

používané zástupce glukokortikoidů v revmatologii patří systémově podávaný prednison a methylprednisolon. Lokálně se pak využívá methylprednisolon. Méně se pak setkáváme s dexamethasonem, triamcinolonem a beta-metasonem.

Mechanismus účinku glukokortikoidů

Jsou popisovány dva mechanismy působení glukokortikoidů, konkrétně přímé ovlivnění genové exprese, takzvaný genomický a negenomický účinek (5).

Genomický účinek je zodpovědný hlavně za účinky protizánětlivé a imunosupresivní. Typicky se vyskytuje od nízkých dávek. Jeho nástup je pomalejší v řádu hodin až dní. Glukokortikoidy jsou lipofilní látky, což jim umožňuje velice snadno procházet buněčnými membránami. Po vstupu do buňky se váží na glukokortikoidní receptory v cytoplasmě. S těmito receptory vytváří glukokortikoid-cytosolový glukokortikoidní receptor komplex, který se dostává do buněčného jádra a zde se váže na specifické DNA sekvence nazývané glukokortikoidní responzivní elementy, a tímto regulují expresi genů, díky které se začnou odehrávat dva děje, transaktivace a transreprese (5). **Transaktivace** vede ke zvýšení produkce některých regulačních látek, mechanismem navázání komplexu glukokortikoid-receptor na sekvence DNA nazývané glukokortikoidní responzivní elementy. Mezi tyto látky se řadí lipokortin-1 zodpovědný za inhibici fosfolipázy A_2 , IL-10, který slouží jako protizánětlivý cytokin, inhibitor NF- κ B potlačující syntézu prozánětlivých látek, glukózo-6-fosfatáza a fosfoenolpyruvátkarboxykináza ovlivňující metabolismus glukózy, tyrosin aminotransferáza zodpovědná za katabolismus aminokyselin, ALP a osteoprotegerin, které ovlivňují metabolismus kostní tkáně (5, 6, 7). **Transreprese** znamená inhibici transkripce prozánětlivých genů, bez přímého navázání na DNA. K tomu dochází interakcí komplexu glukokortikoid-receptor s transkripčními faktory, nebo blokací transkripčních koaktivátorů. Mezi molekuly ovlivněné tímto mechanismem patří například řada klíčových prozánětlivých interleukinů IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, dále TNF- α , INF- γ , který běžně aktivuje makrofágy a COX-2 ovlivňující syntézu prostaglandinů. Genomické transaktivací

účinky jsou spojovány s výskytem nežádoucích účinků. Proto je snaha o vývoj selektivních glukokortikoidů, které by ovlivňovaly pouze transrepresi (5, 6, 7).

Negenomický účinek je navozen vysokými dávkami, a protože nevyžaduje syntézu proteinů, jeho nástup je v rámci sekund až minut (5). Jsou důležité u rychlých odpovědí organismu, například při zvládnání akutního stresu, ovlivnění kardiovaskulárního systému, buněčné signalizace a neuroprotektivních účinků. Mechanismus působení negenomových účinků se uskutečňuje pěti způsoby:

- Interakce s buněčnými membránami: glukokortikoidy se mohou rychle vázat na specifické membránové receptory, nebo interagovat přímo s fosfolipidovou vrstvou buněčných membrán. Tato interakce může rychle měnit vlastnosti membrány, čímž ovlivňuje aktivitu receptorů a transportérů lokalizovaných v membráně.
- Ovlivnění iontových kanálů: glukokortikoidy rychle ovlivňují funkci iontových kanálů, zejména těch, které regulují pohyb vápníku (Ca^{2+}), sodíku (Na^+), draslíku (K^+) a chloridových (Cl^-) iontů. Tento účinek může rychle změnit intracelulární koncentrace těchto iontů, což následně ovlivní mnoho buněčných procesů, jako například svalovou kontrakci, buněčnou sekreci a zánětlivou odpověď.
- Modulace intracelulárních signalizačních drah: glukokortikoidy mohou ovlivňovat fosforylaci a aktivitu různých intracelulárních kináz (např. proteinkinázy A, proteinkinázy C a MAP-kinázy) či fosfatáz. Dochází tak k rychlému ovlivnění signálních drah a změnám ve fosforylačním stavu proteinů bez nutnosti genové transkripce.
- Interakce s cytoplazmatickými proteiny: glukokortikoidy mohou rychle interagovat s cytoplazmatickými proteiny, jako jsou heat-shock proteiny (např. Hsp90), což může rychle modulovat jejich aktivitu a ovlivnit lokalizaci dalších receptorů nebo enzymů v buňce. Tyto interakce mohou také vést k rychlé aktivaci nebo inaktivaci některých proteinů.
- Vliv na mitochondrie: glukokortikoidy mohou rychle ovlivnit funkci mitochondrií, včetně regulace energetického metabolismu a apoptózy (9).

Glukokortikoidy ovlivňují vrozenou i adaptivní imunitu několika mechanismy: ovlivnění fagocytózy a produkce cytokinů makrofágy, zvýšení odbourávání bradykininu, což vede k vazokonstrikci, redukcii otoku a zmírnění bolesti, snížení exprese COX-2 se zachováním COX-1, snížení produkce prostaglandinů, leukotrienů a dalších produktů kyseliny arachidonové. Glukokortikoidy dále ovlivňují krevní elementy bílé řady navozením apoptózy dendritických buněk, redistribuci monocytů a lymfocytů navozující periferní monocytopenii. Dále ovlivňují adhezi neutrofilů k cévní stěně, a tím způsobí neutrofilii, tím je omezen průnik neutrofilů k místě zánětu, nicméně samotná funkce neutrofilů ovlivněna není. Snižují množství eozinofilů a basofilů, snižují uvolnění histaminu a zabraňují degranulaci žírných buněk (5).

Rizika, vedlejší a nežádoucí účinky terapie glukokortikoidy a jejich interakce

Dlouhodobé podávání glukokortikoidů je spojeno s řadou nežádoucích účinků. Mohou se objevit již během terapie, nebo i po jejím ukončení. Komplikace terapie jsou obvykle závislé na dávce a době podávání glukokortikoidů. Jejich výskyt je prakticky nevyhnutelný, ale individuální náchylnost je rozdílná, někteří pacienti mají nežádoucí účinky již při malých dávkách, jiní je nepocítují ani při vysokých dávkách. Obecně platí, že čím vyšší dávka je podávána, tím častěji a dříve se objeví nežádoucí účinky, obdobně je to i s jejich závažností.

Infekční komplikace se více objevují od dávky vyšší než 10 mg prednisonu denně, častěji se vyskytují bakteriální infekce, hlavně stafylokokové, vzácněji pak mykobakteriální či infekce způsobené *Pneumocystis jiroveci* (10). Zvýšené riziko je také pro virové a mykotické infekce. Při dávkách již 7,5–10 mg prednisonu je zatížen kardiovaskulární systém rizikem arteriální hypertenze, akcentovanou aterosklerózou, glukokortikoidy zvyšují exkreci draslíku, a tím přispívají k riziku rozvoje srdeční arytmie. Při terapii glukokortikoidy je těžší vyšší náchylnost k trombózám. Glukokortikoidy snižují vlastní sekreci kortizolu zpětnovazebnou inhibicí na ACTH, se kterou je nutno počítat při vysazování dlouhodobě užívaných vyšších dávek. Dále zvyšují inzulínovou rezistenci,