

Troponina po próbie wysiłkowej: stymulacja, prowokacja, a może jeszcze coś innego?

dr hab. n. med. Małgorzata Kurpesa

II Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź



Wprowadzenie troponin sercowych (TnT i TnI) — swoistych markerów umożliwiających wczesne wykrycie martwicy mięśnia sercowego — niewątpliwie zmieniło oblicze kardiologii klinicznej. W diagnostyce zawału serca troponiny stanowią obecnie tzw. „złoty standard”, a ich pozycję ugruntował opublikowany w 2007 roku dokument

nazywany „Uniwersalną Definicją Zawału” [1]. Napisano w nim, że nawet w przypadku patologicznych wyników innych badań (w tym obrazowych) nie można rozpoznać zawału serca, jeśli stężenie biomarkerów martwicy miokardium nie jest podwyższone. Warto jednak pamiętać, że pojawienie się troponin sercowych w surowicy wskazuje wprawdzie na uszkodzenie kardiomiocytów, jednak nie wyjaśnia jego przyczyny, którą może być niedokrwienie, ale wcale nie musi. Dlatego w przypadku wzrostu stężenia troponin należy zawsze brać pod uwagę możliwość innych stanów klinicznych niż zawał serca (niewydolność serca, niewydolność nerek, zatorowość płucna, przełom nadciśnieniowy, a nawet ostre patologie OUN). Taka diagnostyka różnicowa jest całkowicie zrozumiała w stanach ostrych. Znacznie więcej kłopotów przysparza jednak „podwyższona troponina” u pacjentów w stanie dobrym, klinicznie stabilnych i nierzadko całkowicie bez objawów.

Próba wysiłkowa należy do najczęściej stosowanych w kardiologii testów diagnostycznych i jest uważana za badanie bezpieczne. Regularny wysiłek fizyczny zaleca się pacjentom z chorobami układu krążenia w celu redukcji ryzyka sercowo-naczyniowego. Jednak ostatnio zaczęły się pojawiać prace donoszące o wzroście stężenia troponin sercowych zarówno po próbie wysiłkowej, jak i po treningach fizycznych. Istotne podwyższenie stężenia tych markerów występuje u około 25–30% maratończyków po zakończeniu biegu, lecz nie ma to żadnych konsekwencji dla ich zdrowia [2, 3]. W badaniu rezonansem magnetycznym nie wykazano też obecności cech uszkodzenia mięśnia sercowego [4]. Jeśli jednak wzrost troponin wystąpi nie u młodych, zdrowych sportowców, ale u pacjentów z istotnymi schorzeniami kardiologicznymi, to nawet gdy będzie on nieznaczny, zawsze budzi niepokój lekarzy. Kilka miesięcy temu ukazała się praca auto-

rów kanadyjskich, którzy wykonywali próbę wysiłkową u pacjentów z potwierdzoną chorobą wieńcową, kontynuując badanie po przekroczeniu progu niedokrwienia, mimo pojawienia się w zapisie EKG obniżenia odcinka ST. W seryjnie powtarzanych po zakończeniu testu oznaczeniach nie stwierdzono wzrostu stężenia CK-MB ani TnT [5]. Jednak inni badacze w podobnych populacjach u pewnego odsetka pacjentów zaobserwowali wzrost troponin sercowych po próbach obciążeniowych: elektrokardiograficznej wysiłkowej lub echokardiograficznej dobutaminowej [6, 7].

Jakie jest patofizjologiczne podłoże tego zjawiska, dla czego dotyczy tylko niektórych pacjentów i w jakim stopniu obciąża ich rokowanie? Publikowana w niniejszym numerze *Kardiologii Polskiej* interesująca praca Kokowicza i wsp. [8] rzuca nieco więcej światła na powyższe problemy. Powysiłkowy wzrost stężenia TnI autorzy obserwowali u 9% spośród badanych 118 pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Nie wykazali jego związku z nasileniem wywołanego wysiłkiem niedokrwienia, mierzonego m.in. głębokością obniżenia odcinka ST. Należy jednak pamiętać, że w kaskadzie zjawisk związanych z niedokrwieniem miokardium zmiany elektrokardiograficzne pojawiają się na końcu i na przykład zaburzenia kurczliwości stwierdzone w echokardiografii mogą wyprzedzać ich występowanie. Pozostaje kwestią nierozstrzygniętą, czy uwolnienie Tn po próbie wysiłkowej oznacza martwicę miokardium (a więc jego nieodwracalne uszkodzenie), czy też jest wyrazem jedynie przemijających (czyli odwracalnych) zmian właściwości błony kardiomiocyta. Nie ustalono nawet dotychczas, czy powysiłkowe uwalnianie troponiny jest zjawiskiem fizjologicznym, czy też patologią. Za tym pierwszym mogą przemawiać obserwacje poczynione przez Middleton i wsp. [9], którzy przy użyciu ultraczułej metody III generacji do oznaczania TnT wykazali jej wzrost po zakończeniu maratonu u 100% jego uczestników — zdrowych, młodych, wytrenowanych mężczyzn. Wydaje się, że wprowadzenie wysoce dokładnych immunologicznych testów umożliwiających wykrywanie pojedynczych molekuł troponiny może zmienić poglądy dotyczące jej kinetyki. Przy zastosowaniu dotychczas dostępnych testów troponiny nie wykrywano w surowicy, jeśli nie doszło do martwicy kardiomiocyta. Natomiast na podstawie nowoczesnych metod laboratoryjnych ustalono, że w populacji zdrowych osób utrzymuje

się stałe niewielkie stężenie troponiny (< 7 ng/l) [10]. Być może mamy więc do czynienia z ciągłym obiegiem metabolicznym tej substancji i wzrost zapotrzebowania energetycznego mięśnia sercowego wywołany wysiłkiem jedynie ten obieg wzmacnia. Czy zastosowanie w komentowanej pracy oznaczenia Tn wysokiej czułości pozwoliłoby stwierdzić jej powysiłkowe podwyższenie u większości (jeśli nie u wszystkich) badanych? Jeżeli nawet tak, to stopień tego wzrostu byłby zapewne zróżnicowany — największy u 9% chorych, u których wykryto go konwencjonalną metodą. Ważnym aspektem pracy Kokowicza i wsp. [8] była próba określenia czynników, które w sposób niezależny zwiększają ryzyko powysyłkowego wzrostu Tn w stabilnej chorobie wieńcowej. Wyodrębniono trzy takie parametry: frakcję wyrzutową $< 50\%$, maksymalne ciśnienie skurczowe > 160 mm Hg oraz tryb życia charakteryzujący się małą aktywnością fizyczną. Ponieważ wszystkie one są uznanymi niekorzystnymi czynnikami prognostycznymi w chorobach układu sercowo-naczyniowego, logiczna wydaje się hipoteza, że związany z nimi powysyłkowy wzrost Tn również obciąża rokowanie. Jednak krzywe przeżycia wolnego od zdarzenia nie różnicowały pacjentów, u których nastąpiło uwolnienie Tn, od tych, u których stężenie markera nie zmieniło się po teście wysiłkowym. Obserwacja ta uspokaja i skłania do interpretacji obserwowanego zjawiska w kategoriach fizjologii. Niemniej warto zachować czujność. W grupie z powysyłkowym uwolnieniem Tn punkt końcowy wystąpił u 27%, a w grupie bez tego zjawiska — jedynie u 17% osób. Różnica nie osiągnęła istotności statystycznej, ale pamiętajmy o małej liczebności badanej populacji (co autorzy sami wskazują jako ograniczenie pracy). Zwiększenie grupy mogłoby zmienić wyniki analizy statystycznej. W prawie 1000-osobowej populacji ze stabilną chorobą wieńcową Hsieh i wsp. [11] wykazali związek podwyższonej Tn z niekorzystnym rokowaniem, choć wartość prognostyczna nie była wyższa niż innych czynników (NT-proBNP, nieprawidłowe wyniki echokardiograficzne).

Kluczem do rozwiązania zagadki znaczenia klinicznego powysyłkowego wzrostu troponiny pozostaje niewątpliwie wyjaśnienie jego mechanizmu. Na obecnym etapie wiedzy jest to jednak trudne, choćby z powodu niewielkiej liczby prac dotyczących tego zjawiska. Może przemijające zmiany właściwości kardiomiocyta prowadzące do epizodów wzrostu stężenia Tn po wysiłku są wyrazem hartowania mięśnia sercowego? Dlatego u osób aktywnych fizycznie jest on zaadoptowany do wysiłku i obciążenia stosowane podczas konwencjonalnego testu wysiłkowego nie powodują już uwalniania troponiny w ilości wykrywalnej za pomocą klasycznych oznaczeń. A może, jak sugerują autorzy, jest to czuły marker niewydolności serca, która w spoczynku u osób z nieco

obniżoną frakcją wyrzutową ma postać bezobjawowej dysfunkcji lewej komory? Za taką hipotezą przemawiają wyniki, które niedawno opublikowali Sundström i wsp. [12]. Wykazali oni, że u starszych (ale zdrowych) osób wzrost stężenia TnI o każdy $0,01$ $\mu\text{g/l}$ zwiększa ryzyko wystąpienia niewydolności serca o 1,26. Jednak badana populacja liczyła 1089 osób, które poddano ponad 11-letniej obserwacji.

Zjawisko powysyłkowego uwalniania troponiny jest niewątpliwie interesującym fenomenem, na który w praktyce klinicznej powinniśmy zwrócić baczniejszą uwagę, choć najprawdopodobniej dotyczy niewielkiego odsetka pacjentów. Ustalenie jego mechanizmu, a przede wszystkim — znaczenia klinicznego, wymaga jednak przeprowadzenia badań w większych grupach, wydłużenia czasu obserwacji i, być może, zastosowania wysokoczulych metod oznaczania stężenia troponin sercowych w surowicy.

Piśmiennictwo

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2007; 28: 2525–2438.
2. Saenz AJ, Lee-Lewandrowski E, Wood MJ et al. Measurement of a plasma stroke biomarker panel and cardiac troponin T in marathon runners before and after the 2005 Boston marathon. *Am J Clin Pathol*, 2006; 126: 185–189.
3. Herrmann M, Scharhag J, Miclea M et al. Post-race kinetics of cardiac troponin T and I and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in marathon runners. *Clin Chem*, 2003; 49: 831–834.
4. Scharhag J, Urhausen A, Schneider G et al. Reproducibility and clinical significance of exercise-induced increase in cardiac troponins and N-terminal pro brain natriuretic peptide in endurance athletes. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2006; 13: 388–397.
5. Juneau M, Roy N, Nigam A et al. Exercise above the ischemic threshold and serum markers of myocardial injury. *Can J Cardiol*, 2009; 25: 338–340.
6. Eryol NK, Basar E, Ozdogru I et al. Should troponin T be assessed during exercise stress testing in patients with stable angina pectoris? *Anadolu Kardiyol Derg*, 2002; 2: 132–137.
7. Pastor G, San Roman JA, Gonzales-Sagrado M et al. Dobutamine stress echocardiography and Troponin T as a marker of myocardial injury. *Rev Esp Cardiol*, 2002; 55: 468–473.
8. Kokowicz P, Stec S, Flasińska K, Budaj A. Troponin release following exercise test in patients with stable angina pectoris — risk factors and prognostic significance. *Kardiol Pol*, 2010; 68: 414–419.
9. Middleton N, George K, Whyte G et al. Cardiac Troponin T release is stimulated by endurance exercise in healthy humans. *J Am Coll Cardiol*, 2008; 52: 1813–1814.
10. Wu AH, Fukushima N, Piskas R et al. Development and preliminary clinical validation of a high sensitivity assay for cardiac troponin using a capillary flow (single molecule) fluorescence detector. *Clin Chem*, 2006; 52: 2157–2159.
11. Hsieh BP, Rogers AM, Na B et al. Prevalence and prognostic significance of incidental cardiac troponin T elevation in ambulatory patients with stable coronary artery disease: data from The Heart and Soul Study. *Am Heart J*, 2009; 158: 673–679.
12. Sundström J, Ingelsson E, Berglund L et al. Cardiac troponin I and risk of heart failure: a community — based cohort study. *Eur Heart J*, 2009; 30: 773–781.