

lek. Anna Kawińska

Zaburzenia rytmu serca i przewodzenia u chorych z osteoporozą.

Z Kliniki Elektrokardiologii Centralnego Szpitala Klinicznego Uniwersytetu Medycznego
w Łodzi

Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Jerzy K. Wranicz

Praca doktorska

Promotor: Prof. dr hab. n. med. Jerzy K. Wranicz

Łódź, 2023

9.STRESZCZENIE

Osteoporoza (OP) jest powszechną, przewlekłą chorobą, współistniejącą z innymi schorzeniami, w tym chorobami sercowo-naczyniowym (CVD). Częstość występowania zarówno osteoporozy, jak i CVD wzrasta wraz z wiekiem. Wiele publikacji nawiązywało do możliwości związku niskiego poziomu gęstości mineralnej kości z CVD.

Piśmiennictwo dotyczące związku między zaburzeniami rytmu serca i przewodzenia, a zaburzeniami masy kostnej, w tym złamaniami osteoporotycznymi, jest nieliczne. W piśmiennictwie stwierdzono arytmie u pacjentów z złamaniami związanymi z kruchością oraz zwiększone ryzyko złamań osteoporotycznych u pacjentów z migotaniem przedsionków. Nie znaleziono piśmiennictwa oceniającego bezpośrednie związki między innymi, niż migotanie przedsionków zaburzeniami rytmu serca a niską masą kostną i/lub OP. Opisano przypadek odwracalnego całkowitego bloku przedsionkowo-komorowego w przebiegu hiperkalcemii. Zgodnie z piśmiennictwem, osteoporoza może zwiększać występowanie schorzeń (choroba wieńcowa, nadciśnienie tętnicze, wady zastawkowe, niewydolność serca) leżących u podłoża zaburzeń rytmu i przewodzenia. Ponadto współwystępują te same czynniki ryzyka zarówno OP, jak i zaburzeń rytmu serca związane z trybem życia m.in. kawa, alkohol, papierosy, czy biochemiczne jak ogólnoustrojowe zaburzenia gospodarki wapniem, potasem, dyslipidemia, podwyższone markery zapalenia, co może sugerować wspólne podłoże obu schorzeń. Obydwa schorzenia (OP oraz zaburzenia rytmu i przewodzenia) są związane ze znaczącym ryzykiem śmiertelności i prowadzą do stopniowego ograniczenia codziennej aktywności fizycznej. Według piśmiennictwa, bisfosfoniany, leki I rzutu stosowane w osteoporozie, mogą powodować potencjalne działanie niepożądane np. proarytmie. Piśmiennictwo pozostaje rozbieżne w zakresie ew. proarytmicznego działania leków antyosteoporotycznych, nawet jeśli obecny, efekt ten w dostępnych artykułach pozostaje marginalny, a poplekowe zaburzenia przewodzenia wcale nie były opisywane.

Biorąc pod uwagę kliniczne znaczenie wykrywania zaburzeń rytmu serca i przewodzenia oraz fakt, że w piśmiennictwie istnieją jedynie nieliczne doniesienia, oceniające ich współwystępowanie u pacjentów z osteoporozą, podjęto się opracowania tego zagadnienia w niniejszej pracy.

CEL

Głównym celem pracy jest ocena zaburzeń rytmu serca i przewodzenia u chorych z osteoporozą. Oceniano występowanie zaburzeń rytmu serca i przewodzenia u chorych z osteoporozą i bez osteoporozy, a także występowanie zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w zależności od stopnia utraty masy kostnej oraz występowania zaburzeń rytmu serca i przewodzenia w zależności od ryzyka złamań osteoporotycznych. Ponadto oceniano ryzyko wystąpienia zakończonych i/lub niezakończonych zgonem incydentów sercowo-naczyniowych (na podstawie aktualnych skal ryzyka SCORE2/SCORE2-OP) w zależności od stopnia utraty masy kostnej.

MATERIAŁ I METODYKA

Do badania włączono 103 pacjentki z Poradni Endokrynologicznej i Regionalnego Ośrodka Menopauzy i Osteoporozy (Uniwersytecki Szpital im. Wojskowej Akademii Medycznej

w Łodzi, potem Centralny Szpital Kliniczny Uniwersytetu Medycznego /CSK UM/ w Łodzi) konsultowanych tam pod kątem OP, a następnie konsultowanych w Poradni Kardiologicznej CSK UM w Łodzi w 2022r. Pacjentki zostały podzielone na 2 grupy: grupę badaną, z OP (51 osób) oraz kontrolną, bez OP (52 osoby; w tym 44 z osteopenią i 8 zdrowych). Podziału dokonano zgodnie z kryteriami WHO na podstawie badania densytometrycznego masy kostnej (*bone mineral density*, BMD) metodą absorpcjometrii rentgenowskiej o podwójnej energii w następujących lokalizacjach: szyjka kości udowej (T-score Neck /T-sc Neck/) i całego stawu biodrowego (T-score Total Hip /T-sc TH/) i/lub kręgosłupa lędźwiowego (*lumbar*) między kręgami L1-4 i L2-4 (T-score L2-4 /T-sc L2-4/ i T-score L1-4 /T-sc L1-4/). Zgodnie z powyższymi wytycznymi OP rozpoznaje się przy BMD ≤ -2.5 SD, osteopenię przy BMD od -2.5 do -1.0 SD, a prawidłową masę kostną przy BMD > -1.0 SD. Grupy były spójne pod kątem płci i wieku - kobiety w wieku postmenopauzalnym (45-90 r.ż.; średni wiek 69 +/- 7 lat).

Kryteria wyłączenia stanowiły: brak spełnienia kryteriów włączenia, wiek poniżej 45 lat i powyżej 90 lat, aktywna choroba nowotworowa, ostry zespół wieńcowy (OZW), stan do 6-ciu miesięcy po przebyciu OZW, niewydolność serca w III i IV klasie hemodynamicznej wg NYHA, ciężka dysfunkcja lewej komory serca z frakcją wyrzutową lewej komory serca $<36\%$, stan po implantacji rozrusznika serca, stan po implantacji kardiowertera-defibrylatora serca, stan po implantacji wszczepialnego urządzenia z funkcją resynchronizacji i/lub kardiowersji-defibrylacji, zaawansowane wady zastawkowe, ciężkie wrodzone wady przeciekowe serca, nadczynność i niedoczynność tarczycy.

W pracy posłużono się 2 kwestionariuszami („kardiologicznym” i „osteoporotycznym”), dodatkowymi procedurami (pomiar wzrostu, wagi, ciśnienia tętniczego krwi, badaniami laboratoryjnymi, 12-odprowadzeniowym elektrokardiogramem (EKG) spoczynkowym, 24-godzinnym monitorowaniem EKG metodą Holtera (Holter-monitoring, HM), przezklatkowym badaniem echokardiograficznym oraz, rekomendowanymi przez międzynarodowe towarzystwa algorytmami SCORE2 (Systemic Coronary Risk Estimation 2) i SCORE2-OP (Systemic Coronary Risk Estimation 2 - Older Persons) oraz FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) z oceną ryzyka złamań bliższego końca kości udowej (total hip fracture risk, THFR) i głównych złamań osteoporotycznych łącznie (major osteoporotic fracture risk, MOFR).

WYNIKI

Wśród wszystkich pacjentek włączonych do badania nie stwierdzono w HM groźnych, złożonych arytmii komorowych, ani groźnych, zaawansowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (blok przedsionkowo-komorowy /AVB/ $> I$ stopnia /I st./). Wśród wszystkich pacjentek włączonych do badania jedynie sporadycznie (<5 przypadków) stwierdzono potencjalnie groźne arytmie komorowe: nieutralony częstoskurcz komorowy (nsVT) / rytm idiowentrikularny (IVR) oraz zahamowania zatokowe z pauzami $>2s$.

Stwierdzono tendencję do większej ilości arytmii komorowej i nadkomorowej w grupie badanej w porównaniu z grupą kontrolną. Arytmia komorowa ogółem (klasa I, II, III, IVa, IVb wg Lowna) w HM wystąpiła u 84 osób (40 w grupie badanej i 44 w grupie kontrolnej). Arytmia komorowa klasy II, III, IVa, IVb (nsVT/IVR) wg Lowna istotnie częściej pojawiały się w grupie badanej niż kontrolnej (odpowiednio 9.8 vs 7.7%, 2 vs 0% , 17.6 vs 7.7%, 7.8 vs 0%; $p=0.0297$). U wszystkich pacjentek włączonych do badania stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy ilością dodatkowych przedwczesnych pobudzeń komorowych (VEB,) a T-sc Neck

($p=0.041$), T-sc TH ($p=0.026$). U wszystkich pacjentek włączonych do badania stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy ilością VEB, a THFR ($p=0.037$). Arytmia nadkomorowa ogółem w HM wystąpiła u 103 pacjentek (51 w grupie badanej i 52 w grupie kontrolnej), w tym napadowy częstoskurcz nadkomorowy (PSVT) u 30 pacjentek (19 w grupie badanej, 11 w grupie kontrolnej). Wśród pacjentek z grupy badanej średnia ilość SVEB była prawie dwukrotnie wyższa niż w grupie kontrolnej (128 +/- 427 vs 77 +/- 145). U wszystkich pacjentek włączonych do badania, stwierdzono istotną ujemną korelację pomiędzy ilością SVEB, a parametrami densytometrycznymi: T-sc Neck ($p=0.032$), T-sc TH ($p=0.017$). U wszystkich pacjentek włączonych do badania stwierdzono istotną dodatnią korelację pomiędzy ilością SVEB a MOFR ($p=0.037$) oraz pomiędzy ilością SVEB a THFR ($p=0.018$). W grupie badanej niemal dwukrotnie częściej rejestrowano PSVT niż w grupie kontrolnej (37.3 vs 21.2%). U wszystkich pacjentek włączonych do badania istotnie niższe wartości T-sc TH stwierdzono u pacjentek z PSVT niż u pacjentek bez PSVT ($p=0.0482$). AF/trzepotanie przedsionków (AFI) wystąpiło u dwóch pacjentek z grupy badanej i jednej z grupy kontrolnej. Blok przedsionkowo-komorowy I st. wystąpił u 16 pacjentek ogółem (4 z grupy badanej i 12 z grupy kontrolnej). Wśród wszystkich pacjentek włączonych do badania, u pacjentek z AVB I st. w HM w porównaniu do pacjentek bez AVB I st. w HM stwierdzono istotnie wyższe wartości T-sc Neck ($p=0.006$) oraz T-sc TH ($p=0.0348$).

Wśród wszystkich pacjentek włączonych do badania stwierdzono istotną, ujemną korelację SCORE2-OP z T-sc Neck ($p=0.038$) i T-sc TH ($p=0.040$), a także istotną dodatnią korelację SCORE2-OP z MOFR ($p=0.018$) i THFR ($p=0.003$).

Wśród wszystkich pacjentek włączonych do badania, nie obserwowano istotnych zależności między rodzajem przyjmowanego leku antyosteoporotycznego lub też brakiem tych leków, z większością parametrów w HM, w tym z ilością SVEB, VEB, obecnością PSVT, AF/AFI, nsVT ani AVB I st. Jedyną istotną różnicą było występowanie arytmii w poszczególnych klasach wg Lowna, najwięcej pacjentek w klasie II przyjmowało alendronian, III denozumab, IVa ibandronian, IVb denozumab – jednak zaznaczyć trzeba, że w żadnym z tych przypadków liczba pacjentek przyjmująca dany lek nie przekroczyła 3 pacjentek.

WNIOSKI

W 24-godzinym monitorowaniu EKG metodą Holtera nie stwierdzono występowania groźnych, złożonych arytmii komorowych, ani groźnych, zaawansowanych zaburzeń przewodzenia przedsionkowo-komorowego (AVB > I stopnia) w żadnej z grup pacjentek. Potencjalnie groźne, asymptomatyczne arytmie komorowe (nsVT/IVR) oraz zahamowania zatokowe z pauzami >2s występują jedynie sporadycznie.

Istnieje tendencja do większej ilości arytmii nadkomorowej i komorowej u pacjentek z osteoporozą niż bez osteoporozy. Arytmia komorowa klasy II, III, IVa, IVb (nsVT/IVR) wg Lowna istotnie częściej występuje u pacjentek z osteoporozą niż bez osteoporozy. Ilość przedwczesnych dodatkowych pobudzeń komorowych (VEB) istotnie wzrasta wraz z zaawansowaniem utraty masy kostnej ocenianej dla szyjki kości udowej i całego biodra. Ilość VEB istotnie wzrasta także wraz ze wzrostem ryzyka złamań bliższego końca kości udowej. Ilość dodatkowych pobudzeń nadkomorowych (SVEB) istotnie wzrasta wraz z zaawansowaniem utraty masy kostnej ocenianej dla szyjki kości udowej i całego biodra. Ilość SVEB istotnie wzrasta też wraz ze wzrostem ryzyka złamań bliższego końca kości udowej oraz

głównych złamań osteoporotycznych łącznie. Istnieje tendencja do częstszego występowania napadowego częstoskurczu nadkomorowego (PSVT) u pacjentek z osteoporozą niż bez osteoporozy. Pacjentki z PSVT mają istotnie niższą masę kostną, ocenianą dla całego biodra, niż pacjentki bez PSVT. Pacjentki z blokiem przedsionkowo-komorowym I stopnia (AVB I st.) mają istotnie wyższą masę kostną, ocenianą dla szyjki kości udowej i całego biodra, niż pacjentki bez AVB I st.

Ryzyko wystąpienia zakończonych i/lub niezakończonych zgonem incydentów CV wg skali SCORE2-OP istotnie wzrasta wraz ze spadkiem gęstości masy kostnej, ocenianej dla szyjki kości udowej i całego biodra. Ryzyko wystąpienia zakończonych i/lub niezakończonych zgonem incydentów CV wg skali SCORE2-OP istotnie wzrasta także wraz ze wzrostem ryzyka złamań bliższego końca kości udowej oraz głównych złamań osteoporotycznych łącznie.

Pacjentki z osteoporozą, z uwagi na zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe wymagają oceny kardiologicznej, w tym holterowskiej pod kątem kwalifikacji do farmakoterapii (z ewentualnym włączeniem farmakoterapii antyarytmicznej i/lub przeciwnadciężnościowej) i dalszego leczenia kardiologicznego, w uzasadnionych przypadkach.

ABSTRACT

Osteoporosis (OP) is a widespread, chronic disease coexisting with other disorders including eg. cardiovascular diseases (CVD). The incidence of both, OP and CVD increase with age. In many studies the possible link between low bone mineral density (BMD) and CVD has been described.

Only a few studies have evaluated the relation between arrhythmias and conduction disorders with BMD disorders, including osteoporotic fractures. High incidence of arrhythmias has been found in patients with fragility fractures; an increased risk of osteoporotic fractures has also been reported in patients with atrial fibrillation (AF). The references describing direct associations between other than AF arrhythmias with low BMD and/or OP were not found. The case of reversible complete atrioventricular block in the course of hypercalcaemia has been reported. Osteoporosis may increase the incidence of diseases (coronary artery disease, arterial hypertension, valvular disorders, heart failure) connected with arrhythmias and conduction disorders, according to references. In addition, there are the same risk factors for both OP and arrhythmias, connected with lifestyle eg. coffee and alcohol consumption, smoking, and/or biochemical eg. calcium and potassium metabolism disorders, dyslipidemia, elevated inflammation markers, what may suggest a common pathogenesis of both diseases. Osteoporosis as well as arrhythmias and conduction disorders are associated with a significant mortality risk and lead to a gradual reduction in daily physical activity.

In some papers, the possible side proarrhythmic effect of bisphosphonates, first-line drugs in OP treatment, is described. Those data from references are divergent in terms of possible proarrhythmic effects of anti-osteoporotic drugs, even if present, this effect remains marginal in the available papers; moreover the drug-induced conduction disorders have not been described yet.

Considering the clinical importance of detecting arrhythmias and conduction disorders, and the fact that there are only a few reports in the references evaluating their coexistence in patients with osteoporosis, the Author decide to examine this issue.

AIM

The main aim of the study is arrhythmias and conduction disorders assessment in patients with OP. The incidence of arrhythmias and conduction disorders in patients with and without OP was assessed, as well as the relation between arrhythmias and conduction disorders with the degree of BMD disorders, and the relation between arrhythmias and conduction disorders with the osteoporotic fracture risk. In addition, the relation between the risk of fatal and/or non-fatal CVD (according to the current SCORE2/SCORE2-OP risk scores) with the degree of BMD disorders was assessed.

MATERIAL AND METHODS

103 patients from the Endocrinology Department and the Regional Menopause and Osteoporosis Center (University Hospital Wojskowej Akademii Medycznej in Lodz, later the Centralny Szpital Kliniczny of the Medical University /CSK UM/ in Lodz) consulted there due to OP, and then consulted in the Cardiology Out-patient Clinic in CSK UM in Lodz in 2022, were included. Patients were divided into 2 groups: the study group, with OP (51 patients) and the

control group, without osteoporosis (52 patients, including 44 with osteopenia and 8 healthy ones). The division was made in accordance with WHO criteria based on BMD examination using dual-energy X-ray absorptiometry in the following locations: femoral neck (T-score Neck /T-sc Neck/) and the entire hip joint (T-score Total Hip /T-sc TH/) and/or lumbar spine between vertebrae L1-4 and L2-4 (T-score L1-4 /T-sc L1-4/ and T-score L2-4 /T-sc L2-4/). According to the guidelines, OP is diagnosed with a BMD \leq -2.5 SD, osteopenia with a BMD between -2.5 and -1.0 SD, and normal bone mineral density with a BMD $>$ -1.0 SD. The groups were similar for gender and age - postmenopausal women (45-90 years old; mean age 69 +/- 7 years).

The exclusion criteria included: failure to meet the inclusion criteria, age below 45 and over 90 years, active neoplastic process, acute coronary syndrome, condition up to 6 months after acute coronary syndrome, heart failure in NYHA class III and IV, severe left ventricular dysfunction with left ventricular ejection fraction $<$ 36%, history of pacemaker implantation, cardioverter-defibrillator implantation, cardiac implantable device with resynchronization and/or cardioversion-defibrillation therapy implantation, advanced valvular disorders, severe congenital cardiac shunt diseases, hyperthyroidism and hypothyroidism.

Methods: two questionnaires ("cardiological" and "osteoporotic"), additional procedures (height, weight and blood pressure measurement), laboratory tests, resting 12-lead electrocardiogram, 24-hour Holter ECG monitoring (HM), transthoracic echocardiography and the recommended by international societies risk scores SCORE2 (Systemic Coronary Risk Estimation 2) and SCORE2-OP (Systemic Coronary Risk Estimation 2 - Older Persons), and FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) with total hip fracture risk (THFR) and major osteoporotic fracture risk (MOFR).

RESULTS

No life-threatening, complex ventricular arrhythmias nor life-threatening, advanced atrioventricular conduction disorders (AVB $>$ I stage) were found in HM, in all patients included in the study. Potentially life-threatening ventricular arrhythmias: non-sustained ventricular tachycardia (nsVT) / idioventricular rhythm (IVR) and sinus arrests with pauses $>$ 2s, were observed rare in all patients included in the study ($<$ 5 cases).

The trend for more ventricular and supraventricular arrhythmias in the study group compared to the control group appeared. Ventricular arrhythmia (class I, II, III, IVa, IVb according to Lown classification) in HM occurred in 84 patients (40 in the study group and 44 in the control group). Ventricular arrhythmia in II, III, IVa, IVb (nsVT/IVR) class according to Lown classification was significantly more frequent in the study group than in the control group (9.8 vs 7.7%, 2 vs 0%, 17.6 vs 7.7%, 7.8 vs 0%, respectively; $p=0.0297$). The significant negative correlation between the number of ventricular ectopic beats (VEB) and T-sc Neck ($p=0.041$), T-sc TH ($p=0.026$) was found, in all patients included in the study. The significant positive correlation between number of VEB and THFR was observed in all patients included in the study ($p=0.037$). Supraventricular arrhythmia in HM occurred in 103 patients (51 in the study group and 52 in the control group), including paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) in 30 patients (19 in the study group, 11 in the control group). An average number of SVEB in study group was almost twice as high as in the control group (128 +/- 427 vs 77 +/- 145). The significant negative correlation between number of SVEB and T-sc Neck ($p=0.032$), T-sc TH ($p=0.017$) was found, in all patients included in the study. The significant positive correlation

between number of SVEB and MOFR ($p=0.037$) and between number of SVEB and THFR ($p=0.018$) was found, in all patients included in the study. In the study group, PSVT was almost twice as frequent as in the control group (37.3 vs 21.2%). Significantly lower T-sc TH values were found in patients with PSVT than in patients without PSVT ($p=0.0482$), in all patients included in the study. AF/atrial flutter (AFI) occurred in two patients from the study group and one from the control group. AVB I st. occurred in 16 patients (4 in the study group and 12 in the control group). Patients with AVB I st. in HM compared to patients without AVB I st. in HM had significantly higher values of T-sc Neck ($p=0.006$) and T-sc TH ($p=0.0348$), in all patients included in the study.

The significant negative correlations between SCORE2-OP and T-sc Neck ($p=0.038$), T-sc TH ($p=0.040$), as well as a significant positive correlations between SCORE2-OP and MOFR ($p=0.018$), THFR ($p=0.003$) were found, in all patients included in the study.

No significant relations between the type of anti-osteoporotic drugs taken or the lack of these drugs and the parameters in HM: number of SVEB, VEB, the presence of PSVT, AF/AFI, nsVT or AVB I st., were observed, in all patients enrolled to the study. The only significant difference in was the occurrence of arrhythmias in individual classes according to Lown classification - most patients in class II took alendronate, III denosumab, IVa ibandronate, IVb denosumab - however, it should be noted that in none of these cases the number of patients taking a given drug did not exceed 3 patients.

CONCLUSIONS

In 24-hour Holter-ECG monitoring, no life-threatening, complex ventricular arrhythmias nor life-threatening advanced atrioventricular conduction disorders (atrioventricular block higher than I st.) were found. Potentially life-threatening, asymptomatic ventricular arrhythmias (nsVT/IVR) and sinus arrests with pauses over 2s occur only occasionally.

There is a trend for more supraventricular and ventricular arrhythmias in patients with osteoporosis than those without osteoporosis. Ventricular arrhythmia in class II, III, IVa, IVb (nsVT/IVR) according to Lown classification significantly more often appears in patients with osteoporosis than in those without osteoporosis. The number of ventricular ectopic beats (VEB) significantly increases with the severity of bone mineral density reduction assessed for the femoral neck and the entire hip. The number of VEB also significantly increase with the rise of the total hip fracture risk. The number of supraventricular ectopic beats (SVEB) significantly increase with the severity of bone mineral density reduction assessed for the femoral neck and the entire hip. The number of SVEB also significantly increase with the rise of the total hip fracture risk and major osteoporotic fracture risk. There is a trend for a higher incidence of paroxysmal supraventricular tachycardia (PSVT) in patients with osteoporosis than in those without osteoporosis. Patients with PSVT have significantly lower bone mineral density assessed for the entire hip, than patients without PSVT. Patients with AVB I st. have significantly higher bone mineral density assessed for the femoral neck and the entire hip, than patients without AVB I st.

The risk of fatal and/or non-fatal CV events according to the SCORE2-OP risk score increase significantly with a decrease in bone mineral density assessed for the femoral neck and the entire hip. The risk of fatal and/or non-fatal CV events according to the SCORE2-OP

risk score also increase significantly with the rise of total hip fracture risk and major osteoporotic fracture risk.

Patients with osteoporosis, due to increased cardiovascular risk, require cardiological assessment, including Holter monitoring in terms of qualification for pharmacotherapy (with possible administration of antiarrhythmic and/or anticoagulant pharmacotherapy) and further cardiac treatment, in justified cases.