

# Wpływ treningu wytrzymałościowego na aktywność inhibitora plazminogenu typu 1 u pacjentów rehabilitowanych po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej

## Influence of endurance training on plasminogen activator inhibitor activity in patients after percutaneous coronary intervention during cardiac rehabilitation

Wojciech Siwiński<sup>1</sup>, Sławomira Borowicz-Bieńkowska<sup>2</sup>, Włodzimierz Pawłowski<sup>3</sup>, Regina Franaszek<sup>3</sup>, Izabela Przywarska<sup>1</sup>, Magdalena Boruckowska-Siwińska<sup>1</sup> i Piotr Dylewicz<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Rehabilitacji Kardiologicznej Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu

<sup>2</sup>Zakład Rehabilitacji Kardiologicznej Akademii Wychowania Fizycznego w Poznaniu

<sup>3</sup>Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej i Mikrobiologicznej Szpitala Wojewódzkiego w Poznaniu

### Abstract

**Background:** *An increase of plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity, has been described as a prognostic factor for risk of restenosis. Influence of short time stationary cardiac rehabilitation on PAI-1 activity changes was evaluated.*

**Material and methods:** *Study group consisted of 26 men, age  $56.7 \pm 1.5$  years (mean  $\pm$  SEM) having undergone percutaneous coronary intervention (PCI)  $5.5 \pm 0.6$  weeks before the evaluation. All patients underwent 3-week stationary rehabilitation based on ergometer endurance training, 5 days per week. Before and after rehabilitation program blood was collected for determination of PAI-1 activity.*

**Results:** *Decrease of PAI-1 activity was observed in 16 patients (61.5%) and increase in 10 (38.5%). Statistically increased exercise tolerance from  $34.5 \pm 2.7$  kJ to  $44.3 \pm 3.7$  kJ ( $p < 0.001$ ) was shown in subgroup with decrease of PAI-1 activity. Decrease of PAI-1 activity from  $3.25 \pm 0.44$  kJ to  $2.38 \pm 0.47$  kJ was observed only in group of patients without ST depression in control exercise test.*

**Conclusions:** *An increase of exercise tolerance and no changes of ST segment in exercise test after training in patients after PCI are correlating with decrease of PAI-1 activity. Changes in PAI-1 activity after endurance training together with results of exercise test may be useful in prediction of restenosis. (Folia Cardiol. 2005; 12: 499–503)*

**PAI-1 activity, percutaneous coronary intervention, cardiac rehabilitation, endurance training**

---

Adres do korespondencji: Lek. Wojciech Siwiński  
Szpital Rehabilitacyjny, Oddział Rehabilitacji Kardiologicznej  
ul. Uzdrowska 2, 60–480 Poznań  
tel. (0 61) 846 82 01, faks (0 61) 846 83 00, e-mail: w.siwinski@interia.pl  
Nadesłano: 4.03.2005 r. Przyjęto do druku: 22.04.2005 r.

## Wstęp

W patogenezie ostrych zespołów wieńcowych duże znaczenie przypisuje się aktywności endogenych czynników fibrynolitycznych i antyfibrynolitycznych. Głównym inhibitorem fibrynolizy jest inhibitor aktywatora plazminogenu typu 1 (PAI-1, *plasminogen activator inhibitor 1*) [1].

Stwierdzono znamienne wyższą częstość występowania zawału serca lub nagłego zgonu sercowego u osób z podwyższonym stężeniem i aktywnością PAI-1 [2]. Podwyższona aktywność PAI-1 utrzymuje się co najmniej 6 miesięcy po zawale serca [3, 4]. Podwyższone stężenie PAI-1 stwierdzono u osób z niestabilną chorobą wieńcową i u pacjentów z wysiłkowym niedokrwieniem [5].

Szczególnie interesujące wydaje się znaczenie wpływu aktywności PAI-1 na wczesne i odległe wyniki przeszłokoronarnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*). W 1992 r. Huber i wsp. [6] opisywali znamienne wyższy poziom aktywności PAI-1 u pacjentów, u których w ciągu 6 miesięcy wystąpiła restenoza. Podobne wnioski zawarto w pracy Fornitza i wsp. [7], którzy oznaczyli aktywność PAI-1 w krwi z zatoki wieńcowej. Prisco i wsp. [8] wzrost aktywności PAI-1 u chorych po zabiegu PCI określili jako wskaźnik restenozy.

Na podstawie dotychczas opublikowanych nielicznych prac [9–12] można stwierdzić, że trening wytrzymałościowy może poprawić wydolność układu fibrynolitycznego mierzoną zmniejszeniem aktywności PAI-1.

Badania te jednak prowadzono u osób zdrowych. Nie oceniano natomiast wpływu treningu na aktywność PAI-1 u pacjentów po zabiegach angioplastyki wieńcowej.

Celem niniejszej pracy była ocena wpływu 3-tygodniowej rehabilitacji w warunkach stacjonarnych u pacjentów po zawale serca i po elektrycznej angioplastyce.

## Material i metody

Badanie przeprowadzono u 26 pacjentów płci męskiej, w wieku  $56,7 \pm 1,5$  roku (średnia  $\pm$  SEM), w okresie  $5,5 \pm 0,6$  tygodnia po zabiegu angioplastyki wieńcowej.

Pacjentów poddano rehabilitacji stacjonarnej po uprzednim przeprowadzeniu badania klinicznego, badania echokardiograficznego i wstępnej elektrokardiograficznej próby wysiłkowej typu *symptom-limited*. Przed cyklem rehabilitacyjnym i po jego zakończeniu pobierano krew żylną w celu oznacze-

nia aktywności czynnika PAI-1. Krew pobierano o tej samej porze dnia, tj. około godz. 8.00 (7.30–8.30). Oznaczeń dokonywano metodą chromogenną, za pomocą zestawu odczynnikowego Dade-Behring/automat BCT-Dade-Behring na osoczu cytrynianowym (norma 0,3–3,5 U/ml).

Po przeprowadzeniu wstępnych badań każdego pacjenta włączono do 3-tygodniowego programu treningowego. Wszyscy chorzy otrzymali te same instrukcje dotyczące diety — zgodne z zaleceniami *European Atherosclerosis Society*[13]. W trakcie pobytu nie zmieniano farmakoterapii.

Na przeprowadzenie badań uzyskano zgodę Terenowej Komisji Etyki Badań Naukowych oraz zgodę każdego chorego.

Podstawą rehabilitacji były codzienne 40-minutowe sesje treningu interwałowego na cykloergometrze trwające przez 5 dni w tygodniu. Ponadto każdy chory codziennie uczestniczył w 30-minutowych ćwiczeniach ogólnokondycyjnych oraz w 30–60-minutowych spacerach wytyczonymi szlakami (dystans ok. 2 km). Sesje treningowe odbywały się nie wcześniej niż 2 godziny po spożyciu posiłku i były poprzedzone codziennym badaniem lekarskim. Łączna liczba sesji treningowych wynosiła 15 w ciągu całego cyklu rehabilitacji (3 tygodnie).

W sesji treningowej, po 5-minutowej rozgrzewce (jazda bez obciążenia), następowało 6 cykli, z których każdy składał się z 3 min jazdy z obciążeniem i 2 min przerwy (łącznie 20 min jazdy z obciążeniem), przy czym rozpoczynano od obciążenia 25 W, które kontynuowano przez pierwsze 2 min po rozgrzewce. Następnie obciążenie dobierano tak, aby zwiększając je stopniowo w każdym kolejnym cyklu o 10 W, uzyskać obciążenie równe szczytowemu osiągniętemu we wstępnym teście wysiłkowym. Po ostatnim obciążeniu pacjenci przez 5 min wykonywali jazdę bez obciążenia. W czasie każdej sesji treningowej kontrolowano regularnie tętno i ciśnienie tętnicze. W pierwszym tygodniu rehabilitacji u chorych, u których obserwowano obniżenie szczytowej częstości tętna w czasie treningu o co najmniej 15%, zwiększono maksymalne obciążenie treningowe o 25 W.

Po 3 tygodniach treningu (15 sesji treningowych) przeprowadzono końcowe badanie wysiłkowe, a także oznaczano we krwi aktywność PAI-1. W przeddzień wypisu ze szpitala przeprowadzono końcowy test wysiłkowy typu *symptom-limited* (podobnie jak test wstępny) w celu oceny wpływu treningu na następujące parametry: wielkość tolerowanego obciążenia, całkowitą pracę wykonaną w czasie badania oraz czas trwania próby wysiłkowej, występowanie zmian odcinka ST.

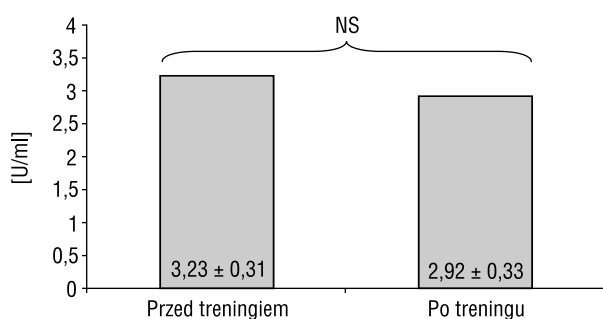
## Analiza statystyczna

Wyniki przedstawiono za pomocą średniej arytmetycznej i standardowego błędu średniej (SEM, *standard error of measurement*). W celu porównania danych w obrębie tej samej grupy przed treningiem i po jego zakończeniu użyto testu statystycznego Wilcoxon'a, a w celu porównania danych pomiędzy grupami — testu Manna-Whitney'a. Za wartość znamioną statystycznie uznano  $p < 0,05$ .

## Wyniki

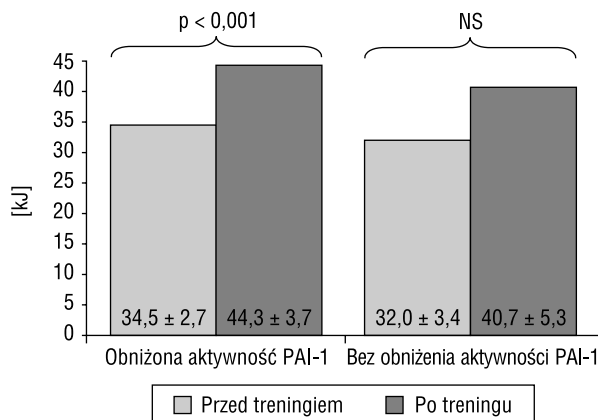
Zmianę aktywności PAI-1 w całej grupie przed treningiem i po jego zakończeniu przedstawiono na rycinie 1. Średnia aktywność PAI-1 w całej grupie uległa nieznamionemu statystycznie obniżeniu z  $3,23 \pm 0,31$  U/ml do  $2,92 \pm 0,33$  U/ml. Obniżenie aktywności PAI-1 obserwowano u 16 pacjentów (61,5%), a wzrost u 10 osób (38,8%). Porównanie efektywności treningu u chorych, u których odnotowano poprawę aktywności PAI-1 i bez poprawy po treningu, przedstawiono na rycinie 2. Istotny wzrost tolerancji wysiłku (z  $34,5 \pm 2,7$  kJ do  $44,3 \pm 3,7$  kJ;  $p < 0,001$ ) stwierdzono jedynie w podgrupie, w której jednocześnie wystąpiło obniżenie aktywności PAI-1. W grupie pacjentów, u których nie osiągnięto spadku aktywności PAI-1, wzrost tolerancji wysiłku nie był znamiony statystycznie (z  $32,0 \pm 3,4$  kJ do  $40,7 \pm 5,3$  kJ).

Na rycinie 3 przedstawiono zmiany aktywności PAI-1 po treningu w grupach z wysiłkowym obniżeniem i bez wysiłkowego obniżenia odcinka ST. Istotne obniżenie aktywności PAI-1 z  $3,25 \pm 0,42$  U/ml do  $2,38 \pm 0,47$  U/ml obserwowano tylko w grupie pacjentów, u których w końcowym badaniu wysiłkowym nie stwierdzono obniżenia odcinka ST.



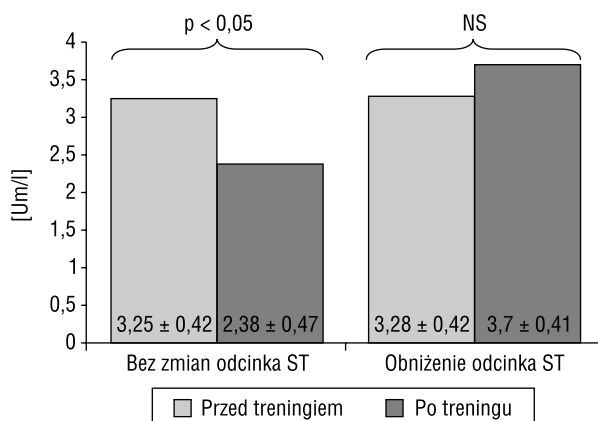
**Rycina 1.** Aktywność PAI-1 w całej grupie przed treningiem i po jego zakończeniu (średnia ± SEM)

**Figure 1.** PAI-1 activity in whole group before and after training (mean ± SEM)



**Rycina 2.** Porównanie efektywności treningu u pacjentów z obniżeniem i bez obniżenia aktywności PAI-1 (średnia ± SEM)

**Figure 2.** Comparison of training effectiveness in patients with reduction and without reduction of PAI-1 activity after training (mean ± SEM)



**Rycina 3.** Zmiany aktywności PAI-1 po treningu w grupach z wysiłkowym obniżeniem i bez wysiłkowego obniżenia odcinka ST (średnia ± SEM)

**Figure 3.** Changes in PAI-1 activity after training in group with exercise induced ST segment depression and without ST segment depression (mean ± SEM)

## Dyskusja

Osiągnięto niewielką redukcję aktywności PAI-1 w całej badanej grupie chorych uczestniczących w rehabilitacji po zabiegu PCI, co jest zgodne z opisywaną uprzednio poprawą wydolności układu fibrynolitycznego uzyskiwaną pod wpływem treningu fizycznego u osób zdrowych [9–12]. Wskazuje to, że poprawa taka może ujawniać się już po krótkotrwałym treningu. Ponadto stwierdzono, że korzystny wpływ treningu wytrzymałościowego na obniżenie

nie aktywności PAI-1 wiąże się ze znamiennej statystycznie poprawą tolerancji wysiłku. Natomiast korelacja zmian aktywności PAI-1 pod wpływem treningu ze zmianami odcinka ST w zapisie EKG wysiłkowego jest zbieżna z obserwacjami Sakaty i wsp. [5], według których podwyższone wartości PAI-1 towarzyszą zmianom niedokrwienym w badaniu wysiłkowym. Zaobserwowany w niniejszej pracy znamieny statystycznie spadek aktywności PAI-1 w grupie pacjentów bez zmian odcinka ST w zapisie EKG wysiłkowego i odwrotnie — wzrost aktywności w grupie ze zmianami niedokrwienymi stwierdzonymi w badaniu EKG wysiłkowym, przy porównywalnych poziomach aktywności PAI-1 przed treningiem — może stanowić dodatkowe potwierdzenie wartości prognostycznej aktywności PAI-1 jako wskaźnika przetrwałego niedokrwienia po leczeniu interwencyjnym. Wszystkie dotychczasowe badania oparto na obserwacjach „statycznych”, tzn. na zmienności aktywności PAI-1 w czasie upływającym od interwencji wieńcowej.

W niniejszym badaniu wykazano istotne zmiany w trakcie obserwacji dynamicznej, czyli u chorych poddanych treningowi. Uzyskane wyniki pośrednio sugerują, że ocena zmienności aktywności PAI-1 pod wpływem stosowanego treningu fizycznego może ułatwiać identyfikację chorych, u których ryzyko restenozy jest szczególnie zwiększone. Faktyczne wyjaśnienie roli zmian aktywności PAI-1 pod wpływem treningu rehabilitacyjnego u pacjentów po PCI wymaga jednak dalszych badań.

## Wnioski

1. Poprawa tolerancji wysiłku i brak zmian odcinka ST w próbie wysiłkowej po zakończeniu treningu rehabilitacyjnego u chorych po zabiegu PCI wiążą się z obniżeniem aktywności PAI-1.
2. Ocena zmiany aktywności PAI-1 po treningu rehabilitacyjnym u pacjentów po zabiegu PCI skojarzona z analizą wyniku badania wysiłkowego może być pomocna w ocenie ryzyka wystąpienia restenozy.

## Streszczenie

**Wstęp:** *W związku z faktem, że poziom aktywności inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-1) może być czynnikiem prognostycznym ryzyka restenozy u pacjentów po zabiegu przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI), oceniono, na ile aktywność PAI-1 zmienia się pod wpływem 3-tygodniowego treningu rehabilitacyjnego.*

**Material i metody:** *Badanie przeprowadzono u 26 pacjentów płci męskiej, w wieku  $56,7 \pm 1,5$  roku (średnia  $\pm$  SEM) w okresie  $5,5 \pm 0,6$  tygodnia po zabiegu PCI. Chorych poddano 3-tygodniowej rehabilitacji, której podstawą był trening wytrzymałościowy na cykloergometrze (ćwiczenia wykonywano codziennie, przez 5 dni w tygodniu). Przed cyklem rehabilitacyjnym i po jego zakończeniu pobierano krew w celu oznaczenia aktywności PAI-1.*

**Wyniki:** *Obniżenie aktywności PAI-1 wystąpiło u 16 osób (61,5%), a wzrost zanotowano u 10 (38,5%). Znamieny statystycznie wzrost tolerancji wysiłku z  $34,5 \pm 2,7$  kJ do  $44,3 \pm 3,7$  kJ ( $p < 0,001$ ) stwierdzono jedynie w podgrupie, w której jednocześnie wystąpiło obniżenie aktywności PAI-1. Istotne obniżenie aktywności PAI-1 z  $3,25 \pm 0,44$  kJ do  $2,38 \pm 0,47$  kJ zaobserwowano tylko w grupie pacjentów, u których w końcowym badaniu wysiłkowym nie stwierdzono obniżenia odcinka ST.*

**Wnioski:** *Poprawa tolerancji wysiłku i brak zmian odcinka ST podczas próby wysiłkowej po zakończeniu treningu rehabilitacyjnego u chorych po PCI wiążą się z obniżeniem aktywności PAI-1. Ocena zmian aktywności PAI-1 po treningu rehabilitacyjnym skojarzona z analizą wyniku badania wysiłkowego może być pomocna w ocenie ryzyka restenozy. (Folia Cardiol. 2005; 12: 499–503)*

**aktywność PAI-1, przezskórna interwencja wieńcowa, rehabilitacja kardiologiczna, trening wytrzymałościowy**

## Piśmiennictwo

1. Kohler H.P., Grant P.J. Plasminogen-activator inhibitor type 1 and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 2000; 342: 1792–1801.
2. Juhan-Vague I., Pyke S., Alessi M.C. i wsp. Fibrinolytic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *Circulation* 1996; 94: 2057–2063.
3. Chandler W.L., Stratton J.R. Laboratory evaluation of fibrinolysis in patients with a history of myocardial infarction. *Am. J. Clin. Pathol.* 1994; 102: 248–252.
4. Grzywacz A., Elikowski W., Psuja P., Zozulińska M., Zawilska K. Impairment of plasma fibrinolysis in young survivors of myocardial infarction with silent ischemia. *Blood Coagul. Fibrinol.* 1998; 9: 245–249.
5. Sakata K. i wsp. Clinical significance of plasminogen activator inhibitor activity in patients with exercise-induced ischemia. *Am. Heart J.* 1990; 120: 831–838.
6. Huber K. i wsp. A decrease in plasminogen activator inhibitor-1 activity after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty is associated with a significantly reduced risk for coronary restenosis. *Thromb. Haemostas.* 1992; 67: 209–213.
7. Fornitz G.G. i wsp. Impaired fibrinolysis determines the outcome of percutaneous transluminal coronary angioplasty (PTCA). *Eur. J. Clin. Invest.* 2001; 31: 586–592.
8. Prisco D. i wsp. Postprocedural PAI-1 activity is a risk marker of subsequent clinical restenosis in patients both with and without stent implantation after elective balloon PTCA. *Thromb. Res.* 2001; 104: 181–186.
9. Stratton J.R. i wsp. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692–1697.
10. Gris J.C. i wsp. Impact of smoking, physical training and weight reduction on FVII, PAI-1 and hemostatic markers in sedentary men. *Thromb. Haemost.* 1990; 64: 516–520.
11. De Geus E.J., Kluft C., de Bart A.C., van Doornen L.J. Effects of exercise training on plasminogen activator inhibitor activity. *Med. Sci. Sports Exerc.* 1992; 24: 1210–1219.
12. Lindahl B., Nilsson T.K., Jansson J.H., Asplund K., Hallmans G. Improved fibrinolysis by intense lifestyle intervention. A randomized trial in subjects with impaired glucose tolerance. *J. Intern. Med.* 1999; 246: 105–112.
13. Prevention of coronary heart disease: scientific background and new clinical guidelines Recommendation of the European Atherosclerosis Society prepared by the International Task Force for Prevention of Coronary Heart Disease. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 1992; 2: 113–156.