną masą ciała [2]. Dane te sugerują, iż utrata masy ciała związana z procesem chorobowym niekorzystnie obciąża rokowanie.

Kolejnym ważnym czynnikiem związanym z rokowaniem i ryzykiem powikłań jest wyjściowa masa ciała. Ma ona znaczenie u pacjentów, u których występuje proces chorobowy lub wykonywane są procedury medyczne indukujące katabolizm. Wbrew dość rozpowszechnionym opiniom u takich chorych ryzyko śmierci i niektórych innych powikłań osiąga swoje minimum, jeśli mają nadwagę lub nawet jeśli stwierdza się u nich niewielką otyłość. Ryzyko to jest w tej grupie pacjentów wyraźnie mniejsze niż u chorych z prawidłową masą ciała. Szczególnie duża różnica występuje w porównaniu z osobami z niską masą ciała. Dla przykładu, obserwacja losów 22 666 chorych poddanych zabiegom kardiologicznym wskazała, że niska masa ciała (BMI <22 kg/m²; ang. *body mass indeks*) była w obserwacji 30-dniowej istotnym czynnikiem ryzyka zgonu, natomiast najmniejsza śmiertelność dotyczyła chorych z otyłością i wartościami BMI między 33 a 34 kg/m² [3]. Także wśród osób poddanych przezskórnej plastyce tętnic wieńcowych uczestniczących w badaniu BARI ryzyko istotnych zdarzeń niepożądanych w okresie szpitalnym (zgon, zawał serca, udar mózgu) było mniejsze w grupie chorych z wyższym BMI niż u chorych z prawidłowym lub niskim wskaźnikiem masy ciała [4]. W badaniach tych znajduje naukowe potwierdzenie ludowe przysłowie mówiące o tym, iż „nim gruby schudnie, chudy zginie”.

Należy pamiętać, iż przedstawione dane dotyczą pacjentów cierpiących na choroby lub poddawanych procedurom, które indukują katabolizm. Wśród patologii aktywujących procesy kataboliczne bardzo ważne miejsce zajmują niewydolność serca i przewlekłe choroby płuc, a zwłaszcza przewlekła obturacyjna choroba płuc. Do procesów bardzo silnie aktywujących katabolizm należą także wszelkie zabiegi operacyjne, szczególnie jeżeli ich powikłaniem jest infekcja.

W niewydolności serca utrata masy ciała obserwowana jest u znacznego odsetka pacjentów. W badaniu SOLVD w ciągu 36 miesięcy obserwacji co najmniej 5-procentową utratę masy ciała zanotowano u 42% chorych [5], a rokowanie u takich pacjentów było gorsze niż u osób bez utraty masy ciała. W jedynym prospektywnym badaniu obserwacyjnym, w którym analizowano wpływ utraty masy ciała w niewydolności serca na rokowanie, wykazano, iż utrata ponad 7,5% bezobrzękowej masy ciała w ciągu 6 miesięcy trwania objawów niewydolności serca wiązała się ze szczególnie złym rokowaniem. W ciągu 18 miesięcy zmarła połowa takich chorych, a utrata masy ciała była zjawiskiem przewidującym złe rokowanie niezależnie od innych uznanych czynników ryzyka [6].

W świetle powyższych danych, zarówno wyjściowa masa ciała osoby cierpiącej na niewydolność serca, jak i jej zmiany obserwowane w czasie leczenia winny być przedmiotem zainteresowania klinicysty.

Co to jest wyniszczenie?

Należy podkreślić z naciskiem, iż wyniszczenie nie może być utożsamiane z niedożywieniem. Niedożywienie może być istotnym składnikiem procesu wyniszczenia, ale z wyjątkiem jadłowstrętu psychogenego (*anorexia nervosa*) nie jest jedynym czynnikiem sprawczym wyniszczenia. W przypadku niedożywienia procesy patofizjologiczne aktywowane przez niedobory kaloryczne i/lub jakościowe indukują przede wszystkim utratę masy tłuszczowej ze względny zachowaniem rezerwuaru mięśniowego. W przypadku wyniszczenia mamy zawsze do czynienia z procesem chorobowym, którego składową jest brak zrównoważenia procesów katabolizmu i anabolizmu. W ramach danej choroby ulega aktywacji daleko więcej szlaków katabolicznych niż w przypadku niedoborów żywieniowych. Hamowane są także procesy anaboliczne. Wynikiem jest utrata, często bardzo szybka i nasilona, zarówno masy mięśniowej, jak i tłuszczu. Niedobory żywieniowe są zwykle dodatkowym efektem wynikającym z utraty łaknienia, zmian preferencji składników żywieniowych, zaburzeń wchłaniania etc. Przykładem choroby, w której niedobory żywieniowe odgrywają kluczową rolę, jest wspomniana powyżej *anorexia nervosa*.

Tkanka mięśniowa jest bardzo aktywna metabolicznie. Odgrywa decydującą rolę w pochłanianiu tlenu, od jej masy i jakości zależy jakość życia. Stanowi ona rezerwar białka, który może być uruchomiony w przypadku sytuacji, gdy jego ilość dostarczana z pokarmem nie jest wystarczająca. Przykładem takiej sytuacji jest odpowiedź immunologiczna. Elementem tej odpowiedzi jest proliferacja miliardów komórek układu odpornościowego i synteza przeciwciał. Wymaga to uruchomienia zasobów energetycznych (tłuszcz) i znaczących ilości aminokwasów, w tym z białek ustrojowych. Obniżona masa mięśniowa może upośledzić ten proces.

Najistotniejsze ogniwa w patogenezie wyniszczenia

Patofizjologia wyniszczenia w niewydolności serca jest bardzo złożona i zagadnienie to dalekie jest od wyjaśnienia. Podstawowym ogniwem uruchamiającym katabolizm jest aktywacja neurohormonalna obejmująca układ renina – angiotensyna – aldosteron, układ sympatyczny, system peptydów natriuretycznych, endoteliny. Globalnymi wykładnikami aktywności tych układów, poza powszechnie znanymi działaniami hemodynamicznymi i troficznymi, są wzrost spoczynkowego wydatku energetycznego [7], zwiększenie stężenia kortyzolu – sterydu o działaniu silnie katabolicznym, a zmniejszenie hormonu o działaniu anabolicznym – dehydroepiandrosteronu [8]. Zwiększony stres oksydacyjny indukowany przez angiotensynę 2 powoduje oporność tkanek na działanie hormonu wzrostu. Przejawia

się to zwiększeniem stężenia hormonu wzrostu przy obniżonym stężeniu IGF₁ (insulinopodobny czynnik wzrostowy), który jest tkankowym mediatorem działania hormonu wzrostu [9, 10].

Stres oksydacyjny i szereg innych czynników powoduje aktywację zapalną, której wynikiem jest przyspieszony remodeling serca i naczyń, co nasila kompensacyjną neuroaktywację. Indukcja cytokin prozapalnych związana jest z nasileniem apoptozy i postępującą destrukcją komórek mięśni szkieletowych i mięśnia sercowego [11, 12]. Aktywacja zapalna powoduje także insulinooporność, co zmniejsza anaboliczne efekty działania insuliny, zwiększa ryzyko rozwoju cukrzycy i powoduje nasilenie katabolizmu białkowego [13, 14]. Zwiększone stężenie peptydów natriuretycznych indukuje lipolizę, powodując zanik tkanki tłuszczowej, a zwiększone stężenie wolnych kwasów tłuszczowych pogłębia insulinooporność [15]. Prozapalne cytokiny przenikając do ośrodkowego układu nerwowego, indukują anoreksję, co prowadzi do niedoborów żywieniowych [16].

Zmniejszony w niewydolności serca nerkowy przepływ krwi wraz z nasiloną neuroaktywacją powoduje retencję płynów. Zastój wątrobowy i trzewny zwiększa z kolei przepuszczalność jelita dla znajdujących się tam endotoksyn bakteryjnych, które po przedostaniu się do krwi aktywują monocyty i nasilają reakcję zapalną [17]. Przekrwienie wątroby upośledza jej zdolność produkcji między innymi fosfolipidów wydzielanych do żółci i lipoprotein wydzielanych do krwiobiegu [18, 19]. Fosfolipidy żółci i lipoproteiny osocza wiążą i neutralizują endotoksyny bakteryjne obecne odpowiednio w przewodzie pokarmowym i we krwi. Ich niedobór pogłębia aktywację zapalną, zwiększa stężenie prozapalnych cytokin, nasila anoreksję. Związane z anoreksją zmniejszenie częstości enteralnej stymulacji przewodu pokarmowego upośledza odruchowy mechanizm antyzapalnego działania wywierany przez nerwy błędne [20]. Poza tym brak stymulacji komórek zgromadzonych w kępkach Peyra zmniejsza syntezę immunoglobulin typu IgA w całym układzie śluzówek organizmu, co naraża ustrój na ryzyko infekcji, m.in. płucnej [21]. Stanowi to kolejny element wzmagający nasilenie procesu zapalnego. Ponadto ogólnoustrojowe zapalenie stanowi jeden z zasadniczych przyczyn oporności szpiku na działanie erytropoetyny i pomimo wzrostu jej stężenia we krwi pojawia się niedokrwistość [22]. Pogarsza ona czynność serca z wszystkimi tego konsekwencjami oraz pogłębia hipoksję tkankową, prowadząc do destrukcji tkanek.

Powyższe ogniwa to tylko wybrane aspekty patogenezy wyniszczenia. Z przedstawionego opisu widać, iż mamy do czynienia z wieloma wzajemnie amplifikującymi się procesami, których konsekwencją jest przewaga katabolizmu i rozpadu tkankowego nad procesami odnowy.

Jak rozpoznawać obecność wyniszczenia?

Współczesne podejście do zagadnień metabolizmu i wyniszczenia kładzie nacisk na wczesną identyfikację patologii związanych z przewagą procesów katabolicznych nad procesami odnowy. To jest podstawowe zadanie klini-

cysty. Obecność wyniszczenia, rozpoznawanego jak to się często dzieje „na oko” lub na podstawie oceny BMI, jest świadectwem porażki klinicysty, najczęściej nie daje także pola do istotnej klinicznie interwencji. Rozpoznawać należy toczący się proces wyniszczeniowy, a nie jedynie jego konsekwencje.

Aby móc tego dokonać, niezbędna jest wiedza o czynnikach ryzyka wyniszczenia oraz markerach, które stan wyniszczenia sugerują. W ocenie ryzyka wyniszczenia i dla oszacowania zaawansowania tego procesu użyteczne są dane dotyczące okresu poprzedzającego objawy niewydolności serca, jak i dane kliniczne i laboratoryjne charakteryzujące okres objawowy. Dla chorego z dobrze rozwiniętym układem mięśniowym ryzyko powikłań w następstwie utraty masy ciała jest mniejsze niż dla osoby z małą masą mięśniową.

Omówione powyżej, a konieczne dla klinicysty informacje na temat pacjenta można zdobyć poprzez zebranie wywiadu dotyczącego uprawianego w przeszłości sportu, zawodu, poziomu aktywności fizycznej oraz występujących w przeszłości zmian masy ciała występujących w następstwie urazów i zabiegów operacyjnych (unieruchomienie, katabolizm pooperacyjny) lub w następstwie ciężkich infekcji (sepsa). Dane te pozwalają w przybliżeniu oszacować masę mięśniową danego chorego, charakteryzując „punkt startowy” procesu wyniszczeniowego.

Bardzo istotne jest prześledzenie zmian bezbrzękowej masy ciała w okresie niewydolności serca. Należy zebrać dane o liczbie epizodów dekompensacji krążenia i powikłaniach infekcyjnych, ponieważ w wypadku ich wystąpienia mamy zwykle do czynienia z nasileniem katabolizmu. Określenie wielkości zachowanej masy mięśniowej ma najistotniejsze znaczenie, ponieważ masa mięśniowa, poza wpływem na pochłanianie tlenu, determinuje jakość życia, a jej utrata, niezależnie od pozostałej masy ciała, przesądza o złym rokowaniu [23]. Ochrona masy mięśniowej to podstawowe zadanie klinicysty opiekującego się chorym z niewydolnością serca i innymi chorobami indukującymi katabolizm. Najważniejsze okoliczności i czynniki ryzyka utraty masy ciała u pacjentów z niewydolnością serca przedstawiono w tabeli I.

Od chwili rozwinięcia się objawów niewydolności serca następuje proces patologicznej przebudowy masy ciała. Zjawisko to nakłada się na proces przebudowy związany z wiekiem. Efekt końcowy jest u każdego chorego wypadkową tych dwóch zjawisk. U pacjentów z niewydolnością serca przebudowa masy ciała odbywa się zasadniczo wg jednego z trzech scenariuszy.

Pierwszym i najczęściej obserwowanym jest szybka, często bardzo duża utrata masy ciała w okresie ostrych objawów hemodynamicznych (ostrej niewydolności serca), z następującym po niej okresem przyrostu masy ciała, często do wartości większych niż przed rozwinięciem się objawów niewydolności serca. W pierwszym okresie dominuje nasilony katabolizm, którego konsekwencją jest utrata masy zarówno tłuszczowej, jak i mięśniowej. W drugim okresie, pod wpływem skutecznego leczenia, następuje

Tab. I. Czynniki ryzyka wyniszczenia u chorych z niewydolnością serca

okoliczności sprzed rozwoju objawów niewydolności serca	niska waga przed rozwojem objawów niewydolności serca	niska wyjściowa masa mięśniowa
	bardziej zaawansowany wiek chorego	
	płeć żeńska	
	brak aktywności fizycznej lub mała aktywność w przeszłości i obecnie	
	zabiegi operacyjne połączone z dużą utratą masy ciała	
	ciężkie infekcje w przeszłości, zwłaszcza sepsa	
choroby towarzyszące: cukrzyca, reumatoidalne zapalenie stawów, POChP, niewydolność nerek		
okoliczności w okresie trwania objawów niewydolności serca	długi czas trwania objawów niewydolności serca	
	częste dekompensacje niewydolności serca	
	niewydolność prawej komory z utrzymującym się przekrwieniem trzewnym	
	powikłania infekcyjne	
	nieadekwatne leczenie diuretyczne	
	brak leczenia β-adrenolitykami i inhibitorami konwertazy	
	nasiloną neuroaktywacja (wysokie stężenia BNP, katecholamin)	
	nasiloną reakcją zapalną (wysokie OB, CRP, leukocytoza, interleukina 6)	

BNP – mózgowy peptyd natriuretyczny; CRP – białko C-reaktywne; POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc.

zahamowanie procesów katabolicznych z aktywacją procesów anabolicznych. Jeżeli te ostatnie przeważają, możliwy jest przyrost masy ciała. U takich chorych następuje przyrost praktycznie wyłącznie masy tłuszczowej, ponieważ ograniczona tolerancja wysiłku eliminuje istotne bodźce aktywujące przyrost masy mięśniowej. Przyrost masy ciała prowadzi u takich chorych do zmiany proporcji masy tłuszczowej do mięśniowej na korzyść tej pierwszej i do wzrostu procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Zjawisko to schematycznie przedstawiono na rycinie 1.

Mimo prawidłowej lub nawet zwiększonej masy ciała pacjenci tacy mają mniejszą od wyjściowej masę mięśniową, co jest równoznaczne z wyniszczeniem mięśniowym. Szansa, iż u chorego z niewydolnością serca masa mięśniowa zwiększy się, są znikome.

W warunkach klinicznych wyniszczenie tego rodzaju nie jest zwykle rozpoznawane. Udokumentowanie jego

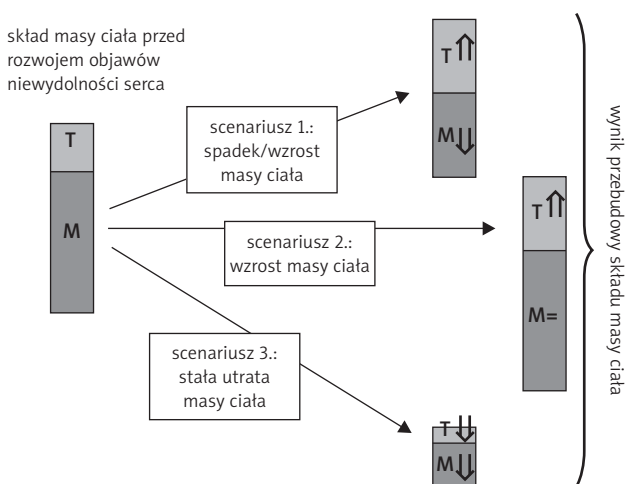
obecności wymaga wykonania testów obrazujących skład masy ciała.

Drugi scenariusz dotyczy chorych, u których objawy niewydolności serca nie rozwijały się bardzo burzliwie, nigdy nie dochodziło do utraty masy ciała, a po wdrożeniu leczenia farmakologicznego wystąpił jej przyrost. Przyrost ten dotyczy w dominującym stopniu masy tłuszczowej, a zwiększonej masie ciała takich chorych towarzyszy zwiększona procentowa zawartość tłuszczu. Schematycznie sytuację przedstawiono na rycinie 1. U tych pacjentów nie występuje wyniszczenie mięśniowe.

Trzeci scenariusz, najmniej korzystny dla chorego, polega na stałej, szybszej lub bardziej powolnej utracie masy ciała, trwającej od chwili rozpoznania objawów niewydolności serca. Utrata ta dotyczy zarówno tkanki tłuszczowej, jak i mięśni. Pacjenci tacy tracą zwykle szybciej tkankę tłuszczową niż mięśniową, w konsekwencji obniżonej masy ciała towarzyszy zmniejszona procentowa zawartość tłuszczu. Chorzy tacy mają cechy wyniszczenia łatwo rozpoznawalne nawet „na oko”. Schematycznie scenariusz ten przedstawiono na rycinie 1. Rozpoznanie wyniszczenia ogranicza się zwykle do tej kategorii chorych.

Z powyższych wywodów można wnioskować, iż masa ciała oraz skład tej masy u każdego chorego z niewydolnością serca jest wynikiem procesu, którego determinantami są:

- wielkość bezobrzękowej masy ciała i jej skład przed rozwinięciem się niewydolności serca (punkt startowy procesu wyniszczeniowego) (tab. I),
- scenariusz zmian masy ciała w okresie niewydolności serca.



Ryc. 1. Możliwe scenariusze zmian masy ciała i jej składu u chorych z niewydolnością serca. M – masa beztłuszczowa; T – masa tłuszczowa

Kombinacja czynników wymienionych w tabeli I powoduje, iż u chorych trafiających do lekarza z objawami niewydolności serca mamy do czynienia z bardzo dużą zmiennością budowy ciała. Dla przykładu, u 357 chorych z niewydolnością serca, u których wykonano badanie densytometryczne całego ciała za pomocą techniki absorp-

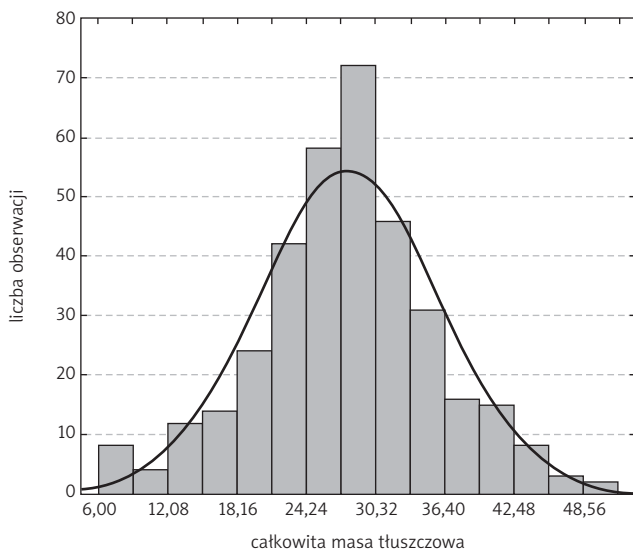
cjometrii dwufotonowej (DEXA), wykazano, że zawartość procentowa masy tłuszczowej wynosi od 6% do 51,6% (10-krotny rozrzut wartości), podczas gdy zmienność dla BMI wynosiła od 14,8 kg/m² do 44 kg/m² (3-krotny rozrzut) (Rozyntyt – dane niepublikowane, 2007). Oznacza to bardzo duże zróżnicowanie budowy standardowej jednostki BMI. Na rycinach 2. i 3. przedstawiono histogramy częstości występowania odpowiednio różnych procentowych zawartości tkanki tłuszczowej i różnych wartości BMI. Większa procentowa zawartość tkanki tłuszczowej oznacza zmniejszenie udziału tkanki mięśniowej w budowie masy ciała.

Nawet u chorych z prawidłową i podwyższoną masą ciała procentowa zawartość tkanki tłuszczowej jest bardzo zróżnicowana. Na rycinie 4. przedstawiono histogram tych

wartości u chorych z BMI od 23 do 25 kg/m². Na rycinie tej widać blisko czterokrotny rozrzut procentowej zawartości tkanki tłuszczowej. Oznacza to u takich chorych zredukowaną zawartość tkanki mięśniowej i jeśli chory tracił masę ciała w okresie niewydolności serca, może to oznaczać obecność wyniszczenia mięśniowego.

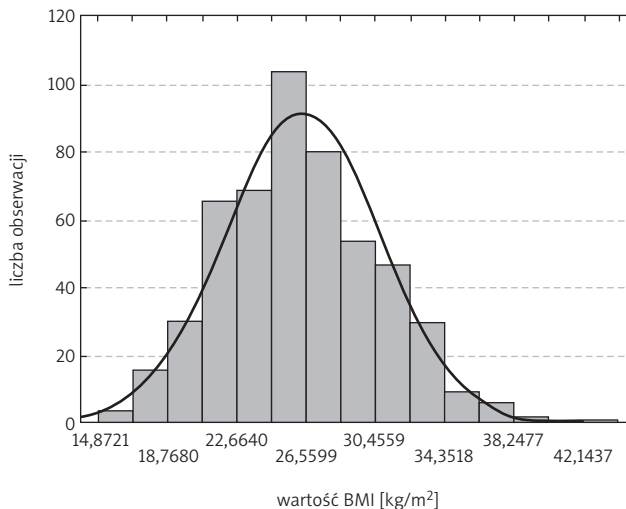
Nawet u chorych z wyraźną nadwagą czy wręcz otyłością możemy mieć do czynienia z bardzo dużym zróżnicowaniem zawartości tkanki tłuszczowej. Jeżeli stan ten jest wynikiem dużej utraty masy ciała, a następnie jej przyrostu, można u chorego podejrzewać obecność wyniszczenia mięśniowego; nawet nadwaga i otyłość nie wykluczają jego obecności. Na rycinie 5. przedstawiono wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej u chorych z BMI >27 kg/m².

histogram zmienności procentowej zawartości tkanki tłuszczowej u chorych z niewydolnością serca



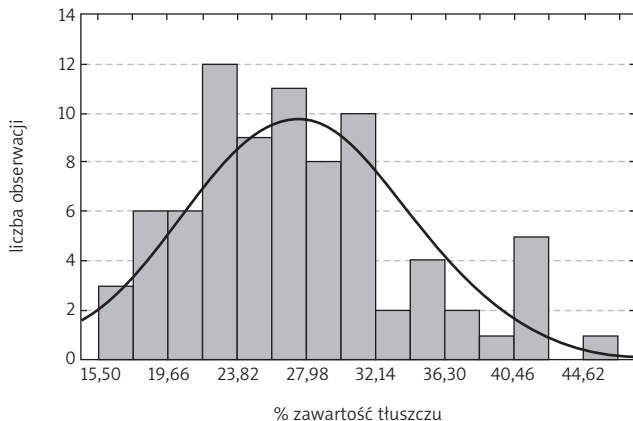
Ryc. 2. Histogram częstości występowania procentowej zawartości tkanki tłuszczowej u chorych z niewydolnością serca (badania własne)

histogram wartości BMI u chorych z niewydolnością serca



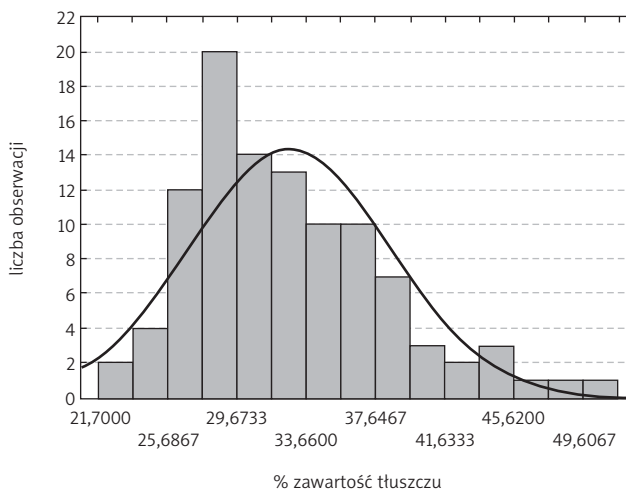
Ryc. 3. Histogram częstości różnych wartości indeksu masy ciała (BMI) wśród chorych z niewydolnością serca (badania własne)

histogram procentowej zawartości tłuszczu u chorych z niewydolnością serca – BMI 23–25 kg/m²



Ryc. 4. Histogram częstości różnych wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej u chorych z indeksem masy ciała (BMI) 23–25 kg/m² (badania własne)

histogram procentowej zawartości tłuszczu u chorych z niewydolnością serca i BMI >27 kg/m²



Ryc. 5. Wartości procentowej zawartości tkanki tłuszczowej u chorych z indeksem masy ciała (BMI) >27 kg/m²

Biorąc pod uwagę powyższe uwagi oraz prezentowane dane, łatwo zrozumieć, iż zdefiniowanie wyniszczenia mięśniowego w oparciu o łatwo dostępne parametry kliniczne nie jest zadaniem łatwym. Najwięcej użytecznych klinicznie informacji pochodzić może z dobrze zebranego wywiadu. Wywiad ten, poza standardowymi informacjami, powinien zawierać następujące dane:

- maksymalna masa ciała (bez obrzęków!) w okresie 1–2 lat przed rozwinięciem się objawów niewydolności serca; niezbędne jest dążenie do ustalenia możliwie precyzyjnej daty początkowej objawów,
- minimalna bezobrzękowa masa ciała w okresie po rozwinięciu się objawów niewydolności serca,
- dynamika zmian bezobrzękowej masy ciała w okresie bezpośrednio po rozpoznaniu niewydolności serca, wyrażona na przykład liczbą kilogramów utraconych w pierwszym kwartale po rozpoznaniu,
- aktualna bezobrzękowa masa ciała,
- liczba dotychczasowych dekomensacji krążenia z następującą utratą masy ciała,
- zmiany masy ciała w okresie przed rozwojem objawów niewydolności serca, skojarzone z odchudzaniem, zabiegiem chirurgicznym itp.,
- uprawiana aktywność fizyczna, szczególnie rodzaj sportu uprawianego w młodszych latach, jego długotrwałość i natężenie,
- charakter pracy zawodowej.

Na podstawie tych informacji można wyrobić sobie zdanie na temat prawdopodobnej budowy masy ciała i konsekwencji dla składu masy ciała zmian obserwowanych w okresie poprzedzającym niewydolność serca oraz w czasie trwania objawów.

Z punktu widzenia klinicysty nastawionego na prewencję wyniszczenia, mniejsze znaczenie ma rozpoznawanie tego procesu na podstawie ścisłej definicji. Dużo ważniejsza jest odpowiedź na pytanie o aktualną równowagę katabolizm/anabolizm i ustalenie ewentualnej przyczyny przesunięcia tej równowagi w stronę sprzyjającą postępowi procesu wyniszczenia. Kategoryzowanie chorych na wyniszczonych i wolnych od tego powikłania oraz stosowanie terapii w zależności od tak postawionego rozpoznania ma dużo mniejsze znaczenie.

Jak ustalić aktualną równowagę katabolizm/anabolizm?

Najprostszym sposobem odpowiedzi na to pytanie jest śledzenie zmian bezobrzękowej masy ciała. Nie jest to wcale zadanie łatwe. W niewydolności serca mamy do czynienia z odmienną regulacją wolemii w krążeniu płucnym i trzewnym. Prawidłowej wolemii płucnej może towarzyszyć hiperwoleミア trzewna, na przykład w niewydolności prawej komory. Na odwrót, brak dowodów na hiperwolemię trzewną nie wyklucza znaczącej hiperwolemii płucnej. Sytuacja ta utrudnia kliniczną ocenę „suchej masy” ciała.

Zdając sobie sprawę z tych trudności, można jednak domniemywać obecności fazy anabolicznej tam, gdzie nastę-

puje wzrost masy ciała bez typowych objawów klinicznych retencji płynowej. Progresywna utrata masy ciała jest zwykle sygnałem alarmowym o przewadze katabolizmu. Towarzyszące temu często zatrzymanie płynów może utrudnić właściwe rozpoznanie.

Najszerzej przyjęta, choć nie bez kontrowersji, definicja wyniszczenia uznaje za zasadne rozpoznanie tego powikłania u chorych, u których w okresie trwania objawów niewydolności serca nie krótszym niż sześć miesięcy doszło do spadku bezobrzękowej masy ciała o wartość większą niż 6% [5]. Warto zwrócić uwagę, iż utrata masy ciała o takiej skali jest w niewydolności serca bardzo częstym zjawiskiem. Wśród 406 pacjentów z niewydolnością serca, u których zmiany bezobrzękowej masy ciała były przedmiotem skrupulatnej analizy, u 243 (61%) osób utrata masy ciała była większa niż 6% masy wyjściowej. U części spośród nich leczenie doprowadziło do wzrostu masy ciała. Mimo to – ze względu na dokonaną utratę masy mięśniowej – grupa tych chorych jest w razie kolejnego epizodu katabolizmu bardziej zagrożona niż pozostali chorzy.

Prewencja wyniszczenia

Najsukuteczniejszym sposobem zapobiegania wyniszczeniu jest właściwe rozpoznanie przyczyny niewydolności serca i, w miarę istniejących możliwości, leczenie etiologiczne. W wielu przypadkach może ono doprowadzić do regresji objawów niewydolności serca i tym samym zapobiec wyniszczeniu.

U chorych z rozwiniętymi objawami hamowanie katabolizmu i unikanie procedur indukujących katabolizm to pierwszoplanowe zadania lekarza opiekującego się pacjentem z niewydolnością serca. Nie przeprowadzono dotychczas randomizowanych badań klinicznych z wyniszczeniem jako punktem końcowym. Nasza wiedza w tym względzie musi być czerpana z badań poświęconym innym celom. Biorąc pod uwagę centralne miejsce neuroaktywacji w patogenezie wyniszczenia, można spekulować na temat pozytywnej roli skutecznej blokady neurohormonalnej w zapobieganiu wyniszczenia.

Rola hamowania układu sympatycznego jest dość dobrze udokumentowana. Stosowanie β -adrenolityków prowadzi do zmniejszenia spoczynkowego wydatku energetycznego i oksydacji tłuszczów u chorych bez wyniszczenia sercowo-pochodnego [24]. Zjawisko to może przyczynić się do przesunięcia równowagi metabolicznej w kierunku anabolizmu. Koncepcja ta znajduje wsparcie w obserwacji, w której sześciomiesięczna terapia β -adrenolitykiem prowadziła do większego obniżenia się stężenia katecholamin u chorych z wyniszczeniem niż u pacjentów bez wyniszczenia. Także przyrost masy ciała i stężenia leptyny był większy u chorych wyniszczonych niż u pacjentów bez tego powikłania [25]. Wzrost stężenia leptyny świadczy o akumulacji tkanki tłuszczowej, ponieważ stężenie leptyny jest proporcjonalne do masy tłuszczowej [26].

W badaniach randomizowanych terapia karwedilem w badaniu COPERNICUS [27] lub bisoprololem w badaniu CIBIS II [28] powodowała niewielkie zwiększenie masy ciała (<1 kg), ale zmniejszała ryzyko wyniszczenia. Wykorzysta-

nie badania bioimpedancyjnego w niewielkim, pilotażowym badaniu klinicznym 41 niewyniszczonych chorych z niewydolnością serca pozwoliło udokumentować u chorych leczonych β -adrenolitykami w dawkach zgodnych z wytycznymi przyrost całkowitej masy tłuszczowej i procentowej zawartości tłuszczu [29].

Leczenie inhibitorami konwertazy angiotensyny także prowadziło do korzystnych następstw. W badaniu SOLVD u pacjentów leczonych enalapilem tempo utraty masy ciała zmniejszyło się o 19% w porównaniu z osobami leczonymi *placebo* [5]. W badaniu, w którym stosowano łącznie β -adrenolityk, inhibitor konwertazy oraz diuretyk, u chorych z wyniszczeniem uzyskano po sześciu miesiącach istotny wzrost sumarycznej grubości czterech fałdów skórnych oraz zwiększenie stężenia albumin [30].

Dostępne piśmiennictwo nie dostarcza informacji o specyficznej roli adekwatnego leczenia diuretycznego w zapobieganiu wyniszczeniu. Mając jednak na uwadze wielką rolę w genezie wyniszczenia zwiększonej przepuszczalności przewodu pokarmowego dla endotoksyn i roli przewodnienia łożyska płucnego w ułatwianiu infekcji płuc, należy położyć szczególny nacisk na właściwą ocenę nawodnienia tych narządów i pod tym kątem stosować terapię diuretykami. Nieadekwatne leczenie tą klasą leków prowadzi do nasilonej aktywacji zapalnej i postępującego katabolizmu. W świetle powyższych danych kluczową rolę w zapobieganiu wyniszczenia odgrywa właściwe, zgodne z aktualnymi zaleceniami, leczenie niewydolności serca.

Zapobieganie infekcji to nie tylko właściwe leczenie diuretyczne. Należy pamiętać o prawidłowej ocenie stopnia niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych, charakteru i stopnia przebudowy lewej komory, obecności asynchronii w różnych obszarach serca i rozważyć możliwe interwencje. Wymienić tutaj można zabiegi plastyki lub wymiany zastawek, chirurgiczny remodeling lewej komory czy wszczępienie stymulatora resynchronizującego. Należy pamiętać jednak, iż interwencje kardiologiczne skojarzone są ze zwiększonym katabolizmem, dlatego trzeba rozpatrywać korzyści w kontekście istniejącego u danego chorego profilu metabolicznego. U pacjentów z niską masą ciała, a zwłaszcza u tych, którzy utracili w przebiegu niewydolności serca znaczny procent masy ciała, należy rozważyć dekontaminację przewodu pokarmowego. Problem skuteczności tego kontrowersyjnego postępowania był ostatnio badany w prospektywnych, randomizowanych badaniach klinicznych. W małym badaniu pilotażowym wykazano, że ośmiotygodniowa terapia za pomocą tobramycyny i polimiksyny B powodowała istotne zmniejszenie produkcji cytokin i poprawę czynności śródbłonna. Może to korzystnie modyfikować przepływ tkankowy i zmniejszać stopień obwodowej hipoksji [31]. Z kolei duże prospektywne badanie wykonane u 934 chorych leczonych na oddziałach intensywnej nadzoru wskazuje, iż procedura taka może zmniejszać śmiertelność ogólną [32].

Skutecznym sposobem zapobiegania powikłaniom infekcyjnym może być racjonalne stosowanie szczepień, szczególnie zalecane przez międzynarodowe towarzystwa szczepienie przeciwko grypie [33].

Rehabilitacja jest jednym z najwartościowszych sposobów zapobiegania wyniszczeniu. Niedocenianym efektem ćwiczeń fizycznych jest pozytywny wpływ na patologiczną przebudowę lewej komory (antyremodeling), co może zmniejszyć nasilenie objawów niewydolności serca [34]. Utrzymywanie aktywności mięśniowej powoduje poprawę ich ukrwienia, wzrost ekspresji enzymów związanych z metabolizmem tlenowym oraz poprawę ekspresji białek kurczliwych [35, 36]. Aktywność fizyczna zmniejsza także ekspresję w mięśniach szkieletowych cytokin zapalnych, co ogranicza rozpad mięśni i zapobiega wyniszczeniu mięśniowemu [37]. W wymiarze klinicznym trening fizyczny poprawia klasę NYHA, dystans sześciominutowego marszu, pochłanianie tlenu i jakość życia [36].

Bardzo ważnym aspektem rehabilitacji ruchowej jest zastosowanie neurostymulacji u pacjentów z przeciwwskazaniami do aktywnych ćwiczeń fizycznych lub z nietolerancją wysiłku wykluczającą ćwiczenia. Technika ta daje zachęcające wyniki. W jednym z nielicznych badań z zastosowaniem tej metody, poza poprawą jakości życia, uzyskano wzrost szczytowego zużycia tlenu, zwiększoną ekspresję izoformy tlenowej ciężkich łańcuchów miozyny typu I i zwiększoną ekspresję syntazy kwasu cytrynowego, co znamionuje poprawę metabolizmu oksydacyjnego mięśnia [38]. Badania te nie były bezpośrednio poświęcone chorym z wyniszczeniem. Mogą mieć one jednak bardzo poważne implikacje dla zapobiegania katabolizmowi mięśniowemu.

Leczenie żywieniowe stanowi ważny, choć mało znany aspekt zapobiegania wyniszczeniu. Funkcja serca jest zasadniczym determinantem postępu niewydolności serca, w tym rozwoju wyniszczenia. Optymalizacja wykorzystania energii przez mięsień sercowy jest jedną z nowszych i ciekawych opcji terapeutycznych. Znanych jest wiele warunkowych (istotnych w warunkach dużego obciążenia) niedoborów mikroelementów w niewydolności serca [39]. Ich kliniczna istotność poddana została badaniu za pomocą preparatu enteralnego MyoVive [40]. Preparat ten zawiera taurynę, kreatynę, koenzym Q10 i L-karnitynę. 41 chorych z kardiomiopatią niedokrwienną, po wykonanej rewaskularyzacji chirurgicznej, zakwalifikowano do pięcioletniego podawania tego preparatu lub *placebo*. Po tym czasie badanie biopsyjne ujawniło istotne wzbogacenie miokardium w podawane mikroelementy oraz zmniejszenie wielkości serca i poprawę jego sprawności skurczowej w grupie otrzymujących MyoVive. Nie jest jasne, na ile postępowanie to może wpłynąć na funkcję serca w bardziej zaawansowanych etapach niewydolności serca. Zagadnienie to jest aktualnie weryfikowane w dużym prospektywnym badaniu klinicznym.

Badania sposobu odżywiania chorych z niewydolnością serca są nieliczne. W jednym z nich [41] wśród 57 chorych z w pełni skompensowaną klinicznie niewydolnością serca 70% miało negatywny bilans kaloryczny, a 60% negatywny bilans białkowy, co może być ważnym czynnikiem w patogenezie wyniszczenia. Badanie to wskazało także, iż u 35% spośród nich występowały różne dolegliwości towarzyszące żywieniu. Przede wszystkim było to uczucie przepętnienia

i sytości po przyjęciu bardzo małej porcji pokarmu. Chorzy ci mieli także skłonność do przyjmowania głównie pokarmów zawierających węglowodany kosztem zawierających tłuszcze, a także zmniejszyli częstość posiłków z 3 razy do 2 razy na dobę. Jak wskazywano wcześniej, rzadsza stymulacja przewodu pokarmowego i mniejsza zawartość tłuszczu w pokarmach mogą wywierać negatywny wpływ na syntezę IgA przez nabłonki i ułatwiać penetrację do krwi endotoksyn z przewodu pokarmowego. Nie rozstrzygnięto jednak dotąd zasadniczego problemu, czy dla chorych z niewydolnością serca korzystniejsza jest dieta wysokobiałkowa czy wysokotłuszczowa.

Leczenie wyniszczenia

Nie ma dotąd opracowanej skutecznej metody leczenia wyniszczenia. Nie opublikowano dotychczas badania pacjentów z niewydolnością serca i wyniszczeniem, które bezdyskusyjnie udokumentowałyby wzrost masy mięśniowej w następstwie stosowanej terapii. Istnieje natomiast szereg danych dowodzących możliwości zwiększenia masy tłuszczowej [42, 43]. Otwarte pozostaje pytanie, czy zwiększenie masy tłuszczowej u osoby z wyniszczeniem jest korzystne. Korzystając z doświadczeń zgromadzonych z badań innych grup chorych z wyniszczeniem, można spekulować o korzyściach dla przeżycia i ograniczenia powikłań. Hipoteza taka nie została jednak pozytywnie zweryfikowana w stosownych badaniach klinicznych [44].

Terapie eksperymentalne

Nie ma uznanej terapii wyniszczenia. Żadna ze stosowanych dotychczas metod nie pozwoliła uzyskać przyrostu masy mięśniowej, co w powszechnym odczuciu jest podstawowym celem leczenia wyniszczenia. Nadzieje wzbudza bardzo duża liczba badań zmierzających do opracowania takiej terapii. Poniżej, w tabeli II, zestawiono leki i metody, które budzą największe nadzieje. Ich skuteczność i bezpieczeństwo muszą być zweryfikowane w badaniach prospektywnych.

Tab. II. Perspektywy terapii wyniszczenia. Na podstawie [45]

hormon wzrostu/IGF1
erytropoetyna
sterydy anaboliczne
żywienie
pentoksyfilina
talidomid
stymulatory łaknienia (octany megestrolu i medroksyprogesteronu)
kanabinoidy
agoniści receptorów β_2 -adrenergicznych (np. klenbuterol)
sterydy anaboliczne
leki przeciwzapalne (omega-3 wielonienasycone kwasy tłuszczowe)
statyny
inhibitory oksydazy ksantynowej
leki zwiększające wrażliwość tkanek na insulinę
antagoniści TNF

IGF1 – insulinopodobny czynnik wzrostowy 1; TNF – czynnik martwicy nowotworów.

Praca została przygotowana w ramach projektu celowego „Opracowanie i wdrożenie techniki transplantacji płuc jako najskuteczniejszego sposobu leczenia chorych z nieodwracalnym uszkodzeniem płuc. Analiza medyczno-ekonomiczna kosztów przeszczepu płuc oraz strategia rozwoju transplantologii w Polsce” (62R92005C/06661).

Piśmienictwo

- Kennedy LM, Dickstein K, Anker SD, James M, Cook TJ, Kristianson K, Willenheimer R. Weight-change as a prognostic marker in 12 550 patients following acute myocardial infarction or with stable coronary artery disease. *Eur Heart J* 2006; 27: 2755-2762.
- Yaari S, Goldbourt U. Voluntary and involuntary weight loss: associations with long term mortality in 9,228 middle-aged and elderly men. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 546-555.
- Potapov EV, Loebe M, Anker S, Stein J, Bondy S, Nasser BA, Sodian R, Hausmann H, Hetzer R. Impact of body mass index on outcome in patients after coronary artery bypass grafting with and without valve surgery. *Eur Heart J* 2003; 24: 1933-1941.
- Gurm HS, Whitlow PL, Kip KE; BARI Investigators. The impact of body mass index on short- and long-term outcomes inpatients undergoing coronary revascularization. Insights from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 834-840.
- Anker SD, Negassa A, Coats AJ, Afzal R, Poole-Wilson PA, Cohn JN, Yusuf S. Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting-enzyme inhibitors: an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1077-1083.
- Anker SD, Ponikowski P, Varney S, Chua TP, Clark AL, Webb-Peploe KM, Harrington D, Kox WJ, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Wasting as independent risk factor for mortality in chronic heart failure. *Lancet* 1997; 349: 1050-1053.
- Poehlman ET, Scheffers J, Gottlieb SS, Fisher ML, Vaitekevicius P. Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1994; 121: 860-862.
- Okonko DO, Crosato M, Kalra PR, Ciccoira M, John M, Doehner W, Coats AJ, Poole-Wilson PA, Anker SD. Association of deranged adrenal steroid metabolism with anemia in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 101-103.
- Niebauer J, Pflaum CD, Clark AL, Strasburger CJ, Hooper J, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Deficient insulin-like growth factor I in chronic heart failure predicts altered body composition, anabolic deficiency, cytokine and neurohormonal activation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 393-397.
- Anker SD, Volterrani M, Pflaum CD, Strasburger CJ, Osterziel KJ, Doehner W, Ranke MB, Poole-Wilson PA, Giustina A, Dietz R, Coats AJ. Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 443-452.
- Filippatos GS, Gangopadhyay N, Lalude O, Parameswaran N, Said SI, Spielman W, Uhal BD. Regulation of apoptosis by vasoactive peptides. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2001; 281: L749-L761.
- Oral H, Sivasubramanian N, Dyke DB, Metha RH, Grossman PM, Briesmiester K, Fay WP, Pagani FD, Bolling SF, Mann DL, Starling MR. Myocardial proinflammatory cytokine expression and left ventricular remodeling in patients with chronic mitral regurgitation. *Circulation* 2003; 107: 831-837.
- Swan JW, Anker SD, Walton C, Godsland IF, Clark AL, Lewa F, Stevenson JC, Coats AJ. Insulin resistance in chronic heart failure: relation to severity and etiology of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 527-532.
- Dioguardi FS. Wasting and the substrate-to-energy controlled pathway: a role for insulin resistance and amino acids. *Am J Cardiol* 2004; 93: 6A-12A.
- Kalra PR, Tigas S. Regulation of lipolysis: natriuretic peptides and the development of cachexia. *Int J Cardiol* 2002; 85: 125-132.
- Konsman JP, Dantzer R. How the immune and nervous systems interact during disease-associated anorexia. *Nutrition* 2001; 17: 664-668.
- Niebauer J, Volk HD, Kemp M, Dominguez M, Schumann RR, Rauchhaus M, Poole-Wilson PA, Coats AJ, Anker SD. Endotoxin and immune activation in chronic heart failure: a prospective cohort study. *Lancet* 1999; 353: 1838-1842.
- Flegel WA, Baumstark MW, Weinstock C, Berg A, Nothoff H. Prevention of endotoxin-induced monokine release by human low- and high-density lipoproteins and by apolipoprotein A-I. *Infect Immun* 1993; 61: 5140-5146.
- Gordon BR, Parker TS, Levine DM, Saal SD, Hudings LC, Sloan BJ, Chu C, Stenzel KH, Rubin AL. Safety and pharmacokinetics of an endotoxin-binding phospholipid emulsion. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 943-950.

20. Luyer MD, Greve JW, Hadfoune M, Jacobs JA, Dejong CH, Buurman WA. Nutritional stimulation of cholecystokinin receptors inhibits inflammation via the vagus nerve. *J Exp Med* 2005; 202: 1023-1029.
21. Ikeda S, Kudsk KA, Fukatsu K, Johnson CD, Le T, Reese S, Zarzaar BL. Enteral feeding preserves mucosal immunity despite in vivo MAdCAM-1 blockade of lymphocyte homing. *Ann Surg* 2003; 237: 677-685.
22. Okonko DO, Anker SD. Anemia in chronic heart failure: pathogenetic mechanisms. *J Cardiac Fail* 2004; 10(1 Suppl): S5-S9.
23. Cicoira M, Davos CH, Francis DP, Doehner W, Zanolla L, Franceschini L, Piepoli MF, Coats AJ, Zardini P, Poole-Wilson PA, Anker SD. Prediction of mortality in chronic heart failure from peak oxygen consumption adjusted for either body weight or lean tissue. *J Cardiac Fail* 2004; 10: 421-426.
24. Podbregar M, Voga G. Effect of selective and nonselective beta-blockers on resting energy production rate and total body substrate utilization in chronic heart failure. *J Card Fail* 2002; 8: 369-378.
25. Hryniewicz K, Androne AS, Hudaihed A, Katz SD. Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2003; 9: 464-468.
26. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity, and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345: 1345-1346.
27. Coats AJ, Anker SD, Roecker EB, Schultz MK, Staiger C, Amann-Zalan I, Shusterman N, Packer M. Prevention and reversal of cardiac cachexia in patients with severe heart failure by carvedilol: results from COPERNICUS Study. American Heart Association 2001. Scientific Session. <http://aha.agora.com/abstractviewer>.
28. Anker SD, Lechat P, Dargie HJ. Prevention and reversal of cachexia in patients with chronic heart failure by bisoprolol: results from the CIBIS II study. American College of Cardiology 2003. Scientific Sessions. <http://abstractsonline.com/viewer/searchAdvancedResults.asp>
29. Lainscak M, Keber I, Anker SD. Body composition changes in patients with systolic heart failure treated with beta blockers: a pilot study. *Int J Cardiol* 2006; 106: 319-322.
30. Adigun AQ, Ajayi AA. The effects of enalapril-digoxin-diuretic combination therapy on nutritional and anthropometric indices in chronic congestive heart failure: preliminary findings in cardiac cachexia. *Eur J Heart Fail* 2001; 3: 359-363.
31. Conraads VM, Jorens PG, De Clerck LS, Van Saene HK, Ieven MM, Bosmans JM, Schuerwegh A, Bridts CH, Wuyts F, Stevens WJ, Anker SD, Rauchhaus M, Vrints CJ. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial. *Eur J Heart Fail* 2004; 6: 483-491.
32. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, Bossuyt PM, Vroom MB, Dankert J, Kesecioglu J. Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362: 1011-1016.
33. Davis MM, Taubert K, Benin AL, Brown DW, Mensah GA, Baddour LM, Dunbar S, Krumholz HM; American Heart Association; American College of Cardiology. Influenza vaccination as secondary prevention for cardiovascular disease: a science advisory from the American Heart Association/American College of Cardiology. *Circulation* 2006; 114: 1549-1553.
34. van Tol BA, Huijsmans RJ, Kroon DW, Schothorst M, Kwakkel G. Effects of exercise training on cardiac performance, exercise capacity and quality of life in patients with heart failure: a meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 841-850.
35. Hambrecht R, Niebauer J, Fiehn E, Kalberer B, Offner B, Hauer K, Riede U, Schlierf G, Kubler W, Schuler G. Physical training in patients with stable chronic heart failure: effects on cardiorespiratory fitness and ultrastructural abnormalities of leg muscles. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1239-1249.
36. Larsen AI, Lindal S, Aukrust P, Toft I, Aarsland T, Dickstein K. Effect of exercise training on skeletal muscle fibre characteristics in men with chronic heart failure. Correlation between skeletal muscle alterations, cytokines and exercise capacity. *Int J Cardiol* 2002; 83: 25-32.
37. Gielen S, Adams V, Mobius-Winkler S, Linke A, Erbs S, Yu J, Kempf W, Schubert A, Schuler G, Hambrecht R. Anti-inflammatory effects of exercise training in the skeletal muscle of patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 861-868.
38. Nuhr MJ, Pette D, Berger R, Quittan M, Crevenna R, Huelsman M, Wiesinger GF, Moser P, Fialka-Moser V, Pacher R. Beneficial effects of chronic low-frequency stimulation of thigh muscles in patients with advanced chronic heart failure. *Eur Heart J* 2004; 25: 1361-1343.
39. Witte KK, Clark AL, Cleland JG. Chronic heart failure and micronutrients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1765-1774.
40. Jeejeebhoy F, Keith M, Freeman M, Barr A, McCall M, Kurian R, Mazer D, Errett L. Nutritional supplementation with MyoVive repletes essential cardiac myocyte nutrients and reduces left ventricular size in patients with left ventricular dysfunction. *Am Heart J* 2002; 143: 1092-1100.
41. Aquilani R, Opasich C, Verri M, Boschi F, Febo O, Pasini E, Pastoris O. Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients? *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1218-1223.
42. Broqvist M, Arnqvist H, Dahlstrom U, Larsson J, Nylander E, Permert J. Nutritional assessment and muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure-effects of long-term dietary supplementation. *Eur Heart J* 1994; 15: 1641-1650.
43. Rozentryt P, Michalak A, Chwist-Nowak A, Nowak J, Polonski L, Anker SD. Enteral nutrition affects body composition, plasma lipids and cytokines in cardiac cachexia: interim analysis of a double-blind, placebo-controlled intervention trial. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43 (Suppl A): 186.
44. Sandek A, Lainscak M, Doehner W. Survival and body fat in hemodialysis patients: true association or effects of concomitant therapy? *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 663-664.
45. Hofbauer KG, Anker SD, Inui A, Nicholson JR (red.). *Pharmacotherapy of cachexia*. Taylor and Francis 2006.

Komentarz

dr n. med. Agnieszka Jarzemska
Kujawsko-Pomorskie Centrum Pulmonologii, Bydgoszcz



W przewlekłych chorobach płuc dochodzi do znacznego obciążenia pracą mięśni oddechowych. W chorobach obturacyjnych wysiłki oddechowemu zależy głównie od zwiększonych oporów wydechowych oraz rozdęcia płuc (prowadząc poprzez zwiększenie objętości zalegających do zwiększenia całkowitej pojemności płuc – TLC). Patognomoniczny dla rozedmy ubytek elementów sprężystych podścieliska zmniejsza napędowe ciśnienie

wydechowe oraz warunkuje podatność drobnych oskrzelek na kompresję przez wzrastające na wydechu ciśnienie opłucnowe. Prowadzi to do dynamicznej hiperinflacji płuc – zwiększenia objętości rezydualnych (FRC) bardziej niż wynikałoby to z anatomicznej rozedmy. Zmiana konfiguracji klatki piersiowej dodatkowo utrudnia efektywny skurcz mięśni oddechowych, obciążonych nadmiernymi oporami wewnątrzoskrzelowego przepływu i pozbawionymi komponenty napędowej sprężystych włókien podścieliska. Wy-musza to zwiększoną pracę mięśni wydechowych. W chorobach śródmiąższowych, przebiegających z nacieczeniem

oraz zwłóknieniem mięszu płuc, dochodzi do restrykcyjnego modelu oddychania (ze spadkiem całkowitych i zalegających pojemności i objętości płuc – TLC, RV). Kolagenizacja śródmiąższu, najpełniej widoczna w grupie samoistnych włóknień płuc (UIP/NSIP), obniża podatność tkanki płucnej, a wysiłek oddechowy zależy w głównej mierze od pokonywania wysokich wdechowych oporów sprężystych. Mięśnie wdechowe wygenerować muszą wysoko ujemne ciśnienie opłucnowe, aby rozszerzyć zwłókniałe płuca. Niezależnie od obciążenia zwiększonymi oporami mięśnie pracują szybciej. W obu przypadkach – zarówno restrykcji, jak i obturacji – zaawansowanie choroby doprowadza w końcu do zmniejszenia pojemności życiowej VC. Oddychanie małymi objętościami wymusza wzrost częstości oddychania i zwiększa procentowy udział daremnej wentylacji. Niezależnie od mechanizmu (rozedma/zwłóknienie) uszkodzenie śródmiąższu prowadzi do ubytku zarówno zrazików, jak i łożyska naczyniowego. Zniszczenie łożyska płucnego pogłębiać może przewlekła zatorowość wiktająca około 20% POChP. W samoistnych zwłóknieniach pojawia się dodatkowo neoangiogeneza.

Zmiana architektoniki płuc, hipoksemiczny skurcz naczyń w niewentylowanych regionach, miejscowo aktywowany układ krzepnięcia z odkładaniem mikrozakrzepów fibrynowych *in situ*, zaburzenie produkcji surfaktantu i regionalna niedodma zaburzają stosunek wentylacji do perfuzji. Stanowi to główny mechanizm zmniejszenia dyfuzji w przewlekłych chorobach płuc.

Duży wysiłek oddechowy w powiązaniu z upośledzeniem dyfuzji i zaburzeniami w przepływie w krążeniu płucnym zmniejsza zdolności utlenowania organizmu i prowadzi, wraz z postępem choroby, do nieodwracalnej hipoksemii. Opisywane zaburzenia mechaniki oddychania powodują uczucie stałej duszności – elementu nie tylko pogarszającego jakość życia, ale poprzez zwiększoną pracę oddechową prowadzącego do nasilonego katabolizmu i wyniszczenia pacjenta. Jest to prawdopodobnie wyjściowy, choć niejedyny mechanizm kacheksji.

Przewlekłe choroby płuc nie ograniczają się wyłącznie do klatki piersiowej. Nie ma już wątpliwości, że w schyłkowym okresie są to choroby ogólnoustrojowe. Wynika to nie tylko z hipoksemii, ale przede wszystkim z zaangażowania systemowych mechanizmów, które doprowadzają do wielonarządowych powikłań. Jednym ze strategicznych narządów jest niestety układ mięśniowy.

Doskonałe opracowanie tego zagadnienia przedstawili Jarzab i wsp. oraz Chwist-Nowak i wsp. w 2 kolejnych artykułach sumujących dotychczasową wiedzę o biochemicznym podłożu kacheksji w przewlekłych chorobach układu oddechowego [1, 2].

W zaawansowanych stadiach tych chorób dochodzi nie tylko do zwiększonej pracy mięśni oddechowych, ale również do wzrostu metabolizmu spoczynkowego pozostałych mięśni szkieletowych. Zwiększenie bioenergetycznej aktywności tkanki mięśniowej, mierzone za pomocą m.in. zwiększonego obrotu aminokwasów, powoduje zmniejszenie ich całkowitej puli. Czynnościowo wiąże się ze spad-

kiem syntezy miozyny oraz zwiększeniem zawartości włókien szybko kurczących się kosztem wolno kurczliwych.

Cytując wyżej wymienionych autorów, należy stwierdzić, że w warunkach przewlekłej hipoksji dochodzi do niewydolności komórkowych układów utleniająco-redukujących. Początkowe pobudzenie cyklooksygenazy cytochromowej skutkuje wzrostem wolnych rodników tlenowych i oksygenacją aminokwasów z następczą degradacją białek. Przewlekły stres oksydacyjny wyczerpuje mięśniowe zasoby glutationu – najsilniejszego przeciwutleniacza, nakręcając spiralę przemian beztlenowych. Początkowo wzmożony obrót gospodarką azotową ze wzrostem zarówno syntezy, jak i degradacji białek przesuwają się w kierunku zahamowania ich syntezy. Zwiększa to znacznie podstawową przemianę materii u tych pacjentów. Nasilony katabolizm białek siłą rzeczy najbardziej dotyka mięśnie, które mają największy udział (poza tkanką kostną) w beztłuszczowej masie ciała i z założenia stanowią zapas aminokwasów w organizmie. Hipoksja nie aktywuje lipolizy, co pozostawia kompartment tłuszczowy na długo nienaruszony. Nieodtlenienie prowadzi również do przewlekłej kortyzolemii i katecholaminemii, nasilając katabolizm przez hormonalne mechanizmy receptorowe, podobnie jak współistniejąca hiperinsulinemia, obniżony poziom leptyny (skorygowanej do tłuszczowej masy ciała), spadek insulinopodobnego czynnika wzrostu i testosteronu.

Z uwagi na zwiększone stężenie w surowicy TNF, jego rozpuszczalnych receptorów czy czynników transkrypcji, jak AP-1, za jeden z mechanizmów zaniku tkanki mięśniowej przyjmuje się indukcję programowanej apoptozy miocytów. Zachodzi ona na drodze receptorowej oraz mitochondrialnej, a ta ostatnia splata się z kolei z zaburzeniami *red-ox*. Agusti (AJRCCM 2002) potwierdził to histopatologicznie, znajdując znamienne większy odsetek apoptotycznych jąder w biopsji mięśni chorych z ciężką POChP, korelujący ze stopniem obniżenia indeksu masy ciała (BMI) [3].

Jednak główną przyczyną kacheksji jest – zapewne podobnie jak w chorobach nowotworowych oraz schyłkowej niewydolności serca – dysregulacja na poziomie cytokin. Systemowa burza cytokinowa IL-1, IL-6, IL-8 na czele z TNF wydaje się głównym czynnikiem nasilającym proteolizę białek i warunkującym kacheksję.

Mięśnie klatki i obręczy barkowej, pomimo zmian w biomechanizmie skurczu, zachowują sprawność dzięki zwiększonej pracy. Zanik dotyczy głównie mięśni nieoddechowych, co przytoczone powyżej ogólnoustrojowe mechanizmy dobrze tłumaczą. Są to atrakcyjne hipotezy, ujmujące logicznością. Przyszłość zweryfikuje sprzeczne doniesienia, jak np. opublikowane na łamach *Am J Clin Nutr* badanie na ponad stu holenderskich pacjentach, w którym nie stwierdzono – pomimo podwyższonego profilu cytokin TNF, IL-1 beta, IL-6 u wszystkich chorych – znamienych różnic w grupach ze współistniejącą kacheksją oraz bez niej [4].

Arbitralnie za niedożywienie przyjmuje się BMI poniżej 18,5, a za kacheksję BMI poniżej 16,4. Wiadomo też, że zły stan odżywienia stanowi czynnik ryzyka zwiększonej chorobowości, dłuższego pobytu w szpitalu, częstszych ponow-

nych hospitalizacji, większej ilości powikłań okołozabiegowych, a w chorobach płuc jest niezależnym, w stosunku do parametrów wentylacyjnych, negatywnym czynnikiem prognostycznym [5]. Niedożywienie będące skutkiem choroby cechuje się zmniejszeniem przede wszystkim beztłuszczowej masy ciała oraz zmianami w jego składzie (profil aminokwasów, glukoneogeneza). Zwiększenie obrotu białkowego i zaburzenia biochemiczne na poziomie komórki to jednak nie tylko osłabienie siły mięśniowej. Zaburzenia funkcjonalne dotyczą wszystkich tkanek i narządów. Ze strony przewodu pokarmowego dochodzi do upośledzenia perystaltyki i wchłaniania, w nerkach do przesączania kłębkowego – warunkuje to zaburzenia elektrolitowe, zmniejsza się obrót witaminami i minerałami. W układzie krążenia może dojść do zaburzeń czynnościowych (bradykardia, spadek FS, EF), uszkodzenia dotyczą także systemu odpornościowego i nerwowego. Mogą doprowadzić do apatii, a w konsekwencji do „poddania się” pacjenta [7, 8]. Zachętności wcześniej postępowaniem medycyny, ponownie zaczynamy zauważać, jak istotna jest prawidłowa masa ciała.

Mimo że BMI stanowi dobry wskaźnik obiektywizujący niedożywienie, bardziej niepokojące jest wystąpienie dynamicznie zdefiniowanej kacheksji. Oznacza ono niezamierzony ubytek masy ciała >10–15% w ciągu sześciu miesięcy, względnie >5% w ciągu dwóch ostatnich miesięcy. Warunkowane jest to uruchomieniem wspomnianych powyżej mechanizmów, z których cytokinowy jest w zasięgu dostępnych leków antykatabolicznych (megestrol, pentoksyfilina, wielonienasycone kwasy omega-3).

Aby nie dopuścić do rozwoju kacheksji i zwiększyć szanse chorych na korzyści z leczenia, każdemu pacjentowi z niedoborem masy ciała należy indywidualnie opracować dietę. Zaleca się podaż 25–30 kcal/kg idealnej m.c./dz., z czego białko powinno stanowić 15–20%, (1,5 g/kg/dz.), glukoza 30–70% zapotrzebowania kalorycznego, tłuszcze 15–30%. Chorem można dokładniej obliczyć dzienne zapotrzebowanie energetyczne. Podstawową przemianę materii (PPM) zwiększa się o przeciętne wydatki energetyczne, które są oni w stanie podjąć. Te ostatnie kształtują się pomiędzy 1 a 4,4 kcal/min, począwszy od snu – 1 kcal/min, poprzez siedzące, lekkie prace – 1–1,6 kcal/min, krzątanie domową – 2,8 kcal/min do spaceru – 4,4 kcal/min. Nale-

ży pamiętać, że PPM średnio wynosząca 1200 kcal/dobę, u ciężko chorych zwiększa się i ich zapotrzebowanie energetyczne wzrasta o 30–50%. W przypadku BMI <18,5 należy podjąć suplementację żywienia enteralnego, najlepiej z wykorzystaniem gotowych diet przemysłowych (bogato energetycznych i bogato białkowych, jak np. Nutrison), które stosuje się w postaci różnej ilości przekąsek pomiędzy normalnymi posiłkami oraz na noc (6–7 nutridrinków – pełna suplementacja pokarmowa). Przy braku przyrostu masy ciała, a tym bardziej przy postępującym jej ubytku, należy włączyć zbilansowane karmienie dojelitowe, np. poprzez zgłębnik (z reguły prowadzone nocą, aby pacjent w ciągu dnia mógł jeść normalnie). U poważnie chorych pacjentów z mukowiscydozą lub w fazie oczekiwania na przeszczep serca czy płuc można prowadzić żywienie przez PEG (prze-skórna endoskopowa gastrostomia) [6, 7].

Kacheksja zapewne nadal będzie zwiastunem schyłkowego okresu choroby, ale jej zahamowanie u oczekujących na przeszczep chorych jest jednym z warunków jego powstania.

Piśmiennictwo

1. Jarzab J, Chwist-Nowak A, Rozentryt P, Chwist J. Patomechanizm kacheksji w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc. *Wiad Lek* 2005; 58: 647-651.
2. Chwist-Nowak A, Rozentryt P, Chwist J, Jarzab J. Przewlekła obturacyjna choroba płuc a kacheksja. *Wiad Lek* 2006; 59: 84-88.
3. Lewis MI. Apoptosis as potential mechanism of muscle cachexia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 434-436.
4. Broekhuizen R, Grimble RF, Howell WM, Shale DJ, Creutzberg EC, Wouters EF, Schols AM. Pulmonary cachexia, systemic inflammatory profile, and the interleukin 1beta -511 single nucleotide polymorphism. *Am J Clin Nutr* 2005; 82: 1059-1064.
5. Winawer N. Nutritional Support. Making Health Care Safer. A Critical Analysis of Patient Safety Practices.
6. Żywienie przez przewód pokarmowy – zagadnienia ogólne. Aktualne (2006) wytyczne European Society for Nutrition and Metabolism, przedruk: *Medycyna Praktyczna* 2006; 10: 71.
7. Goździk J, Karwowska K. Zalecenia dotyczące żywienia drogą przewodu pokarmowego dorosłych chorych na mukowiscydozę. *Post Żywienia Klin* 2/2006; 1: 9.
8. Engelen MP, Wouters EF, Deutz NE, Menheere PP, Schols AM. Factors contributing in alterations in skeletal muscle and plasma amino acid profiles in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutrition* 2000; 72: 1480-1487.