



Přehledový článek | Review article

Kardiální kachexie – up-to-date 2015

(Cardiac cachexia – Up-to-date 2015)

Martin Gríva

Interní klinika, Krajská nemocnice T. Bati, a. s., Zlín, Česká republika

INFORMACE O ČLÁNKU

Historie článku:

Došel do redakce: 2. 6. 2015

Přepřacován: 9. 8. 2015

Přijat: 11. 8. 2015

Dostupný online: 4. 9. 2015

Klíčová slova:

Biomarkery

Chronické srdeční selhání

Kardiální kachexie

Nutriční podpora

SOUHRN

Kachexie je neúmyslný úbytek 5 % z původní hmotnosti pacienta bez otoků vzniklý během 3–12 měsíců v kombinaci s typickými symptomy za přítomnosti chronického onemocnění. Prevalence kardiální kachexie u chronického srdečního selhání je 5–15 %, roční mortalita 20–30 %. Jde o ztrátu libové tělesné hmoty (kosterního svalstva), tělesného tuku a v menší míře i kostní tkáně. Z pohledu patofyziologie jsou přítomny komplexní změny v neurohumorálním a imunologickém stavu, převažuje katabolismus nad anabolismem, jsou aktivovány prozánětlivé cytokiny s klíčovou pozicí tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF α). Předpokládá se, že prozánětlivou odpověď indukuje redukce krevního zásobení střeva a edém střevní stěny při kongesci. To usnadňuje permeabilitu pro bakterie a endotoxiny do cirkulace. Je indukován pokles perfuze kosterního svalu, jeho atrofie a abnormální metabolismus myocytů charakterizovaný deplecí sloučenin bohatých na energii (úbytek adenosintrifosfátu, kreatinu a glykogenu), nadbytkem vody, laktátu a poruchou oxidačního metabolismu. Výzkum na úrovni atrofujících svalové buňky se v současnosti zaměřuje na ubikvitin-proteasomový systém, růstový diferenciační faktor 15, myostatin a další regulační proteiny svalové buňky. Mezi nejnovější biochemické markery kardiální kachexie, anabolismu/katabolismu a stavu kosterního svalstva patří ghrelin, adiponektin, C-terminální fragment agrinu, růstový diferenciační faktor 15, N-terminální propeptid prokolagenu typu III, myostatin a diluční metoda s D(3)-kreatinem. V léčbě kachexie se za velmi nadějně považují agonisté ghrelinových receptorů (anamorelin), selektivní modulatory androgenních receptorů (enobosarm), některé beta-blokátory (espidolol), probíhá výzkum antagonistů myostatinu. Je prokázán pozitivní vliv aerobní zátěže. Nutriční podpora je doporučována, ale zatím postrádá silná data.

© 2015 Published by Elsevier Sp. z o.o. on behalf of the Czech Society of Cardiology.

ABSTRACT

Cachexia is defined as unintended loss of 5% of the original body weight of a patient with edema within 3–12 months in combination with typical symptoms of a chronic disease. Prevalence of cardiac cachexia (CC) in chronic heart failure (CHF) is 5–15%, with an annual mortality rate of 20–30%. The condition involves loss of lean body mass (skeletal muscle), body fat, and, to a lesser extent, also bone tissue. In pathophysiological terms, cachexia is associated with complex alterations in neurohormonal and immunological status, catabolism prevailing over anabolism, and activation of pro-inflammatory cytokines, with the key role played by TNF- α . The pro-inflammatory response is believed to be induced by reduced blood supply to the intestine and intestinal wall edema in the presence of congestion facilitating entry of bacteria and endotoxins into the circulation. Other processes include reduced perfusion of the skeletal muscle, its atrophy, and abnormal myocyte metabolism characterized by depletion of energy-rich substances (loss of ATP, creatine, and glycogen), excess of water and lactate, as well as impaired oxidative metabolism. Research at the level of

Keywords:

Biomarkers

Cardiac cachexia

Chronic heart failure

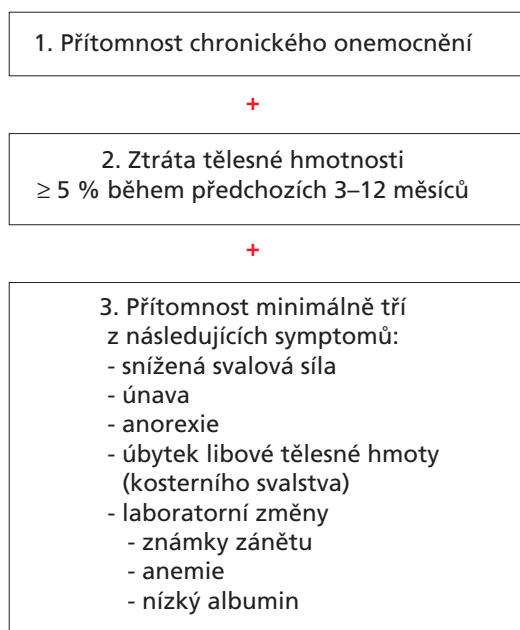
Nutritional support

the “atrophising” muscle cell has focused on the ubiquitin–proteasome system, growth differentiation factor-15, myostatin, and other muscle cell regulatory proteins. Novel biomarkers of CC, anabolism/catabolism, and skeletal muscle status include ghrelin, adiponectin, C-terminal agrin fragment, growth differentiation factor-15, N-terminal propeptide of type III procollagen, myostatin, and D3-creatine estimated using the dilution method. Promising results in the treatment of cachexia have been reported with ghrelin receptor agonists (anamorelin), selective androgen receptor modulators (enobosarm), and some betablockers (espidolol); research into myostatin antagonists is under way. Aerobic exercise has been shown to have a beneficial effect. Though recommended, no hard data are currently available to document the value of nutritional support.

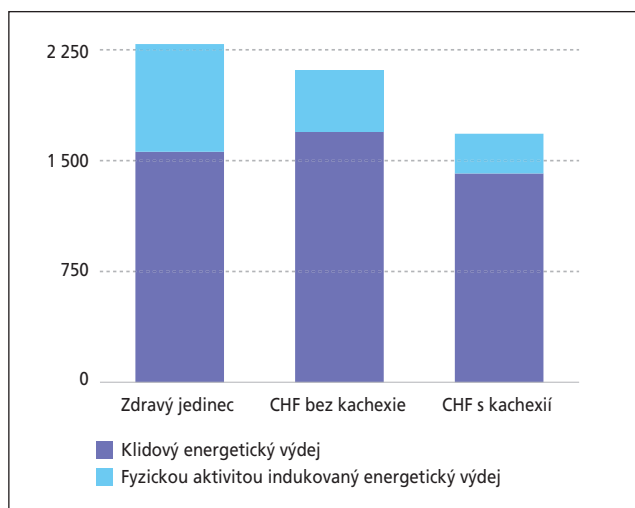
Definice a základní souvislosti

Kachexie byla poprvé popsána již Hippokratem [1]. Podle konsensu z roku 2008 jde o neúmyslný úbytek alespoň 5% původní hmotnosti (bez otoků) během 3-12 měsíců charakterizovaný ztrátou svalové hmoty se ztrátou tuku či bez ní. Je spojen s chronickým onemocněním a jsou přítomny typické symptomy (obr. 1) [2]. V kardiologii je za výchozí považována průměrná hmotnost před vznikem chronického srdečního selhání [3].

Kachexie doprovází závažná chronická onemocnění (malignity, chronické srdeční selhání, chronickou obstrukční plicní nemoc, chronické selhání ledvin, rozsáhlé popáleniny, neurologická onemocnění a další) a je důsledkem převahy katabolických procesů. Na rozdíl od toho sarkopenie je úbytek svalové hmoty během stárnutí jako důsledek přirozeného útlumu anabolických pochodů [4]. Předpokládá se, že globální prevalence kachexie bez ohledu na příčinu je okolo 1 % všech pacientů, tedy asi devět milionů lidí na světě [5]. Průměrné náklady na péči o jednoho pacienta s kachexií jsou v USA odhadovány na 10 000 dolarů [6]. Prevalence kardiální kachexie je 5–15 % [7–9]. Pacienti s chronickým srdečním selháním a kachexií mají dva- až třikrát horší prognózu než pacienti s chronickým srdečním selháním bez kachexie bez ohledu na funkční třídu, věk, toleranci zátěže a ejekční frakci



Obr. 1 – Diagnostická kritéria pro kachexii [2]



Obr. 2 – Srovnání denního energetického výdeje (kcal/den) u zdravých kontrol, pacientů s chronickým srdečním selháním bez kachexie a s chronickým srdečním selháním s kachexií [24]. CHF – chronické srdeční selhání.

levé komory (EFLK) [10–12]. Roční mortalita je 20–30 % [9]. Ačkoliv má kardiální kachexie závažné důsledky pro pacienta, je poddiagnostikována a často rozeznána až v pozdních stadiích.

U kardiální kachexie jde hlavně o ztrátu libové tělesné hmoty a tělesného tuku [13]. Některé práce prokazují, že ztráta tělesného tuku predikuje horší prognózu, ztráta libové tělesné hmoty vede k horší kvalitě života [14–16]. Ztráta libové tělesné hmoty, jakkoliv v konečném důsledku škodlivá, je původně protektivním mechanismem, jelikož se snižováním konzumace kyslíku v měkkých tkáních a redukcí volumu cirkulujících tekutin se snižují nároky na selhávající myokard [17]. Kardiální kachexie se dělí na dva typy: 1. klasická – u pacientů s těžkým srdečním selháním a 2. nosokomiální – u pooperačních stavů [18].

Nutriční aspekty

Úbytek hmotnosti vedoucí ke kachexii může vzniknout z kombinace neadekvátního příjmu proteinů, nesprávné enterální resorpce živin, katabolických procesů vedoucích k excesivním ztrátám dusíku, neadekvátního anabolismu a fyzické inaktivity [19]. Nedostatečný proteino-energetický příjem sám o sobě zřídka vyvolá rozvoj kachexie, ale kombinovaný deficit mikro- a makronutrientů se spolupodílí na progresi onemocnění [20,21].

Tabulka 1 – Srovnání energetického výdeje pacientů s chronickým srdečním selháním s kachexií, bez kachexie a zdravých kontrol [24]

Celkový denní energetický výdej kachektických pacientů, s chronickým srdečním selháním	1 870 ± 347 kcal/den
Celkový denní energetický výdej nekachektických pacientů s chronickým srdečním selháním	2 349 ± 545 kcal/den
Celkový denní energetický výdej zdravých kontrol	2 543 ± 449 kcal/den
Fyzickou aktivitou indukovaný energetický výdej kachektických pacientů s chronickým srdečním selháním	269 ± 307 kcal/den
Fyzickou aktivitou indukovaný energetický výdej nekachektických pacientů s chronickým srdečním selháním	416 ± 361 kcal/den
Fyzickou aktivitou indukovaný energetický výdej zdravých kontrol	728 ± 374 kcal/den
Klidový energetický výdej kachektických pacientů s chronickým srdečním selháním	1 414 ± 210 kcal/den
Klidový energetický výdej nekachektických pacientů s chronickým srdečním selháním	1 698 ± 252 kcal/den
Klidový energetický výdej zdravých kontrol	1 561 ± 223 kcal/den

Tabulka 2 – Denní deficit energie a proteinů neobézních pacientů s chronickým srdečním selháním [26]

Denní energetický deficit	-186 ± 40 kcal/den
Denní negativní balance dusíku	-1,7 ± 0,4 g/den
Denní negativní balance proteinů	-10,6 ± 2,5 g/den

Obecně u zdravého jedince platí, že celkový energetický výdej (energy expenditure, EE) je součtem klidového energetického výdeje (resting energy expenditure, REE) a energetického výdeje indukovaného fyzickou aktivitou (physical activity energy expenditure, PAEE). Faktor tělesné teploty v souvislosti s chronickým srdečním selháním nehraje zásadní roli, a proto jej můžeme v dalších úvahách vynechat.

$$EE = REE + PAEE$$

Ve srovnání se zdravými jedinci je u pacientů s chronickým srdečním selháním nejdříve díky hypermetabolismu zvýšen klidový energetický výdej (zvýšení REE o cca 10 %). To se pravděpodobně v úvodu podílí na hmotnostním úbytku [22, 23]. Začíná se snižovat fyzická aktivita. V pozdějším období, kdy už je přítomna kachexie, klidový energetický výdej klesá pod hodnoty zdravých jedinců a zároveň je výrazně omezena fyzická aktivita. To vede k redukci celkového denního energetického výdeje o 25 % ve srovnání se zdravými jedinci a o 20 % ve srovnání s pacienty s chronickým srdečním selháním bez kachexie (obr. 2, tabulka 1) [24].

Monitorováním sedmidenního jídelníčku neobézních pacientů s chronickým srdečním selháním (BMI < 25) byl prokázán neadekvátní energetický příjem. Energetická dostupnost (= příjem energie – klidový energetický výdej) byla o 41 % nižší než u zdravých kontrol [25]. Dle pozdější práce stejného týmu byly výsledky upřesněny; opět byl potvrzen vyšší celkový energetický výdej pacientů s chronickým srdečním selháním ve srovnání s kontrolami (tabulka 2) [26].

Za zmínku stojí podíl deplece mikronutrientů na vzniku kardiální kachexie. Jejich devítiměsíční suplementace (kalcem, magnezem, železem, zinkem, mědí, selenem, vitaminem A, thiaminem, riboflavinem, vitaminem B₆, kyselinou listovou, vitaminem B₁₂, vitaminem C, vitaminem E, vitaminem D, koenzymem Q10 a karnitinem) vedla ke zlepšení objemů levé komory srdeční, zlepšení ejekč-

ní frakce a zlepšení kvality života. Nedošlo ke zlepšení funkční zdatnosti (test šestiminutovou chůzí) ani ke snížení koncentrací cytokinů [27]. Jiné práce potvrzují protektivní účinek antioxidantů (vitaminů C, E a beta-karotenu) na cévní systém, redukci koncentrace homocysteinu a snížení oxidačního stresu vlivem suplementace vitaminy B₆, B₁₂ a kyselinou listovou. Suplementace L-karnitinem, koenzymem Q10 a kreatinem dokonce zlepšila v některých pracích zátěžovou kapacitu pacientů s chronickým srdečním selháním [28].

Patofyziologie

Kachexie se manifestuje generalizovanou svalovou atrofií na končetinách s redukovanou kapilární sítí [29], signifikantní ztrátou tukové tkáně [30] a vzácněji i úbytkem kostní tkáně [31]. To je způsobeno komplexními změnami v neurohumorálním a imunologickém stavu [19]. Převažuje katabolismus nad anabolismem – jsou zvýšené plazmatické koncentrace katecholaminů, kortizolu, aldosteronu a reninu, vzniká rezistence vůči steroidním hormonům a růstovému hormonu [32], jsou aktivovány některé cytokiny s klíčovou pozicí tumor nekrotizujícího faktoru alfa (TNF α). Předpokládá se, že prozánětlivou odpověď indukuje hypoxie gastrointestinálního traktu. Zdrojem může být i samotný selhávající myokard [33–35]. Redukce krevního průtoku truncus coeliacus, arterie mesenterica superior et inferior může přispívat k růstu juxtamukózně žijících střevních bakterií a následně ke vzniku nepříjemných gastrointestinálních symptomů pacientů s těžkým chronickým srdečním selháním, dochází k malabsorpci tuků [36–38]. Edém střevní stěny při kongesci usnadňuje permeabilitu pro bakterie a endotoxiny do cirkulace s aktivací prozánětlivých cytokinů. Zvýšení koncentrace TNF α nejlépe koreluje s hmotnostním úbytkem pacientů s chronickým srdečním selháním [39,40]. Zajímavé je zjištění, že nízká sérová koncentrace celkového cholesterolu nezávisle koreluje s horší prognózou. Vyšší sérové koncentrace cholesterolu souvisejí s nižší mortalitou pacientů s pokročilým chronickým srdečním selháním bez ohledu na přítomnost kachexie. Lipoproteiny obsažené v séru totiž mohou vázat a pufrovat lipopolysacharidy (endotoxiny) a přispívat tak k ochraně endoteliálních buněk a oslabení indukce zánětlivé odpovědi [41–43].

Výše uvedené systémové změny indukují změny v kosterním svalstvu. Dochází k *poklesu perfuze* při zvýšené vaskulární rezistenci, je snížena utilizace kyslíku ve svalu [44], rozvíjí se *atrofie* [29] a *vnitřní metabolické změny* myocytů vedoucí k depleci sloučenin bohatých na energii (úbytek adenosintrifosfátu, kreatinu a glykogenu), je prokázán nadbytek vody, laktátu a porucha oxidačního metabolismu [45,46]. Ubývá myofibril a mění se zastoupení jednotlivých typů svalových vláken. Mezi hlavní buněčné mechanismy degradace proteinů během atrofizace svalu patří ubikvitin-proteasomový systém a autofágie [4]. Na regulaci katabolických procesů ve svalu se podílí růstový diferenciální faktor 15, myostatin a další [47]. Důsledkem je zmenšení svalové hmoty a snížení svalové síly. Je pozoruhodné, že svalová únava a rozsah výše uvedených změn neodpovídají srdeční funkci ani nutričnímu stavu pacienta s chronickým srdečním selháním [48].

Biomarkery

V posledních letech byl učiněn velký pokrok na poli výzkumu biomarkerů kardiální kachexie a stavu kosterní svaloviny. Některé z nich představují zároveň slibný cíl pro terapeutické ovlivnění [49].

- **Ghrelin** – peptid stimulující chuť k jídlu – hormon vznikající v endokrinních buňkách žaludeční a střevní sliznice účinkující v hypothalamu a hypofýze, stimuluje chuť k jídlu a uvolňování růstového hormonu, inhibuje apoptózu kardiomyocytů a endoteliálních buněk [50], zlepšuje funkci levé komory a zvyšuje tělesnou hmotnost u pacientů s chronickým srdečním selháním [51]. Rezistence k tomuto peptidu u nemocných s chronickým srdečním selháním může být jedním z faktorů vzniku kardiální kachexie. Pacienti s chronickým srdečním selháním a kachexií mají vyšší koncentraci ghrelinu než pacienti bez kachexie nebo zdravé kontroly [52]. Kromě regulace příjmu potravy a snižování energetického výdeje cestou hypothalamických mediátorů účinkujících centrálně i periferně ghrelin podporuje i růst kosterního svalstva cestou neuroendokrinních a zánětlivých signálních molekul.
- **Adiponectin** – hormon tukové tkáně podílející se na regulaci energetického metabolismu. Koncentrace v plazmě je vyšší u pacientů s kardiální kachexií ve srovnání s pacienty s chronickým srdečním selháním bez kachexie. Koreluje negativně s indexem tělesné hmotnosti (BMI), procentem tělesného tuku, obvodem pasu a inzulinovou rezistencí, pozitivně koreluje s natriuretickým peptidem typu B (BNP) a $\text{TNF}\alpha$. Je nezávislým indikátorem vyšší mortality u pacientů s chronickým srdečním selháním [53]. Předpokládá se, že adiponectin může sám hrát roli v patofyziologii kardiální kachexie [54].
- **Leptin** – pacienti s chronickým srdečním selháním a kachexií mají nižší plazmatické koncentrace leptinu než pacienti s chronickým srdečním selháním bez kachexie [55,56].

- **C-terminální fragment agrinu (C-terminal agrin fragment, CAF)** – část bílkoviny agrin – předpokládaný marker svalové kachexie. Nachází se na neuromuskulárních synapsích [47]. Jako cirkulující biomarker vypovídá o neuromuskulární remodelaci svalu [57].
- **Růstový diferenciální faktor 15 (growth differentiation factor 15, GDF-15)** – protein patřící mezi transformující růstové faktory beta, reguluje zánět a apoptózu, indukuje úbytek hmotnosti, svalové i tukové hmoty [47].
- **Atriální natriuretický peptid (atrial natriuretic peptide, ANP)** – hodnoty korelují se závažností kardiální kachexie [58].
- **N-terminální propeptid prokolagenu typu III (N-terminal propeptide of type III procollagen, P3NP)** – odráží stav kosterního svalstva, resp. jeho strukturální remodelaci nebo anabolismus [57]. Je uvolňován do cirkulace během syntézy kolagenu v kosterním svalstvu. Jde o časný prediktivní biomarker anabolické odpovědi kosterního svalstva na léčbu [59].
- **Epitop na N-terminální globulární doméně kolagenu VI (type VI collagen N-terminal globular domain epitope)** – degradační fragment kolagenu VI – biomarker změny svalové hmoty a anabolické odpovědi u mužů [60].
- **Myostatin (tzv. růstový a diferenciální faktor 8)** – patří mezi ligandy transformujícího růstového faktoru beta ($\text{TGF}\beta$); jde o endogenní negativní regulátor růstu svalu [47].
- **D(3)-kreatin** – stanovení množství celkového tělesného kreatinu (a tím celkového množství kosterního svalstva) pomocí diluční metody s kreatinem značeným deuteriem [61].

Terapie

U pacientů s kachexií nebo u nichž hrozí její rozvoj, je třeba urychleně zahájit léčbu, která zvýší množství svalové hmoty, nebo aspoň zpomalí její depleci, zachová tělesnou hmotnost, zvýší sílu a funkční kapacitu a prodlouží život. Bohužel tato léčba dosud není standardizována, ačkoliv probíhá intenzivní výzkum [34]. Studie s *protizánětlivou léčbou* byly zklamáním [62–64]. Výsledky prací zkoumající využití *rekombinantního lidského růstového hormonu* jsou sporné. Ačkoliv některé malé práce vyznívají optimisticky [65,66], další přinesly zklamání [67]. Vzhledem k rezistenci k růstovému hormonu u pacientů s kachexií by snad byla nutná kombinace vysokých dávek růstového hormonu a inzulinu podobného růstového faktoru (insulin-like growth factor-1, IGF-1).

Zdá se, že pozitivní vliv mohou mít následující léčiva:

Ghrelin – podrobněji popsán výše. Za velmi nadějný jsou považováni agonisté ghrelinových receptorů (anamorelin) [47]. Zatím je zkoumán vliv na kachexii při nemalobuněčném karcinomu plic. Anamorelin vede ke zvýšení celkové

hmotnosti i svalové síly [55,68]. **Testosteron** zvýšil toleranci zátěže u pacientů s chronickým srdečním selháním bez kachexie, avšak pro významné nežádoucí účinky je prakticky nepoužitelný [69]. Jsou vyvíjeny **selektivní modulatory androgenních receptorů** (např. enobosarm) s dobrým účinkem na nárůst svalové hmoty a fyzické síly bez nežádoucích androgenních účinků. Opět zatím testováno u kachexie při nemalobuněčném karcinomu plic [70]. **Antagonisté myostatinu** – u myši zvyšují množství svalové hmoty a sílu [71]. Začíná výzkum u člověka, data jsou očekávána [72]. **Růstový diferenciační faktor 15 (GDF-15)** – monoklonální protilátky proti tomuto cytokinu se zdají být slibným cílem pro terapeutické ovlivnění kachexie [47]. Některé **deubikvitinázy** – zastavují degradaci myofibrilů a způsobují hypertrofii svalu [73]. **Beta-blokátory** – obecně vedou k poklesu tepové frekvence a snížení klidového energetického výdeje, tedy snížení hypermetabolismu a zároveň k zastavení katabolismu proteinů kosterního svalstva (prokázáno např. u dětí s rozsáhlými popáleninami) [74]. Léčba beta-blokátory brání hmotnostnímu úbytku [75]. Zdá se, že mohou dokonce částečně zvrátit kardiální kachexii. Pacienti s chronickým srdečním selháním a kachexií léčení carvedilolem nebo metoprololem měli signifikantně vyšší hmotnostní přírůstek než pacienti s chronickým srdečním selháním bez kachexie [76]. Dále inhibují lipolýzu [34]. Zdá se, že nejde o class-efekt, jednotlivé beta-blokátory se v tomto smyslu liší [77]. **Espindolol** – agens transformující katabolismus-anabolismus – zlepšení srdeční funkce u myši s nádorovou kachexií spojenou se zhoršením srdeční funkce [78]. U lidí s kachexií při nemalobuněčném karcinomu plic a kolorektálním karcinomu vedlo podávání vyšších dávek espidololu k nárůstu libové tělesné hmoty i tělesného tuku [79]. **ACE inhibitory a sartany** – angiotensin způsobuje cestou down-regulace IGF-1 svalovou proteolýzu a tak sekundárně indukuje kachexii. Inhibitory angiotensin-konvertujícího enzymu (ACEI) snižují oxidační stres a zlepšují nutriční stav svaloviny – prevence apoptózy. Je prokázáno, že enalapril snižuje rozvoj hmotnostního úbytku u pacientů s chronickým srdečním selháním [80]. Blokáda angiotensinových receptorů aktivuje systém IGF-1 v kosterním svalstvu a tím je potlačena kachektizace [81]. Enalapril napomáhá k zachování integrity střevní stěny, čímž redukuje bakteriální translokaci a přispívá tak k ochranné funkci střeva (na zvířecím modelu) [82].

Nutriční podpora

Je doporučována jako součást komplexní léčby. Zatím postrádá přesvědčivá data. Velké práce nejsou dostupné, menší práce přinášejí různé výsledky [48,83–85], některé jsou z doby, kdy nebyly součástí léčby beta-blokátory, ACEI a spironolacton. Rolí hraje též otázka compliance. Každopádně nutriční podpora pacientů s kardiální kachexií před kardiokirurgickým výkonem vedla k signifikantnímu poklesu incidence pooperačního respiračního selhání a operační mortality [86]. Zatím není jasné, jakým mechanismem by mohla nutriční podpora zastavit pokračující atrofii svalu. Recentně byly prezentovány výzkumy potvrzující zásah tradičního japonského přírodního léku rikkunshito (extrakt z osmi rostlin) přímo do patofyziologie kachexie. Rikkunshito potencuje sekreci ghrelinu a senzitivizuje jeho receptory, tím dochází ke zmírnění anorexie a kachexie [87]. Pro standardní enterální či parente-

rální výživu zatím podobná data nejsou k dispozici. Také není důkaz podporující preventivní podávání nutriční podpory pacientům s chronickým srdečním selháním [3].

Je prokázán pozitivní *vliv fyzické zátěže* na zlepšení metabolických abnormalit a atrofie svalstva, stejně tak na zlepšení poškozeného krevního průtoku a neurohormonálních abnormalit [88]. Fyzický trénink má potenciál redukovat množství cytokinů ve svalech, zvýšit anti-apoptotické a anabolické faktory a zvýšit aktivitu cytochrom-c oxidázy [89]. Studie HF-ACTION prokazuje mírné snížení mortality a rehospitalizací, ale významné zlepšení kvality života u skupiny s řízeným tréninkem [90,91].

U pacientů aktuálně neschopných rehabilitovat může být alternativou fyzické zátěže *neuromuskulární elektrická stimulace* svalů stehna. Je prokázán nárůst svalové hmoty i síly a zlepšení kvality života [92–94].

Bohužel většina výše uvedených postupů je zatím na úrovni výzkumu a možnosti léčby kardiální kachexie jsou v běžné denní praxi výrazně omezené. V případě zjištění kardiální kachexie je na prvním místě potřeba využít všechny dostupné možnosti farmakologické i nefarmakologické terapie srdečního selhání dle platných doporučených postupů. Současně je nutné maximálně motivovat pacienta k fyzické aktivitě. Optimální by byl řízený trénink za spolupráce kardiologa a fyzioterapeuta. Jako racionální se jeví také využití nutriční podpory při průkazu proteinoenergetické malnutrice.

Závěr

Intenzivní výzkum zaměřený na kardiální kachexii v posledních letech přinesl plody v lepším pochopení patofyziologie onemocnění i v objevu nových biomarkerů, z nichž některé mají velký potenciál k terapeutickému využití. Význam nutriční podpory zatím není doložen daty z větších klinických studií, ačkoliv se obecně předpokládá její prospěšnost.

Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor prohlašuje, že nemá žádný finanční vztah k jakémukoli komerčnímu prostředku, o němž se zmiňuje text.

Financování

Článek byl napsán bez podpory jakéhokoli subjektu či objektu.

Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Výzkum byl veden v souladu s etickými standardy.

Literatura

- [1] A.M. Katz, P.B. Katz, Disease of the heart in works of Hippocrates, *British Heart Journal* 24 (1962) 257–262.
- [2] W.J. Evans, J.E. Morley, J. Argiles, et al., Cachexia: a new definition, *Clinical Nutrition* 7 (2008) 793–799.
- [3] S.D. Anker, M. John, P.U. Pedersen, et al., ESPEN guidelines on enteral nutrition: cardiology and pulmonology, *Clinical Nutrition* 25 (2006) 311–318.
- [4] A. Fanzani, V.M. Conraads, F. Penna, W. Martinet, Molecular and cellular mechanisms of skeletal muscle atrophy: an update, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 3 (2012) 163–179.
- [5] S.D. Anker, S. von Haehling, Efforts begin to sprout: publications in JCSM on cachexia, sarcopenia and muscle

- wasting receive attention, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5 (2014) 171–176.
- [6] S.T. Arthur, J.M. Noone, B.A. Van Doren, et al., One-year prevalence, comorbidities and cost of cachexia-related inpatient admissions in the USA, *Drugs in Context* 3 (2014) 212265.
 - [7] J. Farkas, S. von Haehling, K. Kalantar-Zadeh, et al., Cachexia as a major public health problem: frequent, costly, and deadly, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4 (2013) 173–178.
 - [8] S.D. Anker, A.J.S. Coats, Cardiac cachexia: a syndrome with impaired survival and immune and neuroendocrine activation, *Chest* 115 (1999) 836–847.
 - [9] S. von Haehling, S.D. Anker, Prevalence, incidence and clinical impact of cachexia: facts and numbers – update 2014, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5 (2014) 261–263.
 - [10] S.D. Anker, A. Negassa, A.J. Coats, et al., Prognostic importance of weight loss in chronic heart failure and the effect of treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors: an observational study, *Lancet* 361 (2003) 1077–1083.
 - [11] S.D. Anker, P. Ponikowski, S. Varney, et al., Wasting as independent risk factor of survival in chronic heart failure, *Lancet* 349 (1997) 1050–1053.
 - [12] S.D. Anker, R. Sharma, The syndrome of cardiac cachexia, *International Journal of Cardiology* 85 (2002) 51–66.
 - [13] L.M. Freeman, R. Roubenoff, The nutrition implications of cardiac cachexia, *Nutrition Reviews* 52 (1994) 340–347.
 - [14] S. von Haehling, M. Lainscak, J. Springer, S.D. Anker, Cardiac cachexia: a systematic overview, *Pharmacology & Therapeutics* 121 (2009) 227–252.
 - [15] V. Melenovsky, M. Kotrc, B.A. Borlaug, et al., Relationships between right ventricular function, body composition and prognosis in heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 62 (2013) 1660–1670.
 - [16] M.A. Ciccoira, W. Doehner, W.A. Jankowska, et al., Body composition and prognosis in 511 chronic heart failure patients: results from three European centers, *European Journal of Heart Failure Supplements* 3 (Suppl.) (2004) 69.
 - [17] S.B. Heymsfield, K. Casper, Congestive heart failure: clinical management by use of continuous nasoenteric feeding, *American Journal of Clinical Nutrition* 50 (1989) 539–544.
 - [18] I. Mustafa, X. Leverage, Metabolic and nutritional disorders in cardiac cachexia, *Nutrition* 17 (2001) 756–760.
 - [19] C. Berry, A.L. Clark, Catabolism in chronic heart failure, *European Heart Journal* 21 (2000) 521–532.
 - [20] S. von Haehling, W. Doehner, S.D. Anker, Nutrition, metabolism, and the complex pathophysiology of cachexia in chronic heart failure, *Cardiovascular Research* 73 (2007) 298–309.
 - [21] K. Kalantar-Zadeh, S.D. Anker, T.B. Horwich, G.C. Fonarow, Nutritional and anti-inflammatory interventions in chronic heart failure, *American Journal of Cardiology* 101 (11A) (2008) 89E–103E.
 - [22] E.T. Poehlmann, J. Scheffers, S.S. Gottlieb, et al., Increased resting metabolic rate in patients with congestive heart failure, *Annals of Internal Medicine* 121 (1994) 860–862.
 - [23] S.B. Heymsfield, J. Smith, S. Redd, H.B. Whitworth, Nutritional support in cardiac failure, *Surgical Clinics of North America* 61 (1981) 635–652.
 - [24] M.J. Toth, S.S. Gottlieb, M.I. Goran, et al., Daily energy expenditure in freelifing heart failure patients, *American Journal of Physiology* 272 (1997) 469–475.
 - [25] R. Aquilani, C. Opasich, M. Verri, et al., Is nutritional intake adequate in chronic heart failure patients?, *Journal of the American College of Cardiology* 42 (2003) 1218–1223.
 - [26] E. Pasini, C. Opasich, O. Pastoris, R. Aquilani, Inadequate nutritional intake for daily life activity of clinically stable patients with chronic heart failure, *American Journal of Cardiology* 93 (8A) (2004) 41A–43A.
 - [27] K.K. Witte, A.L. Clark, J.G. Cleland, Chronic heart failure and micronutrients, *Journal of the American College of Cardiology* 37 (2001) 1765–1774.
 - [28] S.R. Krim, P. Campbell, C.J. Lavie, H. Ventura, Micronutrients in chronic heart failure, *Current Heart Failure Reports* 10 (2013) 46–53.
 - [29] D.M. Mancini, G. Walter, N. Reichek, et al., Contribution of skeletal muscle atrophy to exercise intolerance and altered muscle metabolism in heart failure, *Circulation* 85 (1992) 1364–1373.
 - [30] A.A. Ajayi, A.Q. Adiqun, E.O. Ojofeitimi, et al., Anthropometric evaluation of cachexia in chronic congestive heart failure: the role of tricuspid regurgitation, *International Journal of Cardiology* 71 (1999) 79–84.
 - [31] S.D. Anker, P.P. Ponikowski, A.L. Clark, et al., Cytokines and neurohormones relating to body composition alterations in the wasting syndrome of chronic heart failure, *European Heart Journal* 20 (1999) 683–693.
 - [32] S.D. Anker, M. Volterrani, C.-D. Pflaum, et al., Acquired growth hormone resistance in patients with chronic heart failure: implications for therapy with growth hormone, *Journal of the American College of Cardiology* 38 (2001) 443–452.
 - [33] M. Rauchhaus, W. Doehner, D.P. Francis, et al., Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure, *Circulation* 102 (2000) 3060–3067.
 - [34] J. Springer, G. Filippatos, Y.J. Akashi, S.D. Anker, Prognosis and therapy approaches of cardiac cachexia, *Current Opinion in Cardiology* 21 (2006) 229–233.
 - [35] T. Martins, R. Vitorino, D. Moreira-Gonçalves, et al., Recent insights on the molecular mechanisms and therapeutic approaches for cardiac cachexia, *Clinical Biochemistry* 47 (2014) 8–15.
 - [36] A. Sandek, A. Swidsinski, W. Schroedl, et al., Intestinal blood flow in patients with chronic heart failure: a link with bacterial growth, gastrointestinal symptoms, and cachexia, *Journal of the American College of Cardiology* 64 (2014) 1092–1102.
 - [37] D. King, M.L. Smith, M. Lye, Gastro-intestinal protein loss in elderly patients with cardiac cachexia, *Age and Ageing* 25 (1996) 221–223.
 - [38] D. King, M.L. Smith, T.J. Chapman, et al., Fat malabsorption in elderly patients with cardiac cachexia, *Age and Ageing* 25 (1996) 144–149.
 - [39] A. Krack, R. Sharma, H.R. Figulla, S.D. Anker, The importance of the gastrointestinal system in the pathogenesis of heart failure, *European Heart Journal* 26 (2005) 2368–2374.
 - [40] S.D. Anker, T.P. Chua, J.W. Swan, et al., Hormonal changes and catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure: the importance for cardiac cachexia, *Circulation* 96 (1997) 526–534.
 - [41] M. Rauchhaus, A.L. Clark, W. Doehner, et al., The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure, *Journal of the American College of Cardiology* 42 (2003) 1933–1940.
 - [42] L.C. Hudgins, T.S. Parker, D.M. Levine, et al., A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers, *Journal of Lipid Research* 44 (2003) 1489–1498.
 - [43] M. Rauchhaus, A.J. Coats, S.D. Anker, The endotoxin-lipoprotein hypothesis, *Lancet* 356 (2000) 930–933.
 - [44] M.J. Sullivan, J.D. Knight, M.B. Higginbotham, F.R. Cobb, Relation between central and peripheral hemodynamics during exercise in patients with chronic heart failure, *Circulation* 80 (1989) 769–781.
 - [45] M.J. Sullivan, H.J. Green, F.R. Cobb, Skeletal muscle biochemistry and histology in ambulatory patients with long-term heart failure, *Circulation* 81 (1990) 518–527.
 - [46] M. Schaufelberger, B.O. Eriksson, G. Grimby, et al., Skeletal muscle alterations in patients with chronic heart failure, *European Heart Journal* 18 (1997) 971–980.
 - [47] N. Ebner, L. Steinbeck, W. Doehner, et al., Highlights from the 7th cachexia conference: Muscle wasting pathophysiological detection and novel treatment strategies, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5 (2014) 27–34.
 - [48] M. Broqvist, H. Arnqvist, U. Dahlström, et al., Nutritional assessment and muscle energy metabolism in severe chronic congestive heart failure effects of long-term dietary supplementation, *European Heart Journal* 15 (1994) 1641–1650.
 - [49] G. Loncar, D. Omersa, N. Cvetinovic, et al., Emerging biomarkers in heart failure and cardiac cachexia, *International Journal of Molecular Sciences* 15 (2014) 23878–23896.

- [50] G. Baldanzi, N. Filigheddu, S. Cutrupi, et al., Ghrelin and des-acyl ghrelin inhibit cell death in cardiomyocytes and endothelial cells through ERK1/2 and PI 3-kinase/AKT, *Journal of Cell Biology* 159 (2002) 1029–1037.
- [51] G. Filippatos, S.D. Anker, D. Kremastinos, Pathophysiology of peripheral muscle wasting in cardiac cachexia, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 8 (2005) 249–254.
- [52] P. Attanasio, S.D. Anker, W. Doehner, S. von Haehling, Hormonal consequences and prognosis of chronic heart failure, *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 18 (2011) 224–230.
- [53] T. Szabó, N. Scherbakov, A. Sandek, et al., Plasma adiponectin in heart failure with and without cachexia: catabolic signal linking catabolism, symptomatic status, and prognosis, *Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases* 24 (2014) 50–56.
- [54] M.B. McEntegart, B. Awede, M.C. Petrie, et al., Increase in serum adiponectin concentration in patients with heart failure and cachexia: Relationship with leptin, other cytokines, and B-type natriuretic peptide, *European Heart Journal* 28 (2007) 829–835.
- [55] F. Strasser, Clinical application of ghrelin, *Current Pharmaceutical Design* 18 (2012) 4800–4812.
- [56] F. Leyva, S.D. Anker, K. Egerer, et al., Hyperleptinaemia in chronic heart failure. Relationships with insulin, *European Heart Journal* 19 (1998) 1547–1551.
- [57] M.S. Fragala, A.R. Jajtner, K.S. Beyer, et al., Biomarkers of muscle quality: N-terminal propeptide of type III procollagen and C-terminal agrin fragment responses to resistance exercise training in older adults, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5 (2014) 139–148.
- [58] T. Martins, R. Vitorino, F. Amado, et al., Biomarkers for cardiac cachexia: reality or utopia, *Clinica Chimica Acta* 436 (2014) 323–328.
- [59] S. Bhasin, E.J. He, M. Kawakubo, et al., N-terminal propeptide of type III procollagen as a biomarker of anabolic response to recombinant human GH and testosterone, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 94 (2009) 4224–4233.
- [60] A. Nedergaard, S. Sun, M.A. Karsdal, et al., Type VI collagen turnover-related peptides—novel serological biomarkers of muscle mass and anabolic response to loading in young men, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4 (2013) 267–275.
- [61] S.A. Stimpson, M.S. Leonard, L.G. Clifton, et al., Longitudinal changes in total body creatine pool size and skeletal muscle mass using the d-creatine dilution method, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4 (2013) 217–223.
- [62] D.L. Mann, J.J. McMurray, M. Packer, et al., Targeted anticytokine therapy in patients with chronic heart failure, *Circulation* 109 (2004) 1594–1602.
- [63] S.D. Anker, A.J.S. Coats, How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH, *International Journal of Cardiology* 86 (2002) 123–130.
- [64] E.S. Chung, M. Packer, K.H. Lo, et al., Randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot trial of infliximab, a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor- α in patients with moderate-to-severe heart failure, *Circulation* 107 (2003) 3133–3140.
- [65] E. Bocchi, L. Moura, G. Guimaraes, et al., Beneficial effects of high doses of growth hormone in the introduction and optimization of medical treatment in decompensated congestive heart failure, *International Journal of Cardiology* 110 (2005) 313–317.
- [66] S. Fazio, D. Sabatini, B. Capaldo, et al., A preliminary study of growth hormone in the treatment of dilated cardiomyopathy, *New England Journal of Medicine* 334 (1996) 809–814.
- [67] K.J. Osterziel, O. Stroh, J. Schuler, et al., Randomised, double-blind, placebo controlled trial of human recombinant growth hormone in patients with chronic heart failure due to dilated cardiomyopathy, *Lancet* 351 (1998) 1233–1237.
- [68] J. Temel, S. Bondarde, M. Jain, et al., Efficacy and safety results from a phase II study of anamorelin HCl, a ghrelin receptor agonist, in NSCLC patients, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4 (2013) 295–343.
- [69] C.J. Malkin, P.J. Pugh, J.N. West, et al., Testosterone therapy in men with moderate severity heart failure: a double-blind randomized placebo controlled trial, *European Heart Journal* 27 (2006) 57–64.
- [70] J.T. Dalton, K.G. Barnette, C.E. Bohl, et al., The selective androgen receptor modulator GTX-024 (enobosarm) improves lean body mass and physical function in healthy elderly men and postmenopausal women: results of a double-blind, placebo-controlled phase II trial, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2 (2011) 153–161.
- [71] R. Bauerlein, J. Pangilinan, R. Salzler, et al., Efficacy of REGN1033, a fully human anti-myostatin antagonist antibody, in rodent muscle function, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4 (2013) 295–343.
- [72] K.R. Wagner, J.L. Fleckenstein, A.A. Amato, et al., A phase I/II trial of MYO-029 in adult subjects with muscular dystrophy, *Annals of Neurology* 63 (2008) 561–571.
- [73] R. Piccirillo, A.L. Goldberg, The p97/VCP ATPase is critical in muscle atrophy and for the accelerated degradation of most muscle proteins, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 4 (2013) 295–343.
- [74] D.N. Herndon, D.W. Hart, S.E. Wolf, et al., Reversal of catabolism by betablockade after severe burns, *New England Journal of Medicine* 345 (2001) 1223–1229.
- [75] Beta-Blocker Heart Attack Trial Research Group, A randomised trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. Mortality results, *Journal of the American Medical Association* 247 (1982) 1707–1714.
- [76] K. Hryniewicz, A.S. Androne, A. Hudaihed, S. Katz, Partial reversal of cachexia by beta-adrenergic receptor blocker therapy in patients with chronic heart failure, *Journal of Cardiac Failure* 9 (2003) 464–468.
- [77] S. Palus, K. Hartmann, T. Braun, et al., Beta-blocker for the treatment of cancer cachexia: are they all equal?, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5 (2014), abstract 4–19.
- [78] V. Musolino, A. Tschirner, M. Pötsch, et al., MT-102 a new anabolic catabolic transforming agent improves heart function in a rat model of cancer cachexia, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5 (2014) abstract 3–36.
- [79] A.J. Stewart Coats, V. Srinivasan, J. Surendran, et al., The ACT-ONE trial, a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-finding study of the anabolic/catabolic transforming agent, MT-102 in subjects with cachexia related to stage III and IV non-small cell lung cancer and colorectal cancer: study design, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 2 (2011) 201–207.
- [80] S.D. Anker, J.W. Swan, M. Volterrani, et al., The influence of muscle mass, strength, fatigability and blood flow on exercise capacity in cachectic and non-cachectic patients with chronic heart failure, *European Heart Journal* 18 (1997) 259–269.
- [81] Y.-H. Song, Y. Li, J. Du, et al., Muscle-specific expression of IGF-1 blocks angiotensin-induced skeletal muscle wasting, *Journal of Clinical Investigation* 115 (2005) 451–458.
- [82] R. Gennari, J.W. Alexander, S.T. Boyce, et al., Effects of the angiotensin converting enzyme inhibitor enalapril on bacterial translocation after thermal injury and bacterial challenge, *Shock* 6 (1996) 95–100.
- [83] I. Bourdel-Marchasson, C. Blanc-Bisson, A. Doussau, et al., Nutritional advice in older patients at risk of malnutrition during treatment for chemotherapy: a two-year randomized controlled trial, *PLOS ONE* 9 (2014) e108687.
- [84] P. Rozentryt, S. von Haehling, M. Lainscak, et al., The effects of a high-caloric protein-rich oral nutritional supplement in patients with chronic heart failure and cachexia on quality of life, body composition, and inflammation markers: a randomized, double-blind pilot study, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 1 (2010) 35–42.
- [85] G.P. Arutiunov, O.I. Kostiukevich, N.V. Rylova, et al., Effect of enteral feeding on exercise tolerance and clinical picture in patients with NYHA class III–IV chronic heart failure, *Kardiologia* 43 (2003) 52–55.
- [86] M. Otaki, Surgical treatment of patients with cardiac cachexia. An analysis of factors affecting operative mortality, *Chest* 105 (1994) 1347–1351.

- [87] S. Mogami, H. Tsubouchi, S. Yanagi, et al., Rikkunshito, a Japanese Kampo medicine, ameliorates anorexia and muscle wasting via ghrelin secretion in mice with bleomycin-induced pulmonary fibrosis, *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 5 (2014) abstract 4–15.
- [88] A.J. Coats, S. Adamopoulos, T.E. Meyer, et al., Effects of physical training in chronic heart failure, *Lancet* 335 (1990) 63–66.
- [89] P.C. Schulze, S. Gielen, G. Schuler, R. Hambrecht, Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effect of exercise training, *International Journal of Cardiology* 85 (2002) 141–149.
- [90] C.M. O'Connor, D.J. Whellan, K.L. Lee, et al., Efficacy and safety of exercise training in patients with chronic heart failure. HF-ACTION randomized controlled trial, *Journal of the American Medical Association* 301 (2009) 1439–1450.
- [91] R.W. Souza, W.P. Piedade, L.C. Soares, et al., Aerobic exercise training prevents heart failure-induced skeletal muscle atrophy by anti-catabolic, but not anabolic actions, *PLOS ONE* 9 (2014) e110020.
- [92] M. Quittan, G.F. Wiesinger, B. Sturm, et al., Improvement of thigh muscles by neuromuscular electrical stimulation in patients with refractory heart failure: a single-blind, randomized, controlled trial, *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation* 80 (2001) 206–214.
- [93] M. Maddocks, W. Gao, I.J. Higginson, A. Wilcock, Neuromuscular electrical stimulation for muscle weakness in adults with advanced disease, *Cochrane Database of Systematic Reviews* 1 (January) (2013), CD009419.
- [94] C.J. de Araújo, F.S. Gonçalves, H.S. Bittencourt, et al., Effects of neuromuscular electrostimulation in patients with heart failure admitted to ward, *Journal of Cardiothoracic Surgery* 7 (2012) 124.