

Kardiovaskulární rizika systémové léčby glukokortikoidy

Jiří Vymětal, Pavel Horák

3. interní klinika – nefrologická, revmatologická a endokrinologická FN Olomouc

Glukokortikoidy jsou skupinou léků, která je používána k léčbě celé řady imunitně podmíněných chorob a stavů v mnoha oborech, včetně akutních stavů. Jedná se na jedné straně o velmi efektivní léky, které však na druhé straně mají i mnoho nežádoucích účinků, zejména při jejich dlouhodobém užívání a ve vyšších dávkách. Ve sdělení předkládáme přehled poznatků a evidenci o kardiovaskulárních rizicích léčby glukokortikoidy a jejich klinických formách, které jsou stále vnímány spíše v kontextu klasických rizikových faktorů kardiovaskulárních onemocnění, jako je hypertenze, dyslipidemie apod.

Klíčová slova: glukokortikoidy, kardiovaskulární riziko.

Cardiovascular risks of systemic corticosteroid therapy

Glucocorticoids are a group of drugs used to treat a wide range of immune-mediated diseases and conditions in many fields, including acute conditions. On the one hand, they are very effective drugs, but on the other hand, they also have many side effects, especially when used for long periods of time and at higher doses. In this communication, we present a review of the knowledge and evidence on the cardiovascular risks of glucocorticoid treatment and their clinical forms, which are still perceived more in the context of classical risk factors for cardiovascular disease, such as hypertension, dyslipidemia, etc.

Key words: glucocorticoids, cardiovascular risk.

Úvod

Glukokortikoidy od svého zavedení do klinické již před 76 lety (1) našly uplatnění prakticky ve všech oborech medicíny, využívají se především pro své protizánětlivé a imunosupresivní účinky v revmatologii, nefrologii, alergologii, pneumologii, neurologii, dermatologii, transplantační medicíně, včetně akutních stavů, v intenzivní medicíně, dále v onkologii u komplikací maligních onemocnění a zvládání nežádoucích účinků imunoterapie. Glukokortikoidy mají z podstaty svého komplexního působení i řadu nežádoucích účinků, a proto je systémová léčba v řadě indikací nahrazována bezpečnějšími formami, např. lokální či inhalační aplikací, přesto zůstává systémové podání kortikoidů často léčbou první volby a nezřídka hraje život zachraňující roli. Přehled hlavních nežádoucích účinků systémové léčby kortikoidy je uveden v tabulce 1. Tento přehled je dále zaměřen na kardiovaskulární účinky a rizika.

Kardiovaskulární účinky

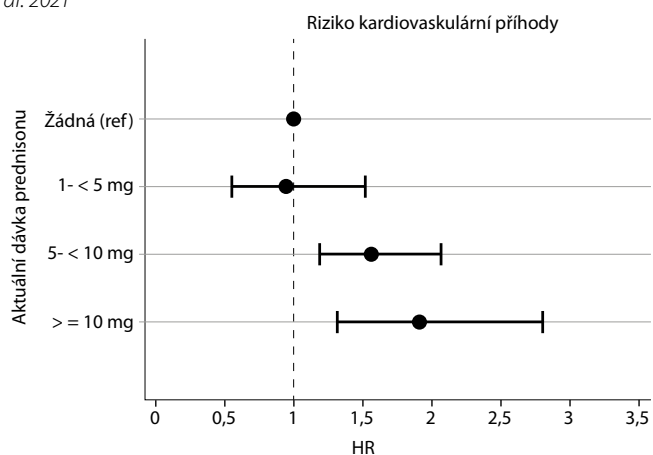
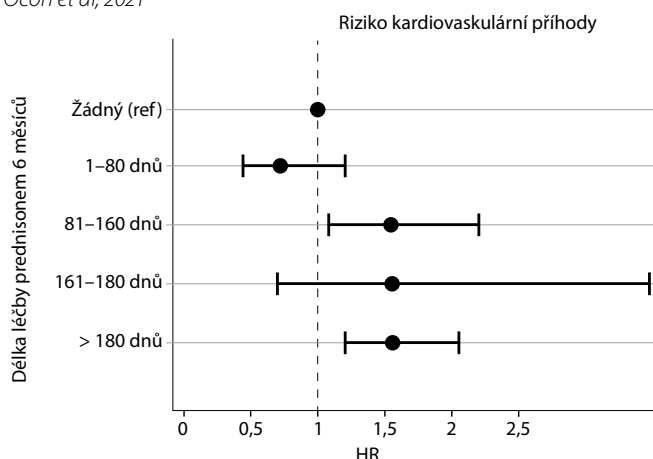
Užívání glukokortikoidů je spojeno s řadou nežádoucích kardiovaskulárních účinků, jako je retence tekutin, hypertenze, předčasná ateroskleróza, žilní trombembolismus a arytmie. Jejich přehled, vztah k dávce a relevantní opatření jsou uvedeny v tabulce 2.

Riziko kardiovaskulárních onemocnění je závislé na dávce a narůstá s délkou léčby. Nedávná rozsáhlá analýza zahrnující 19 902 osob, která sledovala výskyt kardiovaskulárních příhod po zahájení léčby u kortikoidně naivních pacientů s revmatoidní artritidou prokázala, že riziko signifikantně narůstá již od relativně nízké dávky (ekvivalent prednisolonu > 5–9 mg/den) a délkou léčby převyšující 80 dní (Graf 1 a 2). Data byla adjustována na klasické kardiovaskulární rizikové faktory kardiovaskulárních chorob (2).

Hranice rizikové dávky se v jednotlivých analýzách a studiích mírně liší. Rozdíly v biologické dostupnosti glukokortikoidů a aktivaci recep-

Tab. 1. Nežádoucí účinky dlouhodobé léčby kortikoidů

Muskuloskeletální	Osteoporóza, osteonekróza, myopatie
Metabolické a endokrinní	Hyperglykemie, diabetes mellitus, dyslipidemie, obezita, Cushingův syndrom, retardace růstu, adrenální suprese
Gastrointestinální	Gastropatie, vředová choroba, krvácení z GIT, steatóza jater, pancreatitis
Kardiovaskulární	Hypertenze, ischemická choroba srdeční, srdeční selhání, arytmie
Dermatologické	Atrofie kůže, ekchymóza, purpura, strie, eroze, akné, hirsutismus, alopecie, porucha hojení ran
Neuropsychiatrické	Změny nálad, labilita, delirium, deprese, euforie, anxieta, kognitivní poruchy, psychóza, demence
Oční	Katarakta, glaukom, mydriáza, oportunní oční infekce, chorioretinopatie
Imunitní	Imunosuprese, predispozice infekci, reaktivace latentní infekce

Graf 1. Riziko kardiovaskulární příhody v závislosti na dávce. Ocon et al. 2021**Graf 2.** Riziko kardiovaskulární příhody v závislosti na délce léčby. Podle Ocon et al; 2021

torů ovlivňují účinnost a toxicitu různých glukokortikoidů. Genetické polymorfismy v glukokortikoidním receptoru a metabolismu glukokortikoidů proto mohou ovlivňovat jejich účinky. Tato variabilita pomáhá vysvětlit rozdílnou rezistenci na léčbu a toxicitu u jednotlivých pacientů. Nejvíce dat z hlediska kardiovaskulárních rizik je k dispozici o prednisonu a prednisolonu indikovaných v léčbě autoimunitních onemocnění u revmatologických pacientů. Hydrokortizon používaný

Tab. 2. Hlavní kardiovaskulární účinky kortikoidů, vztah k dávce a možnosti intervence

	Výskyt u dávky prednisonu	Intervence
Retence tekutin	≥ 5 mg/den	sledování hmotnosti, diuretika
Hypertenze	< 10 mg/den	kontroly TK, antihypertenziva
Předčasná manifestace aterosklerózy, (MACE)	≥ 7,5 mg/den	zohlednit glukokortikoidy jako rizikový faktor
Arytmie (maligní)	pulzní terapie (metylprednisolon 500–1000 mg/den)	monitorace EKG u pacientů s onemocněním srdce
Trombeembolická choroba (TEN)	< 20 mg/den	zohlednit kortikoidy jako rizikový faktor, profylaxe
Hyperliporotemie	> 10 mg/den	screening/léčba HLP

MACE – major adverse cardiovascular events

jako substituční léčba u adrenální insuficience má pravděpodobně stejný profil kardiovaskulárních rizik (3).

Hypertenze je známým nežádoucím účinkem glukokortikoidů a byla pozorována až u 20 % pacientů s iatrogenním Cushingovým syndromem (4). Jedná se o nežádoucí účinek související s dávkou a u pacientů užívajících nízké dávky glukokortikoidů (< 10 mg/den prednisonu) je málo pravděpodobný (5–7). Na základě souhrnných údajů ze studií zahrnujících pacienty s revmatoidní artritidou nebyl krevní tlak významně vyšší u pacientů, kteří byli randomizováni k podávání nízkých dávek glukokortikoidů (ekvivalent 7,5 mg/den prednisonu nebo méně) po dobu dvou let, ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo (8). U pacientů užívajících nízké dávky lze významnou hypertenzi lépe vysvětlit věkem a počátečním krevním tlakem než samotnými glukokortikoidy. Mechanismus, kterým může léčba glukokortikoidy zvyšovat krevní tlak, není zcela znám (9). Uplatňuje se vzestup renální vaskulární rezistence, celková periferní vaskulární rezistence je nezměněna. Podávání kortizolu vede k retenci sodíku, zvyšuje se plazmatický a extracelulární objem a tělesná hmotnost. Léčba hypertenze vniklé v souvislosti s kortikoidy se řídí zvyklými doporučeními.

Retence tekutin – zejména vyšší dávky glukokortikoidů mohou podporovat retenci tekutin, což je zvláště důležité u pacientů s onemocněním srdce nebo ledvin. Při podání pulzních dávek metylprednisolonu může dojít ke kardiální dekompenzaci a je potřeba zohlednit infuzní objem, sledovat bilanci a případně upravit diuretickou léčbu.

Předčasné aterosklerotické onemocnění – Užívání glukokortikoidů je spojeno se zvýšeným výskytem infarktu myokardu, cévní mozkové příhody, srdečního selhání a úmrtnosti ze všech příčin, přinejmenším při dávkách vyšších než 5 až 7,5 mg/den (10). Revmatické onemocnění samo o sobě však může být nezávislým rizikovým faktorem pro předčasné aterosklerotické postižení a tato skutečnost může být komplikující pro současné studie, i když většina z nich se snaží tento fakt zohlednit. Souvislost mezi užíváním glukokortikoidů a aterosklerotickým onemocněním je méně jasná, pokud se studie omezují na populaci, která glukokortikoidy užívá pro zánětlivá onemocnění (11–13). V rozsáhlé longitudinální kohortové studii více než 12 000 pacientů s revmatoidní artritidou byl hodnocen vztah mezi expozicí glukokortikoidům a vý-

skytem závažných nežádoucích kardiovaskulárních příhod (MACE) po průměrnou dobu sledování 8,7 roku (14). Pacienti užívající > 5 mg/den prednisolonu měli vyšší riziko MACE ve srovnání s pacienty, kteří glukokortikoidy neužívali (upravený poměr rizik [HR] 2,20), přičemž riziko se zvyšovalo při střednědobém (do 180 dnů) a dlouhodobém (> 180 dnů) užívání. Riziko MACE se významně nelišilo u pacientů užívajících méně než 5 mg prednisolonu ve srovnání s pacienty neužívajícími glukokortikoidy. Tyto závěry korelují s výsledky zmiňovanými v úvodu.

Arytmie – v několika studiích byla zjištěna souvislost užívání glukokortikoidů s rizikem fibrilace a flutteru síní (15). V populační studii bylo současné užívání glukokortikoidů častější u 20 221 pacientů s fibrilací nebo flutterem síní ve srovnání s kontrolami (6,4 % oproti 2,6 %) (16). Současné užívání glukokortikoidů bylo spojeno s významně zvýšeným rizikem fibrilace nebo flutteru síní ve srovnání s těmi, kteří glukokortikoidy nikdy neužívali (upravený poměr šancí [OR] 1,9). Riziko bylo zvýšené u nových uživatelů a dlouhodobých uživatelů, ale nikoliv u bývalých uživatelů (OR 3,6, 1,7 a 1,0) a nesouviselo s tím, zda bylo přítomno plicní či kardiovaskulární onemocnění. U glukokortikoidů byla rovněž hlášena sinusová bradykardie, zejména při vyšším „pulzním“ dávkování (17). U ojedinělých pacientů, kterým byly podávány pulzní infuze glukokortikoidů (metylprednisolon 1 g/den v několika infuzích), byly hlášeny závažné nežádoucí kardiovaskulární toxicity, včetně náhlé smrti (18). V mnoha z těchto případů však bylo obtížné určit, zda tento nežádoucí účinek lze přičíst spíše glukokortikoidům, nebo základnímu onemocnění, které si léčbu vyžádalo. Proto je u pacientů s významným srdečním onemocněním, kteří jsou léčeni pulzní glukokortikoidní terapií, zejména u těch, kteří užívají diuretika, jejichž užívání může být rovněž spojeno s poruchami elektrolytů, indikováno monitorování srdce.

Plicní embolie a žilní trombotické příhody – u pacientů léčených glukokortikoidy v denní klinické praxi nejsou zdaleka vzácné. Rovněž literatura dokládá, že glukokortikoidy mohou být spojeny se zvýšeným rizikem plicní embolie a žilní trombózy (VTE). V retrospektivní studii, která srovnávala 648 pacientů chronicky užívajících glukokortikoidy pro astma s běžnou populací, se ukázalo, že jak těžké astma, tak perorální glukokortikoidy jsou nezávislými rizikovými faktory pro plicní embolii (HR 3,33, 95% CI 1,16–9,93 a 2,82, 95% CI 1,09–7,30) (19). Dvě velké retrospektivní studie využívající národní registry ve Spojených státech zjistily zvýšené riziko VTE. Kohortová studie hodnotila riziko VTE

u 27 452 dospělých osob užívajících krátkodobě (tj. méně než 30 dní) glukokortikoidy po dobu tří let. Během 30 dnů užívání glukokortikoidů byla zaznamenána zvýšená míra výskytu VTE (poměr incidence 3,33, 95% CI 2,78–3,00), která se pak během následujících 31 až 90 dnů snížila (20). Jiná analýza 94 620 neurochirurgických pacientů zjistila, že glukokortikoidy byly spojeny se zvýšeným rizikem plicní embolie (OR 1,47, 1,13–1,90) a hluboké žilní trombózy (OR 1,55, 1,28–1,87) během 30 dnů po operaci (21).

Hyperlipidemie – předpokládá se, že účinek glukokortikoidů na aterosklerotické cévní onemocnění je částečně zprostředkován zvýšenou hladinou nefunkčních lipoproteinů. Studie analyzující vliv glukokortikoidů na hyperlipidemii však mají nejednotné výsledky a jejich interpretace je komplikována obtížným odlišením účinků způsobených aktivitou onemocnění od účinků přímo souvisejících se samotnými léky. Studie u pacientů se systémovým lupus erythematoses (SLE) ukázaly, že nepříznivé účinky glukokortikoidů na lipidový profil jsou závislé na dávce a vyskytují se pouze při dávkách prednisonu vyšších než 10 mg/den (22).

V souvislosti s tímto tématem nelze nezmínit, že snížení kardiovaskulárního rizika spočívá zejména u revmatických chorob v efektivní léčbě základní choroby. Revmatologické společnosti mají vypracovaná detailní doporučení obsahující principy léčby cílená právě na snížení kardiovaskulárního rizika u jednotlivých revmatických chorob (23).

Jak již bylo uvedeno v úvodu, glukokortikoidy mají celé spektrum i dalších nežádoucích účinků, komplexní pohled na tuto širokou problematiku a praktické aspekty přinesl časopis Vnitřní lékařství i v minulosti (24).

Závěr

- Dlouhodobá léčba glukokortikoidy zvyšuje riziko kardiovaskulárních příhod, které proporcionálně narůstá s dávkou a délkou léčby.
- Kortikosteroidy zároveň snižují aktivitu autoimunitní choroby, která často představuje zvýšené kardiovaskulární riziko sama o sobě.
- Je kladen důraz na včasné snížení dávky a délky kortikoidní terapie při dosažení remise, a zvážit alternativní možnosti terapie. Kortikoidy nadále zůstávají neodmyslitelnou léčbou v řadě indikací.
- Snížení kardiovaskulárního rizika neznamena jen obezřetnost stran kortikoidů. Současně je nutné monitorovat a řádně intervenovat rizikové faktory.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Publikace byla zpracována s využitím uvedené literatury a nebyla publikována ani zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:** Žádný. **Financování:** Podpořeno grantem IGA_UP_LF_2024_04 a MZ ČR RVO FNOL-009889. **Registrace v databázích:** N/A. **Projednání etickou komisí:** N/A.

LITERATURA

1. Benedek TG. History of the development of corticosteroid therapy. Clin Exp Rheumatol. 2011;29(5 Suppl 68):S-5-12.
2. Ocon AJ, Reed G, Pappas DA et al. Short-term dose and duration-dependent glucocorticoid risk for cardiovascular events in glucocorticoid-naïve patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2021;80(12):1522-9.
3. Smith DJF, Prabhudev H, Choudhury S et al. Prednisolone has the same cardiovascular risk profile as hydrocortisone in glucocorticoid replacement. Endocr Connect. 2017;6(8):766-72.
4. Whitworth JA. Mechanisms of glucocorticoid-induced hypertension. Kidney Int. 1987;31(5):1213-24.
5. Huscher D, Thiele K, Gromnica-Ihle E et al. Dose-related patterns of glucocorticoid-induced side effects. Ann Rheum Dis. 2009;68(7):1119-24.
6. Mebrahtu TF, Morgan AW, West RM et al. Oral glucocorticoids and incidence of hypertension in people with chronic inflammatory diseases: a population-based cohort study. CMAJ. 2020;192(12):E295-E301.
7. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008;47(11):72-5.
8. Palmowski A, Boers M, Kirwan J et al. The Effect of Low-Dose Glucocorticoids Over Two Years on Weight and Blood Pressure in Rheumatoid Arthritis. Ann Intern Med. 2024;177(4):546-7.
9. Whitworth JA. Adrenocorticotrophin and steroid-induced hypertension in humans. Kidney Int Suppl. 1992;37:S34-7.

10. Souverein PC, Berard A, Van Staa TP et al. Use of oral glucocorticoids and risk of cardiovascular and cerebrovascular disease in a population based case-control study. *Heart*. 2004;90(8):859-65.
11. Ajeganova S, Svensson B, Hafström I et al. Low-dose prednisolone treatment of early rheumatoid arthritis and late cardiovascular outcome and survival: 10-year follow-up of a 2-year randomised trial. *BMJ Open*. 2014;4(4):e004259.
12. Pujades-Rodriguez M, Morgan AW, Cubbon RM et al. Dose-dependent oral glucocorticoid cardiovascular risks in people with immune-mediated inflammatory diseases: A population-based cohort study. *PLoS Med*. 2020;17(12):e1003432.
13. Aviña-Zubieta JA, Abrahamowicz M, De Vera MA et al. Immediate and past cumulative effects of oral glucocorticoids on the risk of acute myocardial infarction in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Rheumatology (Oxford)*. 2013;52(1):68-75.
14. So H, Lam TO, Meng H et al. Time and dose-dependent effect of systemic glucocorticoids on major adverse cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis*. 2023;82(11):1387-93.
15. van der Hooft CS, Heeringa J, Brusselle GG et al. Corticosteroids and the risk of atrial fibrillation. *Arch Intern Med*. 2006;166(9):1016-20.
16. Christiansen CF, Christensen S, Mehnert F et al. Glucocorticoid use and risk of atrial fibrillation or flutter: a population-based, case-control study. *Arch Intern Med*. 2009;169(18):1677-83.
17. Akikusa JD, Feldman BM, Gross GJ et al. Sinus bradycardia after intravenous pulse methylprednisolone. *Pediatrics*. 2007;119(3):e778-82.
18. White KP, Driscoll MS, Rothe MJ et al. Severe adverse cardiovascular effects of pulse steroid therapy: is continuous cardiac monitoring necessary? *J Am Acad Dermatol*. 1994;30(5 Pt 1):768-73.
19. Majoor CJ, Kamphuisen PW, Zwinderman AH et al. Risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in asthma. *Eur Respir J*. 2013;42(3):655-61.
20. Waljee AK, Rogers MA, Lin P et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017;357:j1415.
21. Lieber BA, Han J, Appelboom G et al. Association of Steroid Use with Deep Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients: A National Database Analysis. *World Neurosurg*. 2016;89:126-32.
22. Petri M, Perez-Gutthann S, Spence D et al. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 1992;93(5):513-9.
23. Drosos GC, Vedder D, Houben E et al. EULAR recommendations for cardiovascular risk management in rheumatic and musculoskeletal diseases, including systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2022;81(6):768-79.
24. Kršek M. [Systemic glucocorticoids treatment: practical view]. *Vnitř Lek*. 2015;61(10):905-13.