

Fysisk træning, en effektiv behandling af katabolismen i skeletmuskulatur ved kronisk hjerteinsufficiens

1. reservelæge Hanne Kruuse Rasmusen & professor Michael Kjær

H:S Bispebjerg Hospital, Kardiologisk Klinik Y, Klinisk Enhed for Sygdomsforebyggelse og Idrætsmedicinsk Forsknings- og Udviklingsenhed

Antallet af patienter med kronisk hjerteinsufficiens (KHI) er stadig stigende, og trods forbedrede behandlingsmuligheder er sygdommen fortsat forbundet med en høj morbiditet og mortalitet. Hjertesvigt var i 1999 den tredjehyppigste kardiale indlæggelsesdiagnose med godt 11.000 indlæggelser i Danmark og den hjertesygdom, der krævede flest samlede indlæggelsesdage med en middelliggetid på godt otte dage [1].

På baggrund af de senere års forskning er der basis for en ændret patofysiologisk opfattelse af den velkompenserede patient med KHI, der fortsat er hæmmet af funktionsdyspnø og muskeltræthed [2]. Den varierende sværhedsgrad af nedsat arbejdskapacitet hos disse patienter er ikke alene korreleret til venstre ventrikel-funktion i hvile. Derimod synes perifere forandringer specielt i skeletmuskulaturen at have stor betydning for patienternes fysiske formåen [3], og derfor kunne fysisk træning af skeletmuskulaturen potentielt bevirke en bedret arbejdskapacitet hos patienter med KHI. I de senere år er der sket et paradigmeskift i behandlingen af KHI. Frem til slutningen af 1980'erne var fysisk træning relativt eller absolut kontraindiceret ved KHI, men i nyere anbefalinger fra det europæiske kardiologiske selskab (ESC) fremhæves betydningen af fysisk træning for denne patientgruppe [4].

Patofysiologiske forandringer og nedsat arbejdskapacitet

Under normale omstændigheder er den ultimative begrænsning for maksimal fysisk kapacitet hjertets minutvolumen. Hvis man hos raske personer øger den arbejdende muskelmasse ved eksempelvis at lægge armarbejde oven i maksimalt benarbejde, medfører det kun en beskedent øgning i maksimal iltoptagelse (VO_{2-max}), hvilket tyder på, at minutvolumen og musklernes ilttilbud allerede er maksimalt med benarbejde alene. Ved tilsvarende undersøgelse af patienter med KHI medfører addition af armarbejde til benarbejde imidlertid en yderligere øgning i VO_{2-max} , hvilket tyder på, at det er perifere forhold mere end hjertet, der er begrænsende for den maksimale arbejdskapacitet ved KHI. I flere studier har man vist, at en normalisering af den perifere gennemblødning vha.

vasodilatatorer, inotropika og hjertetransplantation ikke følges af en umiddelbar, men snarere gradvis forbedring af arbejdskapacitet over uger til måneder. Disse fund indikerer, at det hos patienter med KHI i højere grad end hos raske er skeletmuskulaturens evne til at ekstrahere ilt, end det er hjertets evne til at levere ilt, som er den væsentligste årsag til den fysiske begrænsning.

Hvorvidt de perifere forandringer er en konsekvens af den nedsatte kardiale formåen og/eller deconditioneringen, der følger den nedsatte fysiske aktivitet hos denne patientgruppe, er uvist.

Ud fra muskelhypotesen ved KHI [5] (Figur 1) forklares en sammenhæng imellem forandringer i skeletmuskulaturen og ergorefleksfunktionen, samt at disse forandringer kan medvirke til såvel nedsat arbejdskapacitet som progression af sygdommen. Ergorefleksen består af afferente nervefibre, som er metabolisk følsomme (metaborefleks), type IV-nervefibre og mekanisk følsomme (mekanorefleks) type III-nervefibre. Under fysisk arbejde ses hos raske en stigning i den sympatiske aktivitet til musklerne, som menes udløst via metaborefleksen. Ved KHI synes metaborefleksen også at have betydning for ventilationen under fysisk anstrengelse [6].

Ændret regulering af respirationen

Normalt reguleres ventilationen via centrale kemoreceptorer i medulla oblongata med øgning i ventilation ved PCO_2 -stigning og via perifere kemoreceptorer (i baroreceptorerne) med øgning i ventilation ved PO_2 - og pH-fald i blodet. Ved KHI synes metaboreflekskerne, der er følsomme for kemiske ændringer i lokalmiljøet, også at have en betydning for funktionsdyspnøen [6]. Senest er det fundet, at ergoreceptorerne er følsomme for H^+ -koncentrationen ved KHI, mens receptorerne synes at være uden betydning for ventilationen hos raske.

Dyspnø er et hyppigt og begrænsende symptom ved KHI. Ved inkompenenseret hjertesvigt kan symptomet forklares ved pulmonal kongestion, der fører til en stigning i PCO_2 og et fald i PO_2 med refleksøgning af ventilationen. Som et resultat af bedre medicinske behandlingsmuligheder kan flere patienter imidlertid holdes velkompenserede, men en del af disse patienter er stadig begrænset af dyspnø ved fysisk anstrengelse. For denne gruppe patienter kunne en medvirkende årsag være en lavere tærskel for anaerob metabolisme, som aktiverer ergoreflekserne og medfører en øget ventilation via medulla oblongata.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Forandringer i skeletmuskulaturen

Ved KHI er der fundet væsentlige forandringer i skeletmuskulaturen såvel histologisk, biokemisk som funktionelt [3]. Forandringer, som kan forklares ved en kombination af inaktivitet, malnutrition, konstant eller gentagne perioder med inadækvat ilttilførsel samt vedvarende eksponering for ændrede neurohormonelle stimuli. Histologisk ses øget lipidaflejring, muskelatrofi og et fald i antal og størrelse af type I-fibre, som er relativt langsomt kontraherende, meget udholdende og lidt mindre energikrævende end type II-muskelfibre. Ændringen i fibertype ved KHI er forskellig fra den aldersbetingede ændring, hvor der overvejende ses et fald i omfanget af fibertype II. Relateret til de histologiske forandringer ses en reduktion af den oxidative kapacitet i muskulaturen og en ændret calciummetabolisme intracellulært i skeletmuskulaturen. Sammenlagt fører disse forandringer til nedsat styrke og en højere grad af anaerob metabolisme i skeletmuskulaturen og dermed en hurtigere udtrætning.

Effekten af fysisk træning ved KHI

Der er betydelig evidens for den gavnlige effekt af at træne patienter med KHI. Resultaterne af de første studier fra 1970'erne og 1980'erne viste, at træning øgede patienternes VO₂-max. Siden er der publiceret adskillige studier, som er præsenteret i et Cochrane-review [7] fra 2002, hvor 31 studier fra perioden 1966-2000 er gennemgået. Gennemgående findes der en positiv effekt af træning vurderet ved øget iltoptagelse

Væsentligste gavnlige effekter af fysisk træning ved kronisk hjerteinsufficiens (KHI).

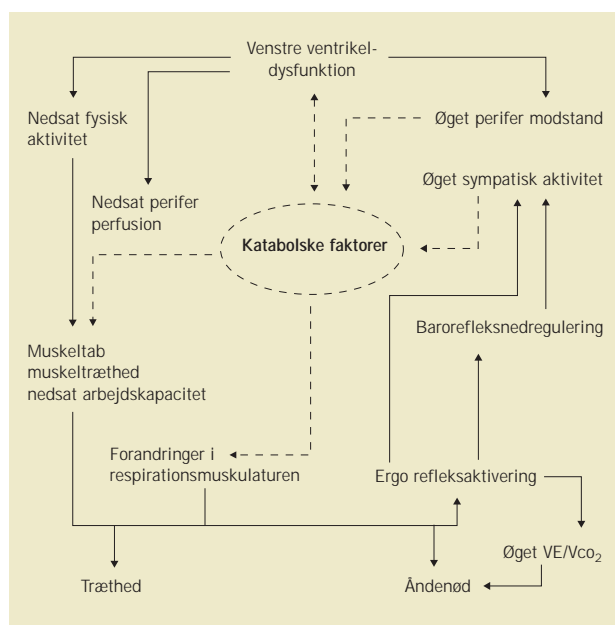
- Normalisering af skeletmuskulaturen
- Forbedret endotelfunktion
- Nedsat aktivitet i det sympatiske nervesystem
- Større arbejdskapacitet
- Reduceret morbiditet, reduceret mortalitet

(23 ud af 31 studier) og livskvalitet. I et kontrolleret, randomiseret studie udført af *Bellardinelli et al* [8] er effekten af træning på morbiditet og mortalitet undersøgt. Nioghalvfems patienter med stabil KHI, overvejende NYHA-klasse II-III blev randomiseret til hhv. trænings- og kontrolgruppen. Træningsgruppen (n=50) udførte konditionstræning med en intensitet svarende til 60% af VO₂-max, i de første otte uger tre gange ugentlig og herefter to gange ugentlig i et år. VO₂-max blev øget med 18% efter 2 mdr. og var uændret efter et år. De fandt en nedsat mortalitet i træningsgruppen (n=9) i forhold til kontrolgruppen (n=20) svarende til en relativ risiko (RR) på 0,37 (p=0,01) og ligeledes et mindre antal genindlæggelser i træningsgruppen, nemlig fem vs. 12, hvilket giver en RR på 0,29 (p=0,02). Senest har man i en metaanalyse ExTraMATCH, hvori der indgår data fra ni randomiserede studier med i alt 801 patienter vist en signifikant reduceret mortalitet (p<0,015) i træningsgruppen ved en gennemsnitsopfølgning på 705 dage. Resultaterne viser, at 17 patienter skal behandles med fysisk træning i to år for at undgå et dødsfald.

Patofysiologisk synes fysisk træning også at modvirke eller normalisere forandringerne ved KHI. I flere studier har man vist, at fysisk træning normaliserer fibertypeændringen, således at der ses en relativ stigning i fibertype I og et fald i fibertype II. Også den oxidative enzymaktivitet øges i skeletmuskulaturen. Endelig mindskes det ventilatoriske respons på fysisk anstrengelse via en normalisering af ergo-refleksfunktionen ved KHI.

Effekten af fysisk træning på den basale sympatiske aktivitet vurderet ved såvel plasmanoradrenalin-koncentration som ved mikroneurografi [9] har vist en reduceret, normaliseret sympatisk aktivitet. Da den sympatiske aktivitet vides at have prognostisk betydning for denne patientgruppe, kunne en normalisering af den sympatiske aktivitet give en forklaring på den mortalitetsreducerende effekt af fysisk træning, som *Belardinelli* og ExTraMATCH fandt.

Træningseffekten på venstre ventrikel-funktion er undersøgt ved ekkokardiografi i hvile, i de fleste studier fandt man ingen effekt. Til gengæld har *Belardinelli et al* fundet en betydelig effekt af træning på myokardiekontraktilitet under arbejde. I et studie med 46 patienter med KHI (LVEF<40%) blev 26 patienter randomiseret til cykeltræning i otte uger med en intensitet på 60% af VO₂-max. De fandt en træningsinduceret



Figur 1. Muskelhypotesen ved kronisk hjerteinsufficiens (KHI). Patienter med KHI har en nedsat kapacitet for aerob metabolisme under fysisk arbejde. Det resulterer i træthed og ergorefleksaktivering i skeletmuskulaturen, hvilket udløser et ventilatorisk respons ved arbejde og oplevelsen af åndenød. Ergorefleksaktiveringen medfører også øget sympatisk aktivitet med heraf følgende stigning i afterload og et fald i den perifere gennemblødning, hvilket yderligere forværrer forandringerne i skeletmuskulaturen.

Relative kontraindikationer

- $\geq 1,8$ kg vægtøgning over 1-3 dage
- Samtidig eller intermitterende dobutaminterapi
- Fald i systolisk blodtryk under arbejde
- NYHA-klasse IV
- Komplekse ventrikulære arrytmier i hvile eller under anstrengelse
- Stående hvilepuls >100 slag/min.
- Præeksisterende komorbiditet

Absolutte kontraindikationer

- Progressiv forværring af arbejdstolerance eller dyspnø i hvile eller under anstrengelse i de forudgående 3 dage
- Tegn til iskæmi ved lav belstning (<2 METS eller 50W)
- Ukontrolleret diabetes mellitus
- Akut systemisk sygdom eller feber
- Nylig embolisk sygdom
- Tromboflebit
- Aktiv perikardit eller myokardit
- Moderat til svær aortastenose
- Hjerteklapsufficiens, der kræver kirurgisk intervention
- Nyopstået atrieflimmer

Figur 2. Relative/absolutte kontraindikationer for fysisk træning af patienter med kronisk hjerteinsufficiens (KHI) ifølge en arbejdsgruppe under European Society of Cardiology (ESC).

forbedring i myokardiekontraktilitet vurderet ved stress-ekkokardiografi samt en øget thalliumoptagelse ved myokardiescintigrafi. En subgruppe (n=23) blev endvidere koronararteriograferet, og hos dem fandt man efter træning en korrelation mellem øget kontraktilitet og thalliumoptagelse sammenholdt med kollateraldannelse i koronarkarrene.

Fysisk træning har også en effekt på den vaskulære funktion. *Hambrecht et al* [10] undersøgte effekten på endotelfunktionen af 6 mdr.s moderat fysisk træning ved KHI og fandt efter træning en tofold stigning i blodgennemstrømningen i a. femoralis efter infusion af acetylcholin. Normaliseringen af endotelfunktionen var relateret til en signifikant øgning i arbejdskapacitet [10].

Træning: hvilke patienter, hvor og hvordan?

Hvilke KHI-patienter skal tilbydes fysisk træning? Den foreliggende litteratur om effekten af fysisk træning er primært baseret på stabile patienter med KHI i NYHA-klasse II-III med uændret medicinsk behandling i ugerne forud for træningen. Dokumentation for effekten ved sværere og ustabil KHI foreligger ikke, hvorfor man bør være varsom med at træne denne gruppe af patienter. Fra de seneste anbefalinger til træning af patienter med KHI [4] er der i **Figur 2** vist absolutte og relative kontraindikationer for fysisk træning af denne patientgruppe.

Hvordan og hvor længe skal patienterne træne?

Træningen bør individualiseres afhængig af patientens initiale træningstilstand, og varigheden af træningsprogrammet bør ligeledes individualiseres, indtil patienten kan klare 30 min træning på 40% af VO_{2-max} . Der ses stigende VO_{2-max} op til 16 ugers træning, hvorefter der indtræder et plateau, og stigende gangdistance op til 24 ugers træning. Hvordan man bedst fastholder denne gruppe af patienter i en livsstilssændring med

øget fysisk aktivitet er uvist. Men resultaterne af flere undersøgelser tyder på, at det er vigtigt, at træningsmålet er målbart for patienten, og at dette mål kontrolleres jævnligt i det primære eller sekundære sundhedssystem ved f.eks. pulsøre, logbog hvor patienterne noterer deres fysiske aktivitet, og/eller opmuntrende/rådgivende telefonopkald fra sundhedspersonale.

Tal fra 1999 [1] viser, at man på 72% af de adspurgte hospitaler (n=62) i Danmark havde et tilbud om fysisk rehabilitering af hjertepatienter. Men om patienter med KHI benytter sig af tilbuddet, hvis de får det, er uvist. Optimal fysisk træning af den enkelte patient er et endnu ikke udnyttet tilbud, der til den rette patient er uden bivirkninger, mindsker symptomerne og reducerer mortaliteten.

Korrespondance: *Hanne K. Rasmussen*, Vejlesøvej 102 B, DK-2840 Holte.
E-mail: rasmussen@dadlnet.dk

Antaget: 22. juni 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

1. Videbaek J, Mette Madsen. Hjertestatistik. København: Hjerteforeningen & SIF, 2001.
2. Clark AL, Poole-Wilson PA, Coats AJ. Exercise limitation in chronic heart failure: central role of the periphery. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1092-102.
3. Schulze PC, Gielen S, Schuler G et al. Chronic heart failure and skeletal muscle catabolism: effects of exercise training. *Int J Cardiol* 2002;85:141-9.
4. Recommendations for exercise training in chronic heart failure patients. *Eur Heart J* 2001;22:125-35.
5. Coats AJ, Clark AL, Piepoli M et al. Symptoms and quality of life in heart failure: the muscle hypothesis. *Br Heart J* 1994;72(suppl 2):S36-S39.
6. Scott AC, Francis DP, Davies LC et al. Contribution of skeletal muscle 'ergoreceptors' in the human leg to respiratory control in chronic heart failure. *J Physiol* 2000;529:863-70.
7. Lloyd-Williams F, Mair FS, Leitner M. Exercise training and heart failure: a systematic review of current evidence. *Br J Gen Pract* 2002;52:47-55.
8. Belardinelli R, Georgiou D, Cianci G et al. Randomized, controlled trial of long-term moderate exercise training in chronic heart failure: effects on functional capacity, quality of life, and clinical outcome. *Circulation* 1999;99:1173-82.
9. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:854-60.
10. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation* 1998;98:2709-15.