



# Bisfosfoniary a ryzyko migotania przedsionków

## Bisphosphonates and the risk of atrial fibrillation

Ewa Sewerynek, Michał Stuss

Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego I Katedry Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, Łódź

Przedrukowano za zgodą z: Endokrynologia Polska 2011; 62 (1): 93-96

### Streszczenie

Osteoporoza jest narastającym problemem starzejącego się społeczeństwa. Dotyczy kobiet w wieku pomenopauzalnym i ludzi starszych obu płci, często z dysfunkcją układu sercowo-naczyniowego lub zwiększonym ryzykiem chorób układu krążenia. Stwierdzono, że umieralność i śmiertelność osób chorujących na osteoporozę są porównywalne z występującymi u pacjentów z obturacyjną chorobą płuc, chorobą niedokrwienną serca czy innymi.

Bisfosfoniary są najlepiej przebadaną grupą leków stosowanych w terapii osteoporozy. Z ich przyjmowaniem wiąże się ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych, w tym zaburzeń ze strony przewodu pokarmowego, bólów mięśniowo-kostnych, martwicy zuchwy, atypowych złamań i innych. W ostatnim czasie pojawiły się informacje o wzroście ryzyka migotania przedsionków u pacjentek stosujących bisfosfoniary. Praca ma na celu zwrócenie uwagi na ten problem i podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat powiązań bisfosfoniarów z zaburzeniami rytmu serca. (Endokrynol Pol 2011; 62 (zeszyt edukacyjny III): 10-13)

**Słowa kluczowe:** bisfosfoniary, osteoporoza, migotanie przedsionków

### Abstract

Osteoporosis is a growing problem in an ageing society. It affects women of post-menopausal age, as well as elderly subjects of both sexes, often with dysfunction of the cardiovascular system or with an increased risk of circulation disorders.

It has been found that the mortality rate of subjects with osteoporosis is comparable to that of patients suffering from such diseases as obturative pulmonary disease or myocardial ischaemia.

Bisphosphonates are the most thoroughly studied group of drugs prescribed for the treatment of osteoporosis. Their administration is, however, associated with a risk of adverse symptoms, which can occur as gastro-intestinal tract disturbances, muscular-osseous pains, mandible necrosis, atypical fractures and other symptoms. Recently, there has been discussion about an increased risk of atrial fibrillation in bisphosphonate-using female patients. This paper focuses on this particular problem, while summing up the actual status of knowledge regarding possible associations of bisphosphonates with cardiac rhythm disturbances.

(Pol J Endocrinol 2011; 62 (education supplement III): 10-13)

**Key words:** bisphosphonates, osteoporosis, atrial fibrillation

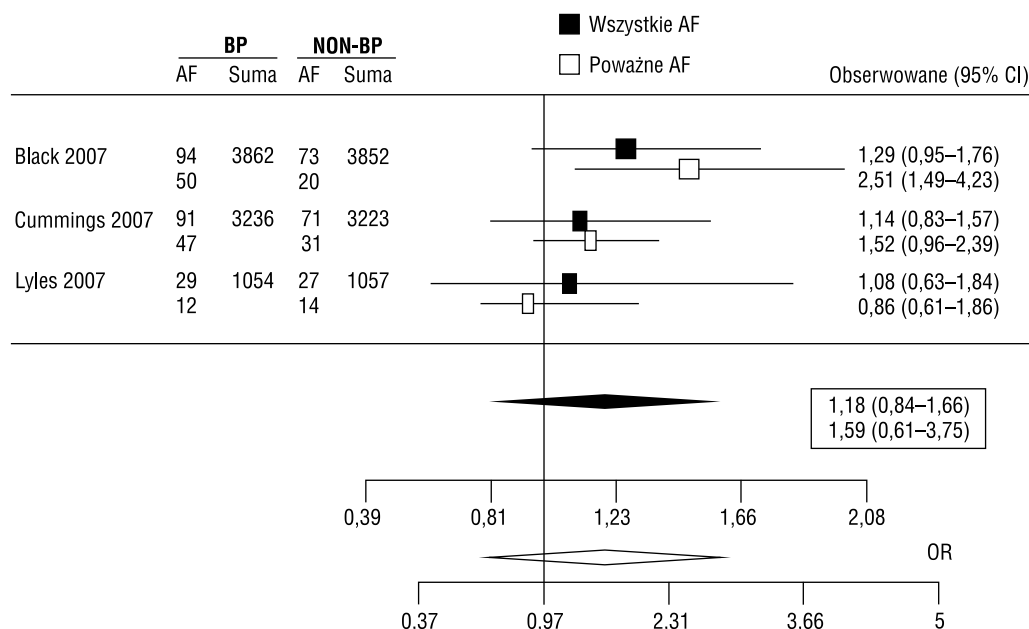
### Wstęp

Migotanie przedsionków w praktyce klinicznej jest najczęstszym zaburzeniem rytmu serca. Stanowi ono około 1/3 przyczyn hospitalizacji z powodu nieprawidłowego rytmu serca, co wiąże się ze zwiększonym ryzykiem chorobowości i śmiertelności oraz obciążeniem ekonomicznym [1]. Podczas ostatnich 20 lat liczba hospitalizacji z powodu migotania przedsionków wzrosła o 66%. Liczba incydentów migotania przedsionków podwaja się w każdej dekadzie po 55. roku życia, osiągając najwyższą wartość między 85. a 94. rokiem życia [2, 3]. Po 75. roku życia częściej dotyczy kobiet niż mężczyzn (60%:40%), z wiekiem narasta 2-krotnie częściej u rasy kaukaskiej w porównaniu z populacją rasy czarnej [4-6].

Pierwsze informacje dotyczące migotania przedsionków w trakcie terapii bisfosfoniarami pojawiły się w czasie analizy wyników randomizowanego badania z podwójnie ślełą próbą HORIZON (*Pivotal Fracture Trial*) [7] (ryc. 1). U pacjentów, którzy otrzymywali zolendronian w postaci dożylniej, odnotowano więcej epizodów ciężkich zaburzeń rytmu serca pod postacią migotania przedsionków niż w grupie kontrolnej przyjmującej placebo. Określenie „ciężkie incydenty” to przypadki wymagające hospitalizacji, intensywnego leczenia, zmiany stylu życia, niejednokrotnie mimo zastosowanego leczenia kończące się śmiercią. W omawianym badaniu grupy nie różniły się częstością występowania innych zaburzeń rytmu serca. Pojawienie się tej informacji skłoniło do przeprowadzenia



Prof. dr hab. med. Ewa Sewerynek, Zakład Zaburzeń Endokrynnych i Metabolizmu Kostnego I Katedry Endokrynologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeligowskiego 7/9, 90-752 Łódź, tel./faks: +48 42 639 31 27, e-mail: ewa.sewerynek@wp.pl



**Rycina 1.** Ryzyko występowania migotania przedsionków (wszystkich przypadków, ciężkich przypadków) na podstawie Mak i wsp. [18] w modyfikacji własnej); OR — iloraz szans; BP — bisfosfoniany; AF — migotanie przedsionków

**Figure 1.** The risk of atrial fibrillation (all cases, serious cases) following Mak et al. [18] in own modification. BP — bisphosphonates; AF — atrial fibrillation; OR — odds ratio

następnych badań, w tym analizy retrospektywnej badania *Fracture Intervention Trial* (FIT), w którym u kobiet z osteoporozą pomenopauzalną stosowano doustną postać bisfosfonianu — alendronian w dawce 10 mg dziennie [8]. Mimo że nie stwierdzono znamiennej statystycznie różnicy u pacjentów przyjmujących bisfosfonian, zarysowywała się tendencja do zwiększenia częstości ciężkich przypadków migotania przedsionków w porównaniu z grupą otrzymującą placebo [ryzyko względne (RR, *relative risk*) 1,51 z 95-procentowym przedziałem ufności (95% CI, 95% *confidence interval*) 0,97–2,40] [9]. Częstość wszystkich incydentów migotania przedsionków nie różniła się w poszczególnych grupach.

W kolejnym badaniu HORIZON (*Recurrent Fracture Trial*) [10] nie wykazano zmian częstości występowania incydentów migotania przedsionków zarówno ciężkich, jak i wszystkich pomiędzy grupami pacjentów stosujących zolendronian lub placebo. Podobnie, analizując wyniki z randomizowanego badania z grupą kontrolną w trakcie stosowania innego z bisfosfonianów, rizedronianu, nie stwierdzono różnic pomiędzy aktywnym lekiem a kontrolą [11].

Z kolei następnym etapem badań było określenie odwrotnej sytuacji, a mianowicie w grupie pacjentów z incydentami migotania przedsionków określano liczbę osób stosujących bisfosfoniany obecnie lub kiedykolwiek w porównaniu z grupą pacjentów bez zaburzeń rytmu serca [12, 13]. W pierwszym z tych badań grupę

719 kobiet z migotaniem przedsionków porównano z adekwatną grupą osób bez zaburzeń rytmu serca [12]. Wśród pacjentek z migotaniem przedsionków 6,55% kobiet leczono kiedykolwiek alendronianem, a spośród osób bez migotania — 4,15% ( $p < 0,05$ ). Wnioskowano, że ryzyko migotania przedsionków jest większe w grupie stosującej alendronian niż u kobiet, które nigdy go nie przyjmowały (RR: 1,86, 95% CI: 1,09–3,15). W przeciwieństwie do badania grupy amerykańskiej Duńczycy nie stwierdzili zwiększonego ryzyka migotania przedsionków [13]. W badanej grupie 13 586 kobiet z migotaniem lub trzępotaniem przedsionków w wywiadzie 3,2% stosowało bisfosfoniany w porównaniu z grupą 68 054 zdrowych kobiet, w której bisfosfoniany przyjmowało 2,9% (etidronian lub alendronian) (RR: 0,95, 95% CI: 0,84–1,07).

Podsumowując te dwa badania kliniczne, stwierdzono większą częstość występowania ciężkich przypadków migotania przedsionków. Może to sugerować, że u pacjentów predysponowanych do zaburzeń rytmu serca z jakiegokolwiek powodu podanie bisfosfonianów może zainicjować takie zaburzenia. Dopóki nie będzie wiadomo więcej na temat powiązań między stosowaniem bisfosfonianów a występowaniem migotania przedsionków, u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego należy wdrażać tę terapię z ostrożnością, przedkładając korzyści nad niebezpieczeństwo powikłań. Jednocześnie brak ewidentnych danych z badań prospektywnych nie powinien ograniczać

Tabela I. Struktura biochemiczna i podział bisfosfonianów według potencjału antyresorpcyjnego

Table I. Biochemical structure and division of bisphosphonates according to antiresorptive potential

Generacja	Struktura chemiczna — łańcuch boczny	Bisfosfonian — wzór chemiczny	Lek	Potencjał antyresorpcyjny
I	Alkilowy		Etidronian	1
	Halogenkowy		Klodronian	10
II	Cykliczny		Tiludronian	10
	Cykliczny		Pamidronian	100
	Aminowy		Alendronian	100–1000
III	Piridynyłowy Cykliczny		Rizedronian	1000–10 000
	Cykliczny		Ibandronian	1000–10 000
	Cykliczny		Zolendronian	↑ 10 000

możliwości stosowania tych leków ani być powodem przerwania leczenia [14].

Analizując różne parametry, podkreślono rolę: płci (częściej mężczyźni), starzenia, liczby stosowanych leków, przyjmowania leków na nadciśnienie, jako czynników ryzyka migotania przedsionków [15]. Ponadto stwierdzono, że w trakcie leczenia alendronianem chorych na cukrzycę ryzyko migotania przedsionków było większe niż osób bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej [12]. Porównano także częstość występowania

migotania i trzepotania przedsionków oraz przypadki ostrych incydentów wieńcowych u 27 257 pacjentek leczonych z powodu osteoporozy preparatem alendronianu w dawce 10 mg raz dziennie, w dawce 70 mg raz na tydzień i raloksyfenem [16]. Alendronian nie zwiększał ryzyka migotania przedsionków i ostrych zespołów wieńcowych w porównaniu z raloksyfenem. Jednak analizując grupę pacjentek obciążonych wywiadem kardiologicznym i przyjmujących leki z powodu chorób układu krążenia od co najmniej roku, stwierdzono znamienne

statystycznie zwiększenie liczby incydentów ostrego zespołu wieńcowego niż w przypadku kobiet przyjmujących preparaty z grupy selektywnych modulatorów receptora estrogenowego (SERM, *selective estrogen receptor modulators*). Z kolei rzadsze przyjmowanie alendronianu wiązało się z mniejszym ryzykiem niż stosowanie tego leku raz dziennie. Autorzy wnioskowali, że u kobiet z obciążającym wywiadem kardiologicznym nie powinno się sugerować przewlekłego podawania alendronianu.

Powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego częściej pojawiały się po stosowaniu silnych bisfosfonianów (tab. I), tj. zolendronianu i alendronianu [17, 18]. Mechanizmu, poprzez który bisfosfoniany wywołują migotanie przedsionków, do końca nie poznano. Być może leki te nasilają skłonność do zaburzeń rytmu serca, wpływając na obniżenie stężenia wapnia i fosforanów [19–21], podobnie jak w hipokalcemii w przebiegu wtórnej nadczynności przytarczyc u osób dializowanych [22]. Prędsionek serca wykazuje dużą wrażliwość na zmniejszenie stężenia wapnia [23]. Wydaje się, że w przypadku bisfosfonianów jest za mało danych upoważniających do postawienia takiej tezy [17]. Potwierdza to obserwacja Black i wsp., którzy u chorych uprzednio leczonych zolendronianem nie wykazali różnic w stężeniu ani wapnia, ani fosforanów zarówno u pacjentów z migotaniem przedsionków, jak i bez migotania [7]. Innym wytłumaczeniem może być działanie arytmogenne cytokin prozapalnych wydzielanych podczas parenteralnego podawania bisfosfonianów [24, 25]. Jednak analizując czas wystąpienia powikłania w różnych badaniach, stwierdzono, że migotanie przedsionków nie może być ostrym powikłaniem zastosowanego leczenia [7, 9]. Najczęściej incydent występował po co najmniej roku leczenia, a nasilał się po 4 latach przyjmowania zolendronianu i po czasie dłuższym niż 30 dni po infuzji (47–50 dni). Może być brany pod uwagę jeszcze inny aspekt. Niektóre objawy uboczne, np. grypopodobne, występują po bisfosfonianach zawierających azot, do których należy alendronian i zolendronian [26]. Wyniki nielicznych badań dotyczących migotania przedsionków w trakcie stosowania aminobisfosfonianów nie do końca są jednoznaczne [17, 18]. Mimo że nie obserwowano większej liczby incydentów po przyjmowaniu alendronianu w porównaniu z etidronianem [13], to różnica na niekorzyść alendronianu była widoczna w grupie pacjentek ze zwiększoną zachorowalnością i stosujących wiele leków [15].

Podsumowując, lekarze i pacjenci powinni zwracać uwagę na korzyści i ryzyko stosowania bisfosfonianów. U kobiet z dużym ryzykiem migotania przedsionków i małym ryzykiem złamań wymagana byłaby szczegól-

na rozważa. Z kolei u większości pacjentów z dużym ryzykiem złamań korzyści płynące z zastosowania tych leków mogą przewyższać ryzyko wystąpienia migotania przedsionków [7, 9, 10].

## Piśmiennictwo

- Kannel WB, Benjamin EJ. Status of the epidemiology of atrial fibrillation. *Med Clin North Am* 2008; 92: 17–40.
- Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA. Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 1994; 271: 840–844.
- Falk RH. Atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2001; 344: 1067–1078.
- Go AS, Fang MC, Udaltsova N i wsp. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation* 2009; 119: 1363–1369.
- Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH i wsp. Incidence of and risk factors for atrial fibrillation in older adults. *Circulation* 1997; 96: 2455–2461.
- Ruo B, Capra AM, Jensvold NG, Go AS. Racial variation in the prevalence of atrial fibrillation among patients with heart failure: the Epidemiology, Practice, Outcomes, and Costs of Heart Failure (EPOCH) study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 429–435.
- Black DM, Delmas PD, Eastell R i wsp. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356: 1809–1822.
- Cummings SR, Black DM, Thompson DE i wsp. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998; 280: 2077–2082.
- Cummings SR, Schwartz AV, Black DM. Alendronate and atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2007; 356: 1895–1896.
- Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS i wsp. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007; 357: 1799–1809.
- Karam R, Camm J, McClung M. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357: 712–713.
- Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med* 2008; 168: 826–831.
- Sorensen HT, Christensen S, Mehnert F i wsp. Use of bisphosphonates among women and risk of atrial fibrillation and flutter: population based case-control study. *BMJ* 2008; 336: 813–816.
- Papapetrou PD. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (Athens)* 2009; 8: 96–110.
- Abrahamsen B, Eiken P, Brixen K. Atrial fibrillation in fracture patients treated with oral bisphosphonates. *J Intern Med* 2009; 265: 581–592.
- Huang WF, Tsai YW, Wen YW, Hsiao FY, Kuo KN, Tsai CR. Osteoporosis treatment and atrial fibrillation: alendronate versus raloxifene. *Menopause* 2010; 17: 57–63.
- Bhuriya R, Singh M, Molnar J, Arora R, Khosla S. Bisphosphonate use in women and the risk of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol* 2010; 142: 213–217.
- Mak A, Cheung MW, Ho RC, Cheak AA, Lau CS. Bisphosphonates and atrial fibrillation: Bayesian meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *BMC Musculoskelet Disord* 2009; 10: 113.
- Poole KE, Reeve J, Warburton EA. Falls, fractures, and osteoporosis after stroke: time to think about protection? *Stroke* 2002; 33: 1432–1436.
- Reid IR, Brown JP, Burckhardt P i wsp. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346: 653–661.
- Vasikaran SD. Bisphosphonates: an overview with special reference to alendronate. *Ann Clin Biochem* 2001; 38: 608–623.
- Kim HW, Park CW, Shin YS i wsp. Calcitriol regresses cardiac hypertrophy and QT dispersion in secondary hyperparathyroidism on hemodialysis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c21–c29.
- Van Wagoner DR, Nerbonne JM. Molecular basis of electrical remodeling in atrial fibrillation. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 1101–1117.
- Aviles RJ, Martin DO, Apperson-Hansen C i wsp. Inflammation as a risk factor for atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 108: 3006–3010.
- Hewitt RE, Lissina A, Green AE, Slay ES, Price DA, Sewell AK. The bisphosphonate acute phase response: rapid and copious production of proinflammatory cytokines by peripheral blood gd T cells in response to aminobisphosphonates is inhibited by statins. *Clin Exp Immunol* 2005; 139: 101–111.
- Body JJ, Diel I, Bell R. Profiling the safety and tolerability of bisphosphonates. *Semin Oncol* 2004; 31: 73–78.