

Groźne dla życia zaburzenia rytmu serca wykrywane przez implantowane kardiowertery-defibrylatory w zależności od zmian czynników kosmofizycznych

Elyiahu Stoupel^{1,2}, Jairo Kusniec^{1,2}, Alexander Mazur^{1,2}, Evgeny Abramson³, Peter Israelevich⁴ i Boris Strasberg^{1,2}

¹Division of Cardiology, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah Tiqwa, Izrael

²Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Awiw, Izrael

³Department of Informatics and Epidemiology Unit, Rabin Medical Center, Beilinson Hospital, Petah Tiqwa, Izrael

⁴Department of Geophysics and Planetary Sciences, Tel Aviv University, Tel Awiw, Izrael

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 437–440

Streszczenie

Wstęp: W dotychczas przeprowadzonych badaniach powiązано historię naturalną wielu chorób ze środowiskową aktywnością fizyczną. W niniejszej pracy oceniono zależność między występowaniem częstoskurczu komorowego i migotania komór (VT/VF) rejestrowanymi przez implantowane kardiowertery-defibrylatory (ICD) a aktywnością geomagnetyczną i aktywnością promieniowania kosmicznego (neutronowego).

Metody: Badana grupa obejmowała 85 pacjentów (w tym 73 mężczyzn) z kardiomiopatią (u 80% osób niedokrwieną), którym wszczepiono ICD w latach 1995–2006. Frakcja wyrzutowa lewej komory wynosiła poniżej 30% u 74% badanych. Dane na temat dni, w których występowały incydenty VT/VF (łącznie liczba dni: 284), oraz dni, w których nastąpiło terapeutyczne wyladowanie ICD (łącznie liczba leczonych incydentów: 580), uzyskano z zapisów urządzenia. Wyniki przeanalizowano w zależności od aktywności geomagnetycznej (GMA) (I–IV stopień) i aktywności promieniowania kosmicznego (CRA) zmierzonej w międzynarodowych laboratoriach w te same dni oraz w ciągu całego okresu badania.

Wyniki: W dniach występowania VT/VF średnia dzienna wartość GMA wynosiła $1,5 \pm 0,7$, co odpowiada I stopniowi aktywności (cisza, niewielka aktywność). Ilorazy prawdopodobieństwa wystąpienia VT/VF w ciągu danego dnia, w zależności od poziomu GMA w całym okresie objętym badaniem wynosiły: 1,2 dla I stopnia aktywności, 0,9 dla II stopnia aktywności, 0,69 dla III stopnia aktywności, 0,78 dla IV stopnia aktywności ($r = -0,974$; $p = 0,02$). Średnia wartość CRA w dniach występowania VT/VF wynosiła $9246,8 \pm 299,0$ impulsów na minutę, a w ciągu wszystkich 4383 dni objętych badaniem — $8805,33 \pm 411,4$ impulsów na minutę ($p < 0,0001$).

Adres do korespondencji: Prof. Elyiahu Stoupel, Division of Cardiology, Rabin Medical Center, Petah Tiqwa 49100, Israel, tel. 972 9 7426 439, faks 0557 971 684, e-mail: stoupel@inter.net.il

Tłumaczenie: Dr med. Piotr Jędrusik

Wnioski: U pacjentów z kardiomiopatią głównie o charakterze niedokrwiennym oraz z ciężką dysfunkcją lewej komory VT/VF występują częściej w dni charakteryzujące się małą GMA i dużą CRA. Należy przeprowadzić dalsze badania w celu określenia mechanizmów wpływu aktywności neutronów na niestabilność elektryczną serca. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 566–570)

Słowa kluczowe: częstoskurcz komorowy, migotanie komór, implantowany kardiowerter-defibrylator, aktywność geomagnetyczna, aktywność promieniowania kosmicznego (neutronowego)

Wstęp

Nagle zgony sercowe (SCD, *sudden cardiac death*) pozostają fundamentalnym problemem w kardiologii [1]. U poszczególnych pacjentów występują one na ogół w bliskim związku czasowym z groźnymi dla życia zaburzeniami rytmu serca. Najczęstszymi czynnikami wyzwalającymi są częstoskurcz komorowy (VT, *ventricular tachycardia*) i migotanie komór (VF, *ventricular fibrillation*) [1]. W dotychczas przeprowadzonych badaniach wskazywano na związek między ryzykiem SCD a niektórymi środowiskowymi czynnikami fizycznymi [2–5]. Uwzględniając obecne możliwości kliniczne i niedawny postęp technologiczny, który pozwala na dokładniejsze określanie czasu wystąpienia arytmii poprzedzającej SCD, przeanalizowano zależność między występowaniem VT i VF, rejestrowanymi przez implantowane kardiowertery-defibrylatory (ICD, *implantable cardioverter-defibrillator*), a aktywnością geomagnetyczną (GMA, *geomagnetic activity*) i aktywnością promieniowania kosmicznego (neutronowego) (CRA, *cosmic ray activity*), aby przyczynić się do lepszego poznania kosmobiologii SCD.

Metody

Badana grupa obejmowała 85 pacjentów, w tym 73 mężczyzn (85,9%) i 12 kobiet, którym w latach 1995–2006 wszczepiono ICD. U wszystkich badanych występowała kardiomiopatia niedokrwienna (80% osób) lub o innej etiologii, której towarzyszyły groźne dla życia zaburzenia rytmu serca. Średni wiek pacjentów (\pm odchylenie standardowe) wynosił $69,35 \pm 11,37$ roku, w tym w grupie mężczyzn $70,15 \pm 11,33$ roku (mediana: 73 lata; zakres: 36–86 lat), a w grupie kobiet $64,77 \pm 13,63$ roku (mediana: 62 lata; zakres: 36–81 lat). Wśród osób bez kardiomiopatii niedokrwiennych średni wiek wynosił $52,55 \pm 11,6$ roku (mediana: 51 lat; zakres: 36–71 lat).

Fracja wyrzutowa lewej komory wynosiła mniej niż 30% u 63 pacjentów (74%). Średni czas

obserwacji chorych od wszczęcia ICD do ostatniego incydentu VT/VF był równy $3,33 \pm 2,27$ roku (mediana: 3 lata; zakres: 1–12 lat).

W grupie osób z kardiomiopatią niedokrwienną zawał serca przeżyło 61 pacjentów (89,7%); 10 badanych (14,7%) przeżyło więcej niż jeden zawał, 34 chorych (50,0%) poddano wcześniej operacji pomostowania tętnic wieńcowych, w tym 4 więcej niż jeden raz, a u 5 pacjentów przeprowadzono również zabieg wymiany zastawki. Ponadto 6 chorych operowano z powodu tętniaka aorty. Wszystkie te zdarzenia nastąpiły ponad 10–15 lat przed wszczęciem ICD. U 12 pacjentów (14,2%) występowała również przewlekła niewydolność nerek, a niektórzy z nich byli leczeni hemodializami. U 9 chorych występowało przewlekłe lub napadowe migotanie przedsionków. U 9 osób (10,5%) w leczeniu zastoinowej niewydolności serca zastosowano terapię resynchronizującą serce, czyli stymulację obukomorową. Kolejnym 3 chorym wszczepiono stymulator z powodu zaburzeń przewodzenia. U większości badanych występowały czynniki współistniejące, takie jak: zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca i palenie tytoniu, które często stwierdza się u pacjentów z kardiomiopatią niedokrwienną.

U 9 pacjentów (10,5%) występowała choroba tarczycy będąca powikłaniem długotrwałego podawania amiodaronu. Ponadto u 2 osób rozpoznano włóknienie płuc spowodowane stosowaniem tego preparatu.

Oprócz tego leku pacjenci otrzymywali statyny z powodu hiperlipidemii, leki przeciwplatekcyjne, inhibitory konwertazy angiotensyny, antagonistów receptora angiotensynowego, antagonistów aldosteronu, a także (z powodu zastoinowej niewydolności serca) diuretyki, karwedilol oraz rzadziej inne leki beta-adrenolityczne.

Wśród badanych u 7 pacjentów (8,2%) wystąpiło zresuscytowane nagle zatrzymanie krążenia, a u 8 (9,4%) stwierdzono wielokrotne omdlenia.

W niniejszej pracy w przypadku każdego pacjenta zebrano dane zarejestrowane przez ICD

Tabela 1. Gradacja aktywności geomagnetycznej

Kategoria	Zakres wskaźnika A*	Typowe wartości wskaźnika K**	Amplituda (nanotesle)
Cisza (stopień I)	$0 < A < 8$	Zwykle < 3	0–20
Niepokój (stopień II)	$8 < A < 16$	Zwykle < 3	21–40
Aktywność (stopień III)	$16 < A < 30$	Pojedyncze wartości wynoszące 4	41–70
Niewielka burza (stopień IV)	$30 < A < 50$	Na ogół 4–5	71–120
Znaczna burza (stopień IV)	$50 < A < 100$	Niekiedy osiągają 6	121–200
Ciężka burza (stopień IV)	$100 < A$	Niekiedy osiągają 7	od 201 do > 550

*A — dzienny indeks aktywności geomagnetycznej; **K — logarytmiczny wskaźnik aktywności geomagnetycznej (3-godzinny)

w ciągu całego okresu obserwacji (4383 dni), identyfikując dni, w których wystąpiły incydenty VT/VF zarejestrowane i leczone przez ICD. Wartości GMA i CRA w te same dni oraz w ciągu całego okresu objętego badaniem uzyskano z międzynarodowych obserwatoriów: *United States Air Force National Geophysical and Space Weather Prediction Centers* [6–8], Instytutu Ziemijskiego Magnetyzmu, Jonosfery i Propagacji Fal Radiowych (IZMIRAN) Rosyjskiej Akademii Nauk [9] oraz *Oulu University Neutron Monitoring Station* [10]. Aktywność geomagnetyczną oceniano za pomocą wskaźników Ap, Cp i Am, dzieląc ją na kategorie (tab. 1), natomiast aktywność promieniowania kosmicznego obliczano w impulsach na minutę, na podstawie pomiarów aktywności neutronów na powierzchni Ziemi.

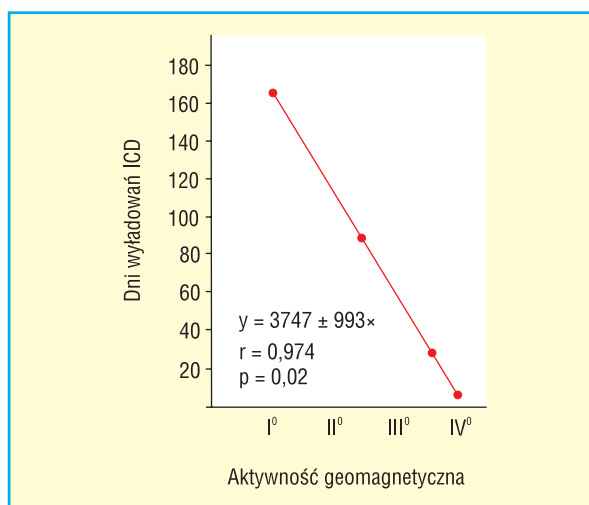
Analiza statystyczna

W analizie danych porównawczych posłużono się współczynnikami korelacji Pearsona (r) i ich prawdopodobieństwami oraz testem t -Studenta. Za istotne statystycznie uznano wartości p wynoszące 95% lub więcej, natomiast wartości 90–94% wskazywały na silną tendencję w kierunku istotności statystycznej.

Wyniki

Epizody VT/VF odnotowano podczas łącznie 284 dni w ciągu całego okresu objętego badaniem, a terapeutyczne wyładowanie ICD nastąpiło 580 razy.

W dniach występowania VT/VF średnia dzienna wartość GMA wynosiła $1,5 \pm 0,7$, co odpowiada I stopniowi aktywności (cisza, niewielka aktywność). Na rycinie 1 przedstawiono odwrotną zależność między wartościami GMA a występowaniem VT/VF ($r = -0,974$; $p = 0,02$). Natomiast w całym okresie obserwacji (4383 dni) aktywność neutronów była istotnie większa w dniach obecności VT/VF ($p < 0,0001$; ryc. 2). Wskaźniki GMA w latach 1990–

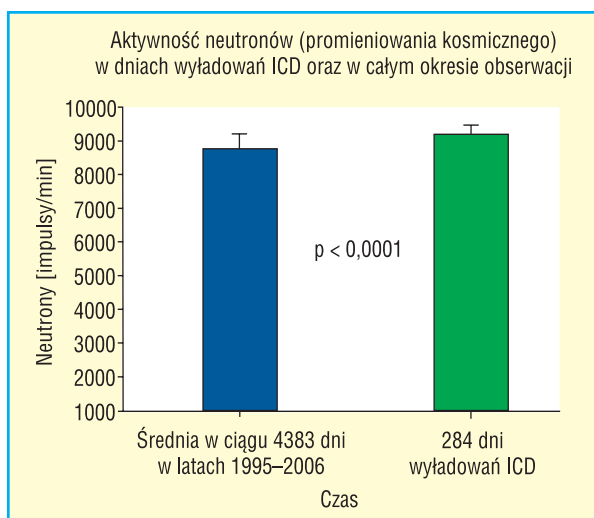


Rycina 1. Stopień aktywności geomagnetycznej (I–IV) w dniach ($n = 284$) wyładowań implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) z powodu częstoskurczu komorowego lub migotania komór

–2006 wykazywały silną ujemną korelację z CRA ($r = -0,55$; $p < 0,0001$). Podobnym związkiem z CRA charakteryzowały się również wskaźniki aktywności słonecznej ($r = -0,75$; $p < 0,0001$).

Dyskusja

W badaniach przeprowadzonych w ciągu ostatnich 15 lat wykazano związek między występowaniem zaburzeń rytmu serca i SCD a zmieniającą się aktywnością geomagnetyczną oraz aktywnością promieniowania kosmicznego (neutronów) [2–5, 10, 11]. Posługując się 24-godzinnym monitorowaniem holterowskim, wcześniej wykazano, że w dniach najmniejszej GMA, czyli aktywności I stopnia (cisza, niewielka aktywność), występowało więcej przedwczesnych pobudzeń przedsionkowych i komorowych niż w dniach większej GMA [10]. Podobne



Rycina 2. Aktywność promieniowania kosmicznego (neutronów) w impulsach na minutę w dniach ($n = 284$) wyładowań implantowanych kardiowerterów-defibrylatorów (ICD) z powodu częstoskurczu komorowego lub migotania komór, w porównaniu ze średnią uzyskaną w całym okresie obserwacji w latach 1995–2006 (4383 dni)

dane uzyskano w przypadku występowania częstoskurczu komorowego [12]. Wyniki odnoszące się do napadowego migotania przedsionków potwierdzono w oddzielnym badaniu [13]. W niedawno przeprowadzonym badaniu, w którym oceniano wyładowania ICD w odpowiedzi na występowanie VF u pacjentów spełniających kryteria z badania MADIT II (*Multi-center Automatic Defibrillator Implantation Trial II*), wykazano, że głównym czynnikiem wyzwalającym VF były dodatkowe pobudzenia komorowe [14].

W badaniach dotyczących SCD ujawniono, że zgony następujące w ciągu 3 godzin od wystąpienia groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca zdarzały się częściej w dniach małej GMA [2]. Te wyniki potwierdzono w dodatkowych badaniach przeprowadzonych w innych obszarach geograficznych, w których stwierdzono, że dni najmniejszej GMA charakteryzowały się częstszym występowaniem SCD w ciągu godziny od początku objawów klinicznych u mężczyzn w wieku powyżej 65. roku życia oraz mniejszą liczbą zgonów w ciągu 1–24 godzin od początku objawów u kobiet w wieku powyżej 65 lat [3]. Częstość występowania wczesnych SCD (następujących w ciągu godziny od początku objawów) zmniejszała się wraz ze wzrostem dziennych wartości GMA [5]. Podobne wyniki uzyskano w przypadku ostrego zawału serca [15].

Wyniki przedstawionego badania potwierdzają rezultaty uzyskane we wcześniejszym doniesieniu

dotyczącym związku między wyładowaniami ICD a małą GMA [16]. W odpowiedzi na krytykę, że początkowe wyniki mogły być przypadkowe [17], przeanalizowano znacznie większą grupę obserwowaną przez dłuższy czas, a ponadto uwzględniono pomiary zarówno GMA, jak i CRA. Stwierdzono większą CRA w dniach występowania VT/VF, co jest zgodne z innymi badaniami, w których zaobserwowano większą aktywność w dniach wyładowań ICD [18] oraz w dniach występowania SCD związanych z ostrym zawałem serca [15, 19]. Ponadto w badaniu pośmiertnym obejmującym 780 pacjentów stwierdzono związek między CRA a zgonami z powodu pęknięcia mięśnia sercowego, ponownego ostrego zawału serca oraz zakrzepicy wieńcowej i SCD przed wystąpieniem ostrego zawału serca [4].

Autorzy niniejszego doniesienia sądzą, że większa CRA, która występuje w czasie mniejszej GMA i mniejszej aktywności słonecznej [20], przyczynia się do niestabilności elektrycznej serca, zwłaszcza u pacjentów z uszkodzeniem mięśnia sercowego z powodu przebytych zawałów lub z kardiomiopatią niedokrwienną, jak w analizowanej grupie chorych. Zakłada się, że neutrony wchodzi w interakcje z jonami H^+ , które są łatwo dostępne w lipidach tkankowych, tworząc protony zaburzające prawidłową czynność tkanek. Jak wykazano w badaniach dotyczących radioterapii [21], ta aktywność wywiera silne działanie uszkodzające jądra komórek, które są już uszkodzone z powodu niedokrwienia lub zawału. Zmianom tym towarzyszą: niestabilność elektryczna serca, asynchronia przewodzenia, pobudzenia dodatkowe, VT oraz VF [2–5, 14, 16, 18, 19].

Powyższe wyniki powinny stanowić podstawę do dalszych badań w celu ustalenia, czy sztuczne pole magnetyczne może chronić pacjentów z ICD przed groźnymi dla życia zaburzeniami rytmu serca (uwzględniając jego potencjalnie niekorzystny wpływ na te urządzenia, a także możliwy wpływ na wskaźniki krzepnięcia i zapalenia) [11, 22]. Należy zauważyć, że leczenie za pomocą pola magnetycznego wykorzystuje się już u pacjentów z ciężką depresją [23, 24].

Ograniczenia badania

Większość pacjentów objętych niniejszym badaniem stanowili mężczyźni z kardiomiopatią niedokrwienną. W przeprowadzonych badaniach dowiedziono różnic czynności ICD u kobiet oraz pacjentów z innymi typami kardiomiopatii/patologii dotyczącej mięśnia sercowego [25], a więc ocena bardziej zróżnicowanej grupy pacjentów dostarczyłaby dodatkowych informacji.

Wnioski

Prawdopodobnie epizody VT/VF rejestrowane i leczone przez ICD wykazują odwrotny związek z dziennym poziomem GMA oraz są bezpośrednio skorelowane z CRA (mierzoną na podstawie fluktuacji neutronów). Należy przeprowadzić kolejne badania w celu określenia mechanizmu możliwego arytmogennego oddziaływania fizycznych zmian środowiskowych.

Oświadczenie

Autorzy artykułu oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

Piśmiennictwo

1. Priory S., Zipes D. Sudden cardiac death. Blackwell Publishing, New York 2005: 304.
2. Stoupeł E. Sudden cardiac death and ventricular extrasystoles on days with four levels of geomagnetic activity. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 1993; 4: 357–366.
3. Stoupeł E., Domarkiene S., Radishauskas R., Abramson E., Israelevich P., Sulkes J. Sudden cardiac death and geomagnetic activity: Links to age, gender and agony time. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2002; 13: 11–21.
4. Stoupeł E., Domarkiene S., Radishauskas R., Abramson E., Israelevich P., Sulkes J. Neutrons and sudden cardiac death (SCD) codes 121-125 ICD 10. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2006; 17: 45–54.
5. Stoupeł E., Babayev E.S., Mustafa F.R., Abramson E., Israelevich P., Sulkes J. Clinical cosmobiology-sudden cardiac death and daily/monthly geomagnetic, cosmic ray and solar activity-the Baku study (2003–2005). *Sun Geosphere* 2006; 1: 13–16.
6. Solar Indices Bulletin (monthly). National Geophysical Data Center, Boulder, Colorado, USA.
7. Geomagnetic Indices Bulletin (monthly). National Geophysical Data Center, Boulder, Colorado, USA.
8. Preliminary Report and Forecast of Solar Geophysical Data (weekly). Space Weather Prediction Center, Boulder, Colorado, USA.
9. Neutron Monitoring Data (monthly, daily). Moscow Neutron Monitoring Station, Izmiran Institute. Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia.
10. Neutron Monitoring Data (monthly, daily). Neutron Monitoring Station, Oulu University, Oulu, Finland.
11. Stoupeł E. The effect of geomagnetic activity on cardiovascular parameters. *Biomed. Pharmacother.* 2002; 56 (supl. 2): s247–s256.
12. Stoupeł E. Holter detected ventricular tachycardia. Differences in 4 levels of geomagnetic activity. *International Symposium on Sudden Cardiac Death. Barcelona. Revista Latina De Cardiologia* 1999; supl. 1: 14.
13. Anthony R., Daubert J.P., Zareba W. i wsp. Mechanisms of ventricular fibrillation initiation in MADIT II patients with implantable cardioverter defibrillators. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 2008; 31: 144–150.
14. Stoupeł E., Martfel N., Rotenberg Z. Paroxysmal atrial fibrillation and stroke (cerebrovascular accidents) in males and females above and below age 65 on days of different geomagnetic activity. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 1994; 5: 315–329.
15. Stoupeł E., Babayev E., Mustafa F., Abramson E., Israelevich P., Sulkes J. Acute myocardial infarction occurrence: Environmental links, Baku 2003–2005 data. *Med. Sci. Monit.* 2007; 13: BR175–BR179.
16. Stoupeł E., Kusniec J., Mazur A. i wsp. Temporal relationship of implantable cardioverter-defibrillator discharges and environmental physical activity. *PACE*, 2005; 28: 777–781.
17. Fisher J.D. Editorial comment. A straw man? *PACE* 2005; 28: 777.
18. Stoupeł E., Israelevich P., Kusniec J. i wsp. Are neutrons involved in the pathogenesis of life threatening cardiac arrhythmias? *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2006; 17: 55–62.
19. Stoupeł E., Domarkiene S., Radishauskas R., Bernotiene G., Abramson E., Sulkes J. Data about in-hospital cardiac arrhythmia of patients with acute myocardial infarction. 7th Biannual International Symposium Arrhythmia Lithuania. *Seminars Cardiol.* 2004; 19: 168.
20. Stoupeł E., Israelevich P., Petrauskiene J. i wsp. Cosmic ray activity and monthly number of deaths: A correlative study. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2002; 3: 23–32.
21. Nias A.H.W. An introduction to radiotherapy. John Wiley & Sons, New York, NY 1998 (przedrukowano w 2000 r.).
22. Stoupeł E., Abramson E., Israelevich P., Sulkes J., Harrell D. Dynamics of C-reactive protein (CRP) level and cosmophysical activity. *Eur. J. Inter. Med.* 2007; 18: 124–128.
23. Grisaru N.J., Abarbanel R., Belmaker H. Slow magnetic stimulation of motor cortex and frontal lobe in depression and schizophrenia. *Acta Neuropsychiatr.* 1995; 7: 221–523.
24. Rohan M., Parow A., Stoll A.L., Demopoulos C., Friedman S., Dager S. Low-field magnetic stimulation in bipolar depression using an MRI-based stimulation. *Am. J. Psychiatry* 2004; 161: 93–98.
25. Kadish A., Dyer A., Daubert J.P. i wsp. Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2151–2158.