

Trening etter perkutan koronar intervensjon – en undervurdert behandlingsmulighet?

Sammendrag

Bakgrunn. Regelmessig trening etter gjennomgått hjerteinfarkt reduserer morbiditet og mortalitet. Imidlertid er trening etter perkutan koronar intervensjon (PCI) fremdeles ikke en selv-sagt del av videre behandling. Artikkel-len gir en oversikt over dokumentasjon for trening ved koronar hjertesykdom og belyser effekter av trening på patofysiologiske mekanismer av betydning for sykdomsprogresjon og restenose-tering etter PCI med stentimplantasjon.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på litteraturgjennomgang etter søk i PubMed og Cochrane-databasen.

Resultater og fortolkning. Selv om den gunstige effekten av regelmessig fysisk trening på sykkelighet og dødelighet ved koronarsykdom uten gjennomgått hjerteinfarkt ikke er tilstrekkelig dokumentert, tyder vitenskapelige data på at trening for denne pasientgruppen gir en betennelsesdempende effekt i karveg-gen. Regelmessig trening øker biotil-gjengeligheten av nitrogenoksid (NO) og er en ikke-farmakologisk mulighet til å forbedre endotelcellenes funksjon hos disse pasientene. Det er behov for prospektive, randomiserte og kontrollerte undersøkelser for å vurdere om trening ved koronarsykdom etter PCI-behandling gir klinisk gevinst.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Peter Scott Munk

smpe@sus.no

Alf Inge Larsen

Hjerteavdelingen

Stavanger universitetsjukehus

4068 Stavanger

og

Institutt for indremedisin

Universitetet i Bergen

Regelmessig fysisk aktivitet er forbundet med redusert forekomst av kardiovaskulær sykdom (1) og reduserer både kardiovaskulær mortalitet og totalmortalitet etter gjennomgått hjerteinfarkt (2). Imidlertid er ikke mekanismene bak disse effektene fullt avklart.

Perkutan koronar intervensjon (PCI) med implantasjon av stent er i dag førstelinje-behandling ved symptomatisk koronarsykdom, spesielt ved proksimale stenoser i de store koronararteriene. Gevinsten av PCI eller angioplastikk svekkes av en relativt høy forekomst av restenose og sykdomsprogresjon, som fører til residiv-angina og behov for ny revaskularisering (3). Introduksjonen av stenter som frigir cytotoxiske substanser lokalt, har langt på vei løst problemet med restenose etter PCI (4). Imidlertid viser det seg nå at bruken av disse stentene kan være assosiert med fare for sen dannelse av blodpropp i stenten med påfølgende plutselig død (5).

Inflammasjon spiller en avgjørende patofysiologisk rolle i utviklingen av arteriosklerotisk kardiovaskulær sykdom (6) og for klinisk residiv av angina etter PCI. Bioaktive substanser som proinflammatoriske cytokiner er involvert i alle faser av sykdomsprosessen, fra endotel-dysfunksjon til plakkrup-tur. Vi presenterer her en oversikt over grunnlaget for trening ved koronar hjertesykdom og potensielle mekanismer bak denne effekten basert på en gjennomgang av literaturen.

Materiale og metode

Artikkelen baserer seg på et søk i PubMed og Cochrane-databasen etter randomiserte og kontrollerte studier fra 1980 til juni 2006. Når det gjelder trening, inflammasjon og endotelfunksjon, har vi også inkludert observasjonsstudier siden randomiserte studier mangler. Vi har brukt nøkkelordene «coronary artery disease», «exercise training», «physical activity» og «rehabilitation» kombinert med «CRP», «inflammatory markers», «cytokines», «Interleukin-6», «Interleukin 10», «CRP», «inflammation», «en-

dothelial dysfunction» og «PCI». Studier av pasientgrupper med hjertesvikt ble ikke inkludert.

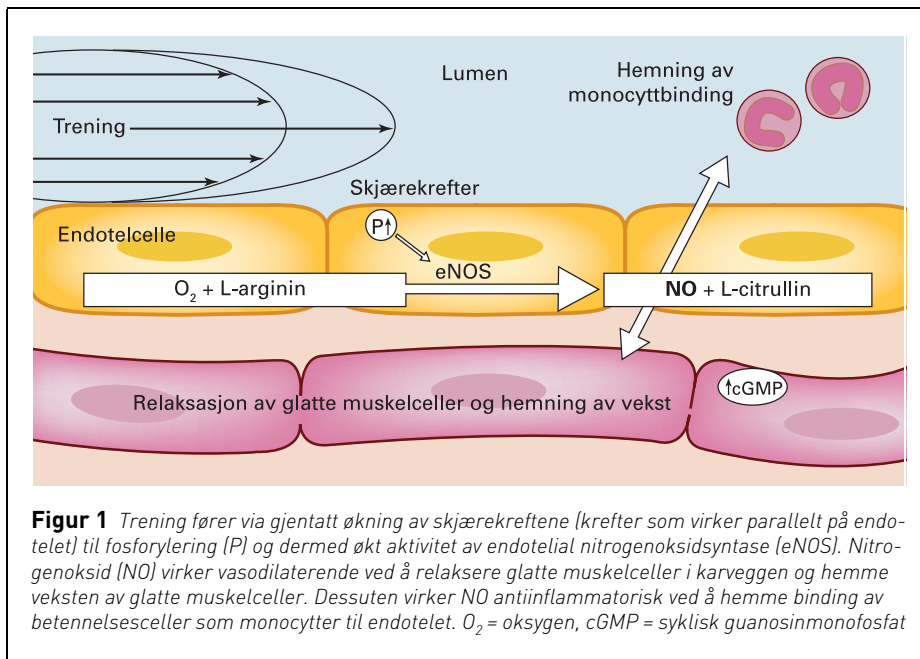
Dokumentasjon for trening ved koronar hjertesykdom

En metaanalyse som kombinerer resultatene av 51 undersøkelser med 8 440 pasienter, indikerer at rehabilitering ved etablert koronarsykdom reduserer totalmortaliteten med 27% (oddsforhold 0,73, 95% konfidensintervall 0,54–0,98) (2). Kun randomiserte og kontrollerte studier med minst seks måneders oppfølgingstid ble inkludert i analysen. 33 av studiene ble utført før 1990, dvs. før PCI eller behandling med for eksempel statiner ble introdusert. Studiene er av varierende vitenskapelig kvalitet. Bare i fire av dem ble resultatene analysert blindet, og i en tredel mistet forskerne kontakt med flere enn 20% av deltakerne i løpet av oppfølgingsperioden. Pasientmateriale besto hovedsakelig av postinfarktpasienter (45 studier). De øvrige studiene inkluderte pasienter etter aortokoronar bypasskirurgi (tre studier), ved angiografisk dokumentert koronarsykdom (to studier) og etter PCI (en studie). Kvinner var betydelig underrepresentert. Kun 21 av 51 studier inkluderte kvinner, som utgjør mindre enn 10% av totalantallet pasienter i metaanalysen.

Dokumentasjonen er altså sparsom når det gjelder pasienter med koronarsykdom uten gjennomgått myokardinfarkt, siden bare tre av undersøkelsene hadde inkludert slike pasienter (n = 448). Den største omfattet 300 menn og kvinner som ble randomisert enten til en omfattende livsstilsintervensjon med trening, diett og røykeavvenningskurs eller til en kontrollgruppe uten noen form for intervensjon. Etter fire års oppføl-

Hovedbudskap

- Effekten av trening på morbiditet eller mortalitet ved koronarsykdom uten hjerteinfarkt er ikke dokumentert
- Regelmessig fysisk trening kan redusere nivået av inflammatoriske biomarkører og mediatorer
- Regelmessig fysisk trening forbedrer endotelets funksjon
- Trening som del av behandlingen hos koronarpasienter uten infarkt som er blitt behandlet med PCI brukes lite, og effekten kan være undervurdert



ging fant man en 47% redusert innsnevringssrate av angiografisk undersøkte koronarsegmenter samt færre innleggelser for kardiovaskulære hendelser i intervensjonsgruppen (7).

Schuler og medarbeidere sammenliknet trening med PCI-behandling med hensyn til kliniske endepunkter hos selekterte pasienter med stabil koronarsykdom. Et 12 måneders treningsprogram resulterte i færre kardiovaskulære hendelser, bedret arbeidskapasitet og reduserte kostnader sammenliknet med PCI (8). Biomarkører eller endotelcellefunksjon ble ikke vurdert i denne studien.

Kan trening forhindre restenose?

Det foreligger kun én randomisert, kontrollert studie av effekten av organisert trening etter PCI med henblikk på restenosing og sykdomsprogrediering. I ETICA-studien fra Italia ble 118 koronarpasienter etter vellykket PCI-behandling randomisert til regelmessig fysisk trening i seks måneder eller til en kontrollgruppe. Man fant ingen signifikant reduksjon av restenoseraten (definert som > 50% stenose i det stentede partiet) ved kontrollangiografi, men innveksten av bindevev i det behandlede karområdet var signifikant mindre i treningsgruppen (9).

Demper trening inflammasjonsprosessen?

To observasjonsstudier har vist antiinflammatorisk effekt av trening. Goldhammer og medarbeidere viste i en kohortstudie med 28 koronarpasienter at et 12 ukers treningsprogram resulterte i en signifikant reduksjon av proinflammatoriske cytokiner samt en økning i plasmakonsentrasjonen av interleukin-10, som virker antiinflammatorisk (10).

I en studie på effekten av 12 ukers fysisk

trening hos 32 pasienter med enten koronarsykdom eller koronare risikofaktorer, kunne forfatterne vise at konsentrasjonen av de inflammatoriske cytokinene interleukin-8, MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) og MMP-9 (matrix metalloproteinase-9) ble signifikant redusert. Det var ikke forskjell i plasmakonsentrasjonen av CRP eller interleukin-6 (11). Flere små observasjons- og oppfølgingsstudier viser at regelmessig trening fører til en reduksjon av plasmakonsentrasjonen av CRP og andre inflammatoriske markører hos friske individer og hos pasienter med koronarsykdom (12, 13).

Forbedrer trening endotelfunksjonen?

I en liten, randomisert og kontrollert studie med 19 pasienter med koronar endoteldysfunksjon førte fire ukers trening til en signifikant forbedret endotelavhengig vasodilatasjon av koronarkar i treningsgruppen sammenliknet med kontrollgruppen (14). De samme forfatterne kunne vise at regelmessig fysisk aktivitet i fire uker forbedrer endotelfunksjonen hos pasienter med stabil koronarsykdom ved å øke fosforyleringsgraden og dermed aktivere endotelial nitrogenoksidsyntase (15).

Tre små og ikke-randomiserte undersøkelser av pasienter med angiografisk dokumentert koronarsykdom viste at hjerterehabilitering over henholdsvis ti og 12 uker forbedret endotelfunksjonen ved testing av vasodilatasjon av større arterier i over- eller underkremittene (16–18).

I en observasjonsstudie av 20 koronarpasienter viste Steiner og medarbeidere at 12 ukers løptrening førte til et signifikant økt antall av sirkulerende endoteliale «progenitor»-celler. Dette var ledsaget av en signifikant forbedret endotelfunksjon og NO-syntese (19).

Forsøk med cellekulturer og dyreforsøk tyder på at treningsindusert repetitiv økning i skjærekrefter på endotelcellene fører til økt opptak av endotelialt L-arginin (utgangspunktet for NO), økt aktivitet av NO-syntase og oppregulert produksjon av ekstracellulær NO superoksid dismutase, som hemmer nedbrytningen av NO. NO virker dessuten antiinflammatorisk ved å hemme binding av monocytter til endotelcellenes overflate (20) (fig 1).

Diskusjon

Behandlingen av pasienter med koronarsykdom har vært gjenstand for omfattende forandringer de siste årene. Både nye medikamentelle behandlingsmuligheter og utstrakt bruk av revaskularisering har forandret koronarsykdommens manifestasjonsform. Antallet pasienter med større hjerteinfarkt komplisert med hjertesvikt avtar, mens antallet pasienter med et akutt koronarsyndrom uten ST-elevasjon øker (21). Disse pasientene med etablert koronarsykdom, men ofte uten infarktsekvele, utgjør en populasjon som skiller seg fra den som har inngått i kliniske studier på 1980- og 90-tallet.

Det foreligger lite dokumentasjon i form av prospektive, kontrollerte og randomiserte studier for at trening ved PCI-behandlet koronarsykdom uten gjennomgått myokardinfarkt reduserer sykkelighet og dødelighet, og dette kan være årsaken til at regelmessig trening som del av behandlingen etter PCI for koronarsykdom uten infarkt brukes lite.

Epidemiologiske observasjonsstudier hos friske individer viser derimot at regelmessig fysisk aktivitet fremmer kardiovaskulær helse, og er forbundet med lavere mortalitet (1). Hva som er årsaken til dette er uklart, men det kan delvis skyldes effekt av konfunderende variabler. For eksempel er fysisk aktivitet inverst relatert til alder, røyking, hypertensjon, kroppsmasseindeks, midje-hofte-ratio, verdier for total kolesterol, triglyserider og apolipoprotein B (13).

Mulige mekanismer for effekten av trening omfatter en gunstig påvirkning av betennelsesprosessen i karene og endotelcellenes NO-metabolisme. I tillegg utvikles kollateralnettverket i myokardsirkulasjonen hos pasienter med stenoserende koronarsykdom (22) slik at okklusjon av et større eller mindre kar tåles bedre.

Koronar hjertesykdom kjennetegnes av inflammasjon som er forbundet med endotelial dysfunksjon og progrediering av koronar arteriosklerose. Denne betennelsen er kroppens reaksjon på skadelige prosesser, og er karakterisert ved blant annet økt cellulær aktivitet. Serumkonsentrasjonen av interleukin-6 (IL-6) og CRP gjenspeiler intensiteten av betennelse i karveggen og kan forutsi stabiliteten av arteriosklerotiske plakk (23). Myke arteriosklerotiske plakk er assosiert med økt plasmakonsentrasjon av CRP og økt risiko for restenosing etter PCI (24).

Intensiv trening fører til en kortvarig in-

flammatorisk akutfasereaksjon kjennetegnet av en stigning av CRP og kreatininkinasenivået i plasma. Stigningen av CRP er relatert til både treningsintensitet og den involverte muskelmassen og gjenspeiler frisetting av interleukin-6 fra muskulaturen (25). Regelmessig trening har derimot motsatt effekt, og senker plasmakonsentrasjonen av CRP og andre inflammatoriske markører både hos friske mennesker og hos pasienter med koronarsykdom (10, 12).

Denne effekten kan delvis være relatert til tap av visceralt fettvev, som er en kilde for produksjon av proinflammatoriske cytokiner som IL-6 og tumornekrosefaktor α (TNF- α) (26). Imidlertid indikerer flere studier at forholdet mellom fysisk aktivitet og lavere CRP-nivå er uavhengig av kroppsmasseindeks eller midje-hofte-ratio (9). Om reduksjonen i CRP i plasma relatert til trening er forbundet med bedret endotelfunksjon eller en reduksjon av kliniske endepunkter som for eksempel restenosering er ikke undersøkt.

Endotel dysfunksjon er det første skrittet i utviklingen av koronarsykdom, og er karakterisert ved økt permeabilitet for lipoproteiner og oppregulering av cellulære adhesjonsmolekyler som tiltrekker betennelsesceller (27). Avleiring av lipoproteiner tiltrekker makrofager og andre inflammatoriske celler, noe som illustrerer at inflammasjon og endotelcelledysfunksjon går hånd i hånd.

Endotelcellene regulerer den vasomotoriske tonusen i arteriene ved hjelp av produksjon og frisetting av NO. En intakt NO-metabolisme er forutsetningen for en adekvat blodtilførsel til vevet ved økt fysisk aktivitet (28).

En prospektiv observasjonsstudie fra Italia viser at endotelial dysfunksjon bedømt med blodstrømsmediert vasodilatation av a. brachialis er en risikofaktor for utviklingen av restenose i stenten etter PCI-behandling (29). En liten studie har vist at trening fører til økt biotilgjengelighet av NO og dermed representerer en ikke-farmakologisk mulighet for å forbedre endotelcellenes funksjonen (14).

Konklusjon og implikasjoner

Koronar hjertesykdom er i stor grad en livsstilssykdom. Det brukes store ressurser på diagnostikk, medikamentell sekundærprofylakse, kateterbasert intervensjon og åpen hjertekirurgi. Effekten av trening hos PCI-behandlede pasienter med koronarsykdom uten hjerteinfarkt er ikke dokumentert, og trening som en del av behandlingen brukes lite.

Regelmessig fysisk trening påvirker både inflammasjonen i karveggen og den endoteliale dysfunksjonen gunstig. Begge disse mekanismene er viktige i utviklingen av restenose i implanterte stenter og progrediering av koronar arteriosklerose. Trening som intervensjonsform er uten den farmakologiske tilnærmingens bivirkninger.

Det foreligger derfor et behov for å vurdere effekten av trening i den beskrevne pasientgruppen, som utgjør en økende andel av koronarpasientene.

Vi har initiert en slik studie som skal gi svar på noen av de spørsmålene som er ubesvarte.

Litteratur

- Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL et al. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; 314: 605–13.
- Jolliffe JA, Rees K, Taylor RS et al. Exercise based rehabilitation for coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD001800.
- Cannan CR, Yeh W, Kelsey SF et al. Incidence and predictors of target vessel revascularisation following percutaneous transluminal angioplasty. *Am J Cardiol* 1999; 84: 170–5.
- Moses JW, Stone GW, Nikolsky E et al. Drug-eluting stents in the treatment of intermediate lesions: pooled analysis from four randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 2164–71.
- Kuchulakanti PK, Chu WW, Torguson R et al. Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 2006; 113: 1108–13.
- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
- Haskell WL, Alderman EL, Fair JM et al. Effects of intensive multiple risk factor reduction on coronary atherosclerosis and clinical cardiac events in men and women with coronary artery disease. *Circulation* 1994; 89: 975–90.
- Schuler G, Hambrecht R, Schlierf G et al. Regular physical exercise and low-fat diet: effects on progression of coronary artery disease. *Circulation* 1992; 86: 1–11.
- Belardinelli R, Paolinin I, Cianci G et al. Exercise training intervention after coronary angioplasty: the ETICA trial. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1891–900.
- Goldhammer E, Tanchilevitch A, Maor I et al. Exercise training modulates cytokines activity in coronary heart disease patients. *Int J Cardiol* 2005; 100: 93–99.
- Niessner A, Richter B, Penka M et al. Endurance training reduces circulating inflammatory markers in persons at risk of coronary events: impact on plaque stabilization? *Atherosclerosis* 2006; 186: 160–5.
- Mattusch F, Dufaux B, Heine O et al. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med* 2000; 21: 21–4.
- Ford ES. Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* 2002; 13: 561–8.
- Hambrecht R, Wolf A, Gielen S et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 454–60.
- Hambrecht R, Adams V, Erbs S et al. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation* 2003; 107: 3152–8.
- Edwards DG, Schofield RS, Shannon LL et al. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2004; 93: 617–20.
- Gokce N, Vita JA, Bader DS et al. Effect of exercise on upper and lower extremity endothelial function in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 124–27.
- Walsh JH, Bilsborough W, Maiorana A et al. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol* 2003; 95: 20–5.
- Steiner S, Niessner A, Ziegler S et al. Endurance training increases the number of endothelial progenitor cells in patients with cardiovascular risk and coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2005; 181: 305–10.
- Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N et al. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349–53.
- Grundy SM. The changing face of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 173–5.
- Belardinelli RB, Georgiou D, Ginzton L et al. Effects of moderate exercise training on thallium uptake and contractile response to low-dose dobutamine of dysfunctional myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1998; 97: 553–61.
- Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D et al. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques. Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101: 1372–8.
- Hong YJ, Jeong MH, Lim SY et al. Relation of soft plaque and elevated preprocedural high-sensitivity C-reactive protein levels to incidence of in-stent restenosis after successful coronary artery stenting. *Am J Cardiol* 2006; 98: 341–5.
- Weight LM, Alexander D, Jacobs P. Strenuous exercise: analogous to the acute-phase response? *Clin Sci (Lond)* 1991; 81: 677–83.
- Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972–78.
- Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788–91.
- Moncada S, Higgs A. The L-arginin-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329: 2002–12.
- Patti G, Pasceri V, Melfi R et al. Impaired flow-mediated dilation and risk of restenosis in patients undergoing coronary stent implantation. *Circulation* 2005; 111: 70–5.

Manuskriptet ble mottatt 17.7. 2006 og godkjent 3.2. 2007. Medisinsk redaktør Torgeir Bruun Wyller.