

Received: 2012.11.05
Accepted: 2013.04.23
Published: 2013.06.22

Metyloprednizolon – ostre urazy rdzenia kręgowego, korzyści czy zagrożenia?

Methylprednisolone – acute spinal cord injury, benefits or risks?

Maciej Tęśiorowski¹, Tomasz Potaczek¹, Barbara Jasiewicz¹, Jacek Sapa²,
Małgorzata Zygmunt²

¹Katedra i Klinika Ortopedii i Rehabilitacji w Zakopanem Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

²Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum

Streszczenie

Metyloprednizolon to syntetyczny glikokortykosteroid o silnym i długotrwałym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym oraz immunosupresyjnym. Mechanizm działania metyloprednizolonu jest wynikiem wielu zmian komórkowych. Stosowany jest w wielu schorzeniach, takich jak: choroby reumatyczne, autoimmunologiczne, stany alergiczne, wstrząs anafilaktyczny, astma. Metyloprednizolon znalazł także zastosowanie u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego, w celu zminimalizowania uszkodzeń neurologicznych. O ile w wyżej wspomnianych dziedzinach medycyny rola metyloprednizolonu jest niepodważalna, o tyle zastosowanie go w leczeniu stanów urazowych w obrębie rdzenia kręgowego budzi w ostatnich latach wiele kontrowersji, a w większości przypadków jego stosowania działania niepożądane przewyższają potencjalne korzyści.

Słowa kluczowe:

metyloprednizolon • urazy rdzenia kręgowego • zapalenie • neuroprotekcja

Summary

Methylprednisolone is a synthetic glucocorticoid with a potent and long-acting anti-inflammatory, antiallergic and immunosuppressant. Its mechanism of action of methylprednisolone is the result of many cellular changes. Methylprednisolone is used in many diseases, such as rheumatic diseases, autoimmune diseases, allergic, anaphylactic shock, asthma. Methylprednisolone was also used in patients with spinal cord injury, in order to minimize neurological damage. While in the above mentioned fields of medicine is undeniable role of methylprednisolone, whereas its use in the treatment of traumatic spinal cord injury within the last few years raises a lot of controversy, and in most cases, the side effects of its use outweigh the potential benefits.

Keywords:

methylprednisolone • acute spinal cord injury • inflammatio • neuroprotection

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1054873>

Word count:

3770

Tables:

3

Figures:

–

References:

36

Adres autora: dr n. farm. Małgorzata Zygmunt, Zakład Wstępnych Badań Farmakologicznych Katedry Farmakodynamiki Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum, ul. Medyczna 9, 30-688 Kraków; e-mail: gogol67@interia.pl

Metyloprednizolon to syntetyczny glikokortykosteroid o silnym i długotrwałym działaniu przeciwzapalnym, przeciwalergicznym oraz immunosupresyjnym [11,12,25,32,35]. W porównaniu z prednizolonem wykazuje silniejsze działanie przeciwzapalne (tabela 1) oraz minimalne działanie mineralokortykoidowe, nie powodując zatrzymania sodu i wody w organizmie i właściwie nie wpływając na wydalanie potasu. Ma umiarkowany wpływ hamujący na podwzgórze i przysadkę mózgową. Ze względu na czas hamowania osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, zaliczany jest do glikokortykosteroidów krótko działających (czas hamowania wydzielania ACTH po pojedynczej dawce nie przekracza 12 godzin) [25].

MECHANIZM DZIAŁANIA METYLOPREDNIZOLONU

Mechanizm działania metyloprednizolonu jest wynikiem wielu zmian komórkowych. Po związaniu ze swoistym receptorem cytoplazmatycznym dochodzi do powstania kompleksu, który następnie migruje do jądra komórkowego. Tam następuje wiązanie ze swoistą sekwencją DNA, zwaną elementem odpowiedzi na glikokortykosteroidy (GRE - glucocorticosteroid response element) w efekcie czego dochodzi do transkrypcji odpowiednich genów, czego następstwem jest transrepresja czyli hamowanie transkrypcji genów prozapalnych, kodujących cytokiny: IL-1, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 13, interferonu gamma (IFN- γ), czynnika martwicy guza alfa (TNF- α), jądrowego czynnika kappa B (NF- κ B), endoteliny 1, indukowanej syntetazy tlenu azotu, indukowanej COX-2, czynnika stymulującego wytwarzanie kolonii granulocytów i makrofagów - GM-CSF, białka zapalnego makrofagów MIP-1 alfa, chemokiny RANTES (regulated upon activation normal T cell expressed and secreted), eotaksyny. Wywołuje jednak transaktywację czyli nasila transkrypcję genów przeciwzapalnych (aneksyny 1 czyli lipokortyny1, która uniemożliwia fosfolipazę A₂, odszczepianie kwasu arachidonowego oraz wazokortyny, która jest białkiem przeciwzapalnym, zmniejszającym przesączanie osocza z mikrokrążenia w przebiegu alergicznej reakcji zapalnej) [4,11,14,25].

Poza przedstawionym wyżej genomowym mechanizmem działania, w wyniku którego efekty działania pojawiają się najwcześniej po kilkudziesięciu minutach, wyróżnia się również inny mechanizm zwany szybkim lub niegenomowym. Klinicznie szybkie efekty niegenomowe są zauważalne już po kilkunastu sekundach. Glikokortykosteroidy, w tym metyloprednizolon zmieniają aktywację kaskad wtórnych przekazników, wpływając na fosforylację białek oraz na poziom wapnia wewnątrzkomórkowego. Mechanizm ten tłumaczy szybki wpływ steroidu na zahamowanie aktywacji limfocytów T.

Podobnie jak inne glikokortykosteroidy, metyloprednizolon zmniejsza gromadzenie się leukocytów i ich adhe-

Tabela 1. Porównanie siły działania i wpływu na retencję metyloprednizolonu z wybranymi glikokortykosteroidami [25]

Lek	Działanie przeciwzapalne	Równoważna dawka w mg	Retencja sodu
Deksametazon	25	0,75	0
Betametazon	25	0,75	0
Triamcynolon	5	4	0
Metyloprednizolon	5	4	0,5
Prednizon	4	5	0,8
Prednizolon	4	5	0,8
Kortyzol	1	20	1
Kortyzon	0,8	25	0,8

zję do śródbłonna, hamuje proces fagocytozy i rozpad lizosomów, zmniejsza liczbę limfocytów, eozynofiliów, monocytów, blokuje zależne od IgE wydzielanie histaminy i leukotrienów. Obserwowany efekt przeciwo-brzękowy jest wynikiem hamowania przepuszczalności naczyń kapilarnych.

Ponadto w każdej postaci podawania hamuje późną fazę reakcji alergicznej oraz nadreaktywność oskrzeli [25]. W konsekwencji następuje redukcja liczby komórek aktywnych immunologicznie w okolicy ogniska zapalnego, stabilizacja błon lizosomalnych, zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i ich pochodnych oraz zahamowanie fagocytozy, co prowadzi do działania przeciwzapalnego, przeciwalergicznego i immunosupresyjnego metyloprednizolonu [5,25].

Oprócz udowodnionej aktywności przeciwzapalnej oraz wpływu na procesy immunologiczne, metyloprednizolon, podobnie jak inne glikokortykosteroidy bierze udział w metabolizmie węglowodanów i białek.

FARMAKOKINETYKA I DAWKOWANIE METYLOPREDNIZOLONU

Metyloprednizolon może być podawany różnymi drogami [27]. Jego biodostępność po podaniu doustnym wynosi zazwyczaj > 80%, lecz podczas leczenia z zastosowaniem dużych dawek może ona ulec obniżeniu do 60%. Maksymalne stężenie metyloprednizolonu w osoczu występuje w ciągu 1 do 2 godzin po podaniu doustnym. Wlewy dożylnie w dawce 30 mg/kg mc., podawane w czasie 20 minut, lub 1 g podawany przez 30-60 min, powodują osiągnięcie po ~15 min szczytowego stężenia metyloprednizolonu w osoczu, wynoszącego 20 mg/ml. Po podaniu domięśniowym osiąga się mniejsze wartości szczytowe, niż po wstrzyknięciach dożylnych. Wiąże się z albuminami osocza w około 77%, a z transkortyną tylko

w niewielkim stopniu. Objętość dystrybucji wynosi 1-1,5 l/kg. Lek przechodzi przez łożysko i jest wydzielany do mleka matki.

Metyloprednizolon jest metabolizowany do nieaktywnych metabolitów. Metabolizm odbywa się głównie w wątrobie, w sposób przypominający metabolizm kortyzolu. Główne metabolity to 20- β -hydroksymetyloprednizolon oraz 20- β -hydroksy-6- α -metyloprednizon [26]. Metabolity są wydzielane głównie z moczem w postaci glukuronidów, siarczanów oraz wolnych związków. Klirens całkowity wynosi około 6,5 ml/kg/min. Metyloprednizolon to glikokortykosteroid o średnim okresie aktywności. Biologiczny okres półtrwania wynosi 12-36 godzin. Natomiast okres półtrwania soli sodowej metyloprednizolonu w osoczu wynosi od 2,3-4 godzin. Wewnątrzkomórkowa aktywność glikokortykosteroidu prowadzi do znacznej różnicy między okresem półtrwania w osoczu i farmakologicznym okresem półtrwania.

Jego dawkowanie zależy od drogi podania oraz stopnia ciężkości choroby i wynosi zazwyczaj w przypadku drogi doustnej 16-96 mg na dobę. Dawka podtrzymująca to zwykle 4-12 mg na dobę, podawana jednorazowo w godzinach porannych. W leczeniu długotrwałym może być właściwe stosowanie jednej dawki co drugi dzień. Ten glikokortykosteroid może też być podawany pozajelitowo: dożylnie lub domięśniowo. Zwykle dawka wstępna u dorosłych wynosi 10-500 mg na dobę jednorazowo, w zależności od wskazań, a u dzieci: 5-20 mg na dobę, w zależności od wieku. W stanach zagrożenia życia oraz urazu rdzenia kręgowego początkowo podaje się dawkę 30 mg/kg masy ciała w 10-20-minutowym wlewie dożylnym. Podobnie w obrzęku mózgu na tle nowotworu przed zabiegiem chirurgicznym. W ciężkich stanach i powikłaniach narządowych oraz gdy inne leki nie przynoszą oczekiwanych rezultatów stosuje się tzw. leczenie pulsacyjne, które polega na szybkim podaniu dużej dawki dożylnie, w ciągu około 30 minut, a następnie stosuje się najczęściej trzy iniekcje, co dwa dni, w odstępach sześciotygodniowych. Dawkowanie pulsacyjne metyloprednizolonu w takich schorzeniach jak: reumatoidalne zapalenie stawów, stwardnienie rozsiane, toczeniowe zapalenie nerek, zapalenie nerwu wzrokowego polega na stosowaniu go przez 3-5 dni 1000 mg dziennie.

ZASTOSOWANIE KLINICZNE METYLOPREDNIZOLONU

Metyloprednizolon znalazł zastosowanie w leczeniu substytucyjnym oraz pozastytucyjnym [11]. Zaburzenia endokrynologiczne, takie jak: niewydolność kory nadnerczy o różnej przyczynie np. choroba Addisona, zespół nadnerczowo-płciowy, stan po usunięciu operacyjnym nadnerczy, niedobór ACTH stanowią wskazania do leczenia substytucyjnego [25].

Metyloprednizolon ze względu na silne działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, stosowany jest w wielu schorzeniach, takich jak: zapalne i układowe choroby reumatyczne, choroby autoimmunologiczne, stany aler-

giczne, wstrząs anafilaktyczny, ciężka postać astmy czy też odrzucenie przeszczepu [25,27]. Ponieważ metyloprednizolon zwiększa przesączanie kłębuszkowe i nie zatrzymuje jonów sodu w kanalikach nerkowych, może być podany w jednorazowej dawce pozajelitowo do wywołania obfitej diurezy w stanach obrzękowych.

Wszelastrosone zastosowanie metyloprednizolonu w wielu dziedzinach współczesnej medycyny przedstawiono w tabeli 2 [3,27].

RYZIKO DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH ZWIĄZANYCH ZE STOSOWANIEM METYLOPREDNIZOLONU

Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, stosowanie metyloprednizolonu prowadzi do powstania wielu działań niepożądanych, które zależą od drogi podania, wysokości dawki i czasu stosowania. Najczęściej występują po podaniu dożylnym, domięśniowym i doustnym, natomiast w mniejszym stopniu po miejscowym i wziewnym zastosowaniu. Wysokie dawki metyloprednizolonu, szczególnie przy długotrwałej terapii mogą być przyczyną wtórnej niewydolności kory nadnerczy. Efekt ten jest wynikiem hamowania wydzielania kortykoliberyny i adrenokortykotrofiny i prowadzi do zaniku kory nadnerczy. Nagłe odstawienie steroidu w przypadku przewlekłego stosowania daje typowy obraz niewydolności nadnerczy, określanej jako jatrogenny zespół Cushinga [15].

W następstwie oddziaływania metyloprednizolonu na tkankę kostną dochodzi do rozwoju osteoporozy posteroideowej. Prawdopodobny mechanizm tego działania niepożądanego związany jest z hamowaniem aktywności i proliferacji osteoblastów oraz zmniejszeniem wchłaniania witaminy D₃ z jelit i zaburzoną funkcją receptorów tej witaminy. Zwraca się również uwagę na uaktywnienie czynników osteotropowych, takich jak np. osteoprotegeryna, poprzez które dochodzi do pobudzenia aktywności osteoklastów. Ryzyko rozwoju osteoporozy posteroideowej związane jest oczywiście z dawką, a także czasem stosowania leku. Pierwsze objawy zaniku tkanki kostnej mogą się pojawiać już po trzech miesiącach terapii. Obecność dodatkowych czynników u pacjenta (np.: przebyte złamania, okres menopauzy, mała masa kostna) mogą nasilić ryzyko osteoporozy. Konsekwencją tych zmian jest występowanie groźnych złamań, szczególnie kości szyjki udowej czy kręgow.

Wpływ metyloprednizolonu na gospodarkę białkową prowadzi do typowych zmian ujawniających się zanikiem tkanki mięśniowej, ścieńczeniem skóry oraz spadkiem elastyczności naczyń z następowym pojawianiem się rozległych wybroczyn na skórze po drobnych urazach.

Hiperglikemia, która może przybrać obraz cukrzycy posteroideowej jest wynikiem antagonistycznego działania w stosunku do insuliny oraz stymulacji neoglikogenezy. Jednocześnie, w wyniku przewlekłej

Tabela 2. Zastosowanie kliniczne metyloprednizolonu

DIEDZINA MEDYCYN	JEDNOSTKI CHOROBY
Reumatologia	<ul style="list-style-type: none"> • reumatoidalne zapalenie stawów • młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu • łuszczycowe zapalenie stawów • dnawe zapalenie stawów
Pulmonologia	<ul style="list-style-type: none"> • astma oskrzelowa • zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc • śródmiąższowe choroby płuc • leczenie długotrwałej przewlekłej postaci sarkoidozy
Dermatologia	<ul style="list-style-type: none"> • ostra pokrzywka, reakcje anafilaktyczne, wysypki polekowe, wielopostaciowy rumień wysiękowy, zespół Lyella, rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermataza neutrofilowa, alergiczny wyprysk kontaktowy, choroby autoimmunologiczne, np. zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty dyskoidalny i podostry toczень skóry • atopowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wyprysk niealergiczny • uogólnione odczyny polekowe, jak np. osutka polekowa [27]
Onkologia i hematologia	<ul style="list-style-type: none"> • autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna • małopłytkowość • agranulocytoza • białaczka limfatyczna oraz szpikowa • leczenie raka piersi w skojarzeniu z lekami cytostatycznymi • profilaktyka i leczenie wymiotów spowodowanych chemioterapią
Gastroenterologia	<ul style="list-style-type: none"> • wrzodziejące zapalenie jelita grubego • choroba Leśniowskiego i Crohna
Neurologia i neurochirurgia	<ul style="list-style-type: none"> • ostre urazy kręgosłupa ? • ostry rzut stwardnienia rozsianego • zapalenie nerwu wzrokowego
Transplantologia	<ul style="list-style-type: none"> • przeszczepy narządów

steroidoterapii, i dochodzi do zaburzenia profilu lipidowego z rozwojem hipercholesterolemii.

Hamowanie wydzielania śluzu w obrębie żołądka jest częstą przyczyną wrzodów na skutek terapii metyloprednizolonem. Należy również pamiętać o niepożądanym wpływie steroidów na ośrodkowy układ nerwowy, czego dowodem mogą być opisywane zaburzenia, np. bezsenność, zaburzenia nastroju i depresja czy demencja.

Oprócz wymienionych wyżej działań niepożądanych stosując metyloprednizolon należy się również liczyć z: podwyższeniem ciśnienia śródgałkowego i rozwojem jaskry, wzrostem ciśnienia tętniczego i masy ciała oraz spadkiem odporności organizmu.

Należy też zaznaczyć, iż nawet miejscowe podanie tego steroidu na znaczną powierzchnię ciała może również skutkować niepożądanym działaniem ogólnoustrojowym.

Podobnie jak w przypadku innych glikokortykosteroidów, tak też podczas stosowania metyloprednizolonu należy pamiętać o tym, że wchodzi on w liczne interakcje z innymi lekami (tabela 3) [21,22,36].

Dlatego też leczenie metyloprednizolonem wymaga szczególnej ostrożności i monitorowania stanu zdrowia,

wzłaszcza u pacjentów ze współistniejącymi chorobami, takimi jak: nadciśnienie tętnicze lub zastoinowa niewydolność serca, zaburzenia psychiczne, cukrzyca, zapalenie trzustki, choroba wrzodowa, odcinkowe zapalenie jelita krętego, wrzodziejące zapalenie jelita grubego lub zapalenie uchyłka (podwyższone ryzyko krwawienia i perforacji), jaskra, osteoporoza [3]. Szczegółowe monitorowanie parametrów krzepnięcia należy prowadzić u pacjentów z zaburzeniami krzepnięcia krwi. Należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania metyloprednizolonu u dzieci oraz osób starszych. Ze względu na opóźnienie wzrostu, leczenie tym steroidem należy ograniczyć do minimalnej dawki stosowanej przez możliwie jak najkrótszy okres. U pacjentów w podeszłym wieku podczas stosowania tego leku należy zachować ostrożność ze względu na podwyższone ryzyko wystąpienia reakcji niepożądanych, takich jak np. owrzodzenia żołądka, osteoporoza czy owrzodzenia.

ROLA METYLOPREDNIZOLONU W LECZENIU URAZÓW RDZENIA KRĘGOWEGO

O ile w wyżej wspomnianych dziedzinach medycyny rola metyloprednizolonu jest niepodważalna, o tyle zastosowanie go w leczeniu stanów urazowych w obrębie rdzenia kręgowego budzi w ostatnich latach wiele kontrowersji.

Tabela 3. Interakcje metyloprednizolonu z innymi lekami

Leki/grupy leków	Następstwa interakcji
Inhibitory acetylocholinesterazy (np. neostygmina, pirydostygmina)	osłabienie siły mięśni
Salicylany i inne niesteroidowe leki przeciwzapalne	podwyższenie ryzyka owrzodzeń żołądka i krwawienia z przewodu pokarmowego, metyloprednizolon może powodować obniżenie poziomu salicylanów w surowicy poprzez zwiększenie ich klirensu nerkowego
Leki przeciwzakrzepowe	nasilenie lub osłabienie działania leków przeciwzakrzepowych → należy monitorować czas protrombinowy
Insulina i doustne leki przeciwcukrzycowe	osłabienie działania hipoglikemicznego doustnych leków przeciwcukrzycowych oraz insuliny
Induktory enzymatyczne np. karbamazepina, fenobarbital, fenytoina, prymidon i ryfampicyna,	↑ ogólnoustrojowego klirensu metyloprednizolonu, w następstwie osłabienie jego działania
Inhibitory enzymatyczne np. inhibitory CYP3A4: klarytromycyna, erytromycyna, itrakonazol, ketokonazol, niektóre inhibitory kanałów wapniowych	↑ poziomu metyloprednizolonu w osoczu i zmniejszenie jego eliminacji, w następstwie nasilenie działania leczniczego metyloprednizolonu, jak i jego efektów niepożądanych
Estrogeny	nasilenie działania metyloprednizolonu na skutek zahamowania jego metabolizmu
Amfoterycyna B, środki przeczyszczające	zwiększone ryzyko hipokalemii
Leki immunosupresyjne	synergizm działania immunosupresyjnego
Immunizacja	możliwość zmniejszenia skuteczności immunizacyjnej szczepionek i zwiększone ryzyko wywołanych szczepieniami powikłań neurologicznych
Doksakurium	u pacjentów w podeszłym wieku zaobserwowano dwa przypadki ostrej miopatii
Tiazydowe środki moczopędne	zwiększone ryzyko wystąpienia hipokalemii i nietolerancji glukozy

Metyloprednizolon znalazł zastosowanie u pacjentów po urazie rdzenia kręgowego, w celu zminimalizowania uszkodzeń neurologicznych. Współczesne koncepcje patofizjologii ostrego urazu rdzenia podkreślają rolę urazu wtórnego, czyli kaskady następujących po sobie zjawisk, które zachodzą w miejscu urazu, a następnie prowadzą do dalszych uszkodzeń [33]. Należą do nich zmiany w układzie naczyniowym, które polegają na zaburzeniach zarówno makro- jak i mikrokrążenia. Są to: krwawienia, skurcz naczyń, zastój żylny, procesy zakrzepowe, obrzęk śródbłonna, wzrost przepuszczalności, powstawanie mikrozakrzepów. Konsekwencją tych zaburzeń jest obniżenie się przepływu krwi, niedotlenienie oraz hiperkapnia, prowadzące do niedokrwienia i niedotlenienia rdzenia, które są istotnymi elementami wtórnego urazu.

Rozwijające się w ten sposób niedokrwienie oraz niedotlenienie wywala z kolei inne mechanizmy [2].

Niedokrwienie, a w konsekwencji niedotlenienie prowadzi do zaburzenia procesów fosforylacji tlenowej, powodując z kolei zwiększenie procesów glikolizy bez-tlenowej. W efekcie zmniejszają się zapasy energetyczne w postaci ATP, natomiast wzrasta poziom kwasu mlekowego. W wyniku tych zmian dochodzi do zaburzeń czynności pompy sodowo-potasowej oraz wapniowej, a w konsekwencji utrudniony jest swobodny transport przez błony komórkowe jonów wapnia, sodu czy potasu. Następstwem zaburzonego przepływu jonów jest depolaryzacja błony komórkowej oraz wzrost poziomu wapnia wewnątrz komórki [2].

Ten zwiększony poziom wapnia wynika ze zwiększonego napływu z przestrzeni zewnątrzkomórkowej oraz z jego zapasów wewnątrzkomórkowych, zgromadzonych w siateczce endoplazmatycznej czy też w mitochondriach [13]. Podwyższone stężenie wapnia wpływa na inne zachodzące w dalszej kolejności procesy, doprowadzając w skrajnych sytuacjach do śmierci komórki. Natomiast przeładowanie nim pomp mitochondrialnych powoduje znaczne ograniczenie fosforylacji tlenowej i ograniczenie syntezy ATP. Wapń uaktywnia również enzymy wewnątrzkomórkowe (proteazy i lipazy), takie jak: fosfolipaza A₂, fosfolipaza C, endonukleaza, lipooksygenaza, cyklooksigenaza oraz kalpaina, co z kolei wyzwała dalsze reakcje [13]. Aktywacja fosfolipazy A₂ doprowadza bowiem do powstania prostaglandyn, tromboksanów oraz leukotrienów. Konsekwencją podwyższonego poziomu prostaglandyn może być uszkodzenie neuronów poprzez zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych, a także modulację aktywności różnych neuroprzekazników. Natomiast tromboksan A₂ wykazuje działanie proagregacyjne oraz zwiększa skurcz naczyń krwionośnych. Z kolei aktywacja enzymu kalpiny doprowadza do niszczenia składników cytoszkieletu i receptorów błonowych [13,33].

Niekorzystnym efektem towarzyszącym ostremu urazowi rdzenia kręgowego jest również uwolnienie wolnych rodników tlenowych, zwłaszcza rodników hydroksylowych, które ze względu na dużą liczbę nie mogą zostać usunięte przez dysmutazę nadadtlenkową czy też alfa-tokoferole. Powodują one: peroksydację lipidów, uszkodzenie mitochondriów i DNA, a przede wszystkim błon komórkowych oraz doprowadzają do zaburzenia mikrokrążenia [2]. Dodatkowo utlenianie lipidów odgrywa rolę w pourazowej hipoperfuzji rdzenia kręgowego.

Uszkodzeniom neurologicznym towarzyszy reakcja zapalna, w której w pierwszej kolejności dominują nacieki neutrofilów, pojawiające się już w pierwszej dobie. Dopiero w dalszym etapie pojawiają się makrofagi fagocytykujące zniszczone tkanki. Dodatkowo uwalniają się również cytokiny o działaniu prozapalnym, takie jak: TNF-α, IL-6, IL-1b, PG2-a.

W wyniku uszkodzenia tkanki nerwowej na skutek urazu bardzo szybko, w przeciągu kilku minut, dochodzi do nadmiernej uwalniania i gromadzenia się w przestrzeni pozakomórkowej kwasu glutaminowego. Nadmierna jego ilość działa neurotoksycznie, powoduje nadreaktywność receptorów NMDA i zwiększa napływ wapnia do komórek, uruchamiając zjawisko ekscytotoksyczności [13]. Podwyższony poziom kwasu glutaminowego prowadzi także do aktywacji pompy sodowej, a w konsekwencji zwiększenia śródkomórkowego stężenia jonów sodowych i obrzęku komórek.

Współczesne koncepcje patofizjologii ostrego urazu rdzenia podkreślają także udział apoptozy, czyli zaprogramowanej śmierci komórek, która może być zainicjowa-

wana m.in. przez wolne rodniki [10]. Proces apoptozy jest rozciągany w czasie (trwa w przypadku neuronów 8 godzin, a komórek glejowych do 21 dni od chwili urazu) i dotyczy neuronów, oligodendrocytów, mikrogleju i prawdopodobnie także astrocytów [33,34]. Apoptoza w neuronach rozpoczynać się może zarówno poprzez zewnętrzny szlak, czyli pobudzenie receptora śmierci Fas znajdującego się w błonie komórkowej, jak również poprzez szlak wewnętrzny, zapoczątkowany zmianami strukturalnymi w obrębie mitochondriów, kiedy to na skutek nadmiernego nagromadzenia się jonów wapnia dochodzi do uszkodzenia mitochondriów i uwolnienia cytochromu C [10]. Aktywowana w ten sposób kaskada enzymów - kaspaz - prowadzi do uszkodzenia białek cytoszkieletu, enzymów jądrowych, DNA i w końcowym efekcie do apoptozy. Oprócz procesów apoptozy, wolne rodniki tlenowe - szczególnie hydroksylowe - mogą uruchamiać w wyniku uszkodzenia komórek również nekrozę. Ta postać śmierci komórek różni się od apoptozy tym, że zapoczątkowuje kaskadę stanu zapalnego oraz powoduje uwolnienie enzymów wewnątrzkomórkowych do przestrzeni zewnątrzkomórkowej, a w efekcie uszkodzenie komórek sąsiadujących przez enzymy proteolityczne.

Początkowo farmakoterapia urazów rdzenia kręgowego miała na celu zmniejszenie obrzęku oraz poprawę ukrwienia miejsca urazu. Natomiast pierwsze próby zahamowania kaskady wyżej wymienionych zjawisk zachodzących w miejscu urazu rdzenia kręgowego, za pomocą metyloprednizolonu zostały podjęte na początku lat 80 ub.w., wykorzystując jego działanie przeciwzapalne [1,17]. Zakładano, że stosowany w dużych dawkach może działać neuroprotektoryjnie poprzez:

- utrzymanie przepływu krwi przez rdzeń kręgowy i zachowanie metabolizmu tlenowego,
- opóźnienie uwalniania glutaminianu,
- zablokowanie degradacji cytoszkieletu,
- hamowanie powstawania wolnych rodników i procesów utleniania lipidów,
- utrzymanie homeostazy wapnia, sodu i potasu.

Efekty te były obserwowane w badaniach eksperymentalnych u zwierząt.

W badaniach przeprowadzonych na kotach z urazem rdzenia kręgowego, podawano metyloprednizolon w dawce 15 mg/kg/24 godziny oraz 60 mg/kg/24 godziny. Stwierdzono podwyższony poziom ATP oraz częściowe polepszenie mikrokrążenia w grupie otrzymującej steroid w dawce 15 mg/kg/24 godziny, w porównaniu do zwierząt niepoddanych leczeniu, ale tylko u tych, które uśmiercono w 8 godzinie [1]. Natomiast zaobserwowano przesunięcie metabolizmu w kierunku beztlenowej glikolizy u zwierząt leczonych i nieleczonych przez cały 24-godzinny czas obserwacji.

Skuteczność metyloprednizolonu w poprawie funkcji neurologicznych badano również na myszach z ostrym

urazem głowy [17]. Uraz ten spowodował utratę przytomności u wszystkich zwierząt oraz śmierć u 30%. Myszy otrzymywały drogą dożylną metyloprednizolon w kilku dawkach, tj. 15, 30, 60 oraz 120 mg/kg masy ciała. Stan neurologiczny myszy był oceniany 1 godzinę od wystąpienia urazu. Najistotniejszą poprawę funkcji neurologicznych zaobserwowano w grupie poddanej leczeniu za pomocą steroidu w dawce 30 mg/kg. Natomiast niższa dawka była mniej efektywna, a dwie wyższe właściwie były nieskuteczne [17]. Stąd wielkość najefektywniejszej dawki określono empirycznie na 30 mg/kg m.c.

Obserwacje eksperymentalne na zwierzętach inspirowały do prób zastosowania metyloprednizolonu u pacjentów.

Nadzieje na skuteczne hamowanie kaskady zjawisk zachodzących w miejscu uszkodzenia rdzenia kręgowego wiązano z wprowadzeniem do terapii metyloprednizolonu, po wynikach badań amerykańskich National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) I, II i III [23].

NASCIS I to badanie wieloośrodkowe, prospektywne, z podwójnie ślepą próbą, randomizowane, w którym wzięło udział 330 pacjentów z ostrymi urazami rdzenia kręgowego. Pacjentów podzielono na dwie grupy, pierwsza otrzymywała 100 mg metyloprednizolonu jako bolus i dalej 25 mg co 6 godzin przez 10 dni, natomiast druga 1000 mg metyloprednizolonu jako bolus i 250 mg co 6 godzin przez 10 dni. Czas badania wynosił 6 miesięcy. W okresie obserwacji pozostało 179 pacjentów. Wyniki końcowe okazały się negatywne, wskazywały na brak różnic w stanie neurologicznym, zarówno 6 tygodni, jak i 6 miesięcy po urazie [6]. Brak efektu leczenia był niezależny od stopnia pierwotnego uszkodzenia oraz czasu jaki upłynął od urazu do rozpoczęcia leczenia. Należy zwrócić uwagę na to, że tej farmakoterapii towarzyszyły istotne działania niepożądane, takie jak: zwiększone statystycznie znamienne ryzyko infekcji rany (9,3 vs. 2,6%, $p=0,01$) oraz trend w kierunku zwiększonego ryzyka rozwoju: sepsy, zatorów płucnych oraz zgonów w grupie drugiej [6].

NASCIS II to badanie wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, które przeprowadzono na 487 pacjentach z ostrymi urazami rdzenia kręgowego, pochodzącymi z 10 ośrodków. Pacjentów podzielono na trzy grupy. Jedna (162 pacjentów) otrzymywała metyloprednizolon w dawce 30 mg/kg w bolusie, a następnie 5,4 mg/kg/godz. przez 23 godziny, natomiast druga (154 pacjentów) nalokson w dawce 5,4 mg/kg w bolusie, następnie 4,5 mg/kg/godz. przez 23 godziny, a trzecia placebo (171 pacjentów), [7]. U pacjentów oceniano funkcję motoryczną, czucie powierzchowne oraz wykonywano test „pinprick” po obu stronach ciała zaraz po urazie, po 6 tygodniach oraz 6 miesiącach. Na podstawie przeprowadzonych po 6 miesiącach badań można stwierdzić, że u pacjentów otrzymujących lek do 8 godzin od urazu, nastąpiła statystycznie istotna poprawa w zakresie funkcji neurologicznych o 5 punktów w skali ASIA

(American Spinal Injury Association, klasyfikacja neurologiczna uszkodzeń rdzenia kręgowego, skala punktacji 0-100). W porównaniu do grupy otrzymującej placebo, stwierdzono poprawę neurologiczną w zakresie funkcji motorycznej (16,0 vs 11,2) oraz czucia powierzchownego (8,9 vs. 4,3) i testu „pinprick” (11,4 vs. 6,6). U pacjentów otrzymujących metyloprednizolon lub nalokson powyżej 8 godzin od uszkodzenia, nie stwierdzono żadnych różnic w ocenie stanu neurologicznego w porównaniu z grupą otrzymującą placebo. W wyniku badań NASCIS II ustalono okno terapeutyczne, które wynosi 8 godz. od urazu do podjęcia leczenia farmakologicznego [7]. W grupie otrzymującej lek dwukrotnie częściej występowała ciężka infekcja rany oraz trzy razy częściej obserwowano incydenty zatorowości płucnej, a także 1,5 razy większą częstość krwawień z przewodu pokarmowego. Po 12 miesiącach od urazu ogólne wyniki badania były negatywne, nie zaobserwowano statystycznie istotnej poprawy neurologicznej [8]. Wykazano wprawdzie statystycznie istotną ($p=0,03$) poprawę w zakresie czynności ruchowych, jednak w tej ocenie uwzględniono bardziej czynność pojedynczych grup mięśniowych niż całkowitą sprawność pacjenta. Należy zwrócić uwagę na to, iż grupa pacjentów poddana obserwacji znacznie się zmniejszyła (62 chorych otrzymujących metyloprednizolon, 65 placebo), ponieważ analizie *post-hoc* poddano tych, którzy otrzymali lek do 8 godzin od wystąpienia urazu [8].

Inne badanie oceniające stosowanie metyloprednizolonu w urazach rdzenia kręgowego to wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, które obejmowało 154 pacjentów. Podzielono ich na dwie grupy: jedna otrzymywała steroid w dawce 30 mg/kg m.c. jako bolus, a następnie 5,4 mg/kg m.c. przez 23 godziny. Natomiast druga grupa leczona była w sposób rutynowy, bez podawania metyloprednizolonu. Stan neurologiczny pacjentów oceniano podobnie jak w badaniu NASCIS II. Czas obserwacji wynosił 6 miesięcy [28]. Ponad 30% pacjentów wykluczono z badania z powodu naruszenia protokołu, co być może było spowodowane wcześniejszymi komplikacjami. Wyniki tych badań wskazują na poprawę w zakresie funkcji czuciowych (68 vs. 32%), natomiast nie zaobserwowano poprawy funkcji ruchowych w grupie leczonej metyloprednizolonem. Zaobserwowano częstsze komplikacje septyczne w grupie otrzymującej steroid (66 vs. 45%) [28].

NASCIS III to badanie wieloośrodkowe, prospektywne, randomizowane, w którym wzięło udział 499 pacjentów z ostrymi urazami rdzenia kręgowego [9]. Każdy pacjent otrzymywał bolus metyloprednizolonu 30 mg/kg m.c. przed randomizacją, a leczenie było rozpoczęte w ciągu 8 godzin od urazu. Pacjentów podzielono na trzy grupy. Jedna otrzymywała metyloprednizolon w dawce 5,4 mg/kg m.c. przez 24 godziny, druga 5,4 mg/kg m.c. przez 48 godzin, natomiast trzecia tirilazyd w dawce 2,5 mg/kg m.c. co 6 godzin przez 48 godzin. Wadą badania był brak grupy otrzymującej placebo. Badanie to miało na celu ocenę stosowania metylo-

prednizolonu przez 48 godzin po ostrych urazach rdzenia kręgowego. Funkcję motoryczną (czynności ruchowe 15 segmentów po obu stronach ciała), czucie powierzchowne, czucie głębokie, test *pinprick* oraz zmiany w skali FIM (Stopień Niezależności Funkcjonalnej - Functional Independence Measure) oceniano w 6 tygodniu oraz 6 i 12 miesiącu od uszkodzenia. Analiza oceny funkcji neurologicznych wskazywała na statystycznie znaczącą poprawę sprawności pacjenta w czynnościach dnia codziennego ocenianą w skali FIM, leczonych steroidem przez 48 godzin. W porównaniu z pacjentami leczonymi metyloprednizolonem przez 24 godziny, u tych pacjentów zaliczonych do drugiej grupy, wykazano statystycznie istotną poprawę funkcji ruchowych w skali ASIA, po 6 miesiącach, ale u tych, u których leczenie było rozpoczęte między 3 a 8 godziną od urazu, brak było natomiast różnic odnośnie funkcji sensorycznych. Wątpliwości budzą jednak zastosowane kryteria, analiza wyników ograniczała się tylko do tych pacjentów, którzy otrzymywali glikokortykosteroid między 3 a 8 godziną od urazu, co spowodowało wykluczenie z oceny neurologicznej dużej liczby pacjentów. Wyniki końcowe okazały się jednak negatywne, wskazywały na brak różnic w stanie neurologicznym [16,19]. Ponadto wykazano, że w grupie leczonej 48 godzin była 6-krotnie podwyższona śmiertelność z powodu powikłań oddechowych, 4 razy większa częstość powikłań septycznych oraz 2 razy większa częstość ciężkich zakażeń dróg oddechowych [9]. Natomiast u pacjentów leczonych tirilazydem przez 48 godzin, obserwowano podobne efekty jak w przypadku metyloprednizolonu podawanego przez 24 godziny.

Jeszcze inne badanie oceniające skuteczność metyloprednizolonu to jednośrodkowe, prospektywne, randomizowane, przeprowadzone z udziałem 106 pacjentów z ostrymi urazami rdzenia kręgowego. Podzielono ich na 4 grupy: pierwsza grupa otrzymywała metyloprednizolon w bolusie w dawce 30 mg/kg m.c., następnie 5,4 mg/kg m.c. przez 23 godziny, druga grupa zażywała nimodypinę w dawce 0,015 mg/kg/g przez 2 godziny, następnie 0,03 mg/kg/g przez 7 dni, natomiast trzecia grupa otrzymywała połączenie obu leków, a czwarta grupa placebo [29]. Pacjentów oceniano neurologicznie według skali ASIA, bezpośrednio po urazie i po 12 miesiącach. W rocznej obserwacji pozostało 100 pacjentów. Na podstawie tych badań stwierdzono brak różnic w badaniu neurologicznym między poszczególnymi grupami. Nie obserwowano nawet tendencji wzrostowej w grupie stosującej metyloprednizolon. Nie stwierdzono też interakcji między metyloprednizolonem a nimodypiną. Natomiast zaobserwowano trend w kierunku komplikacji septycznych w grupie leczonej metyloprednizolonem (66 vs. 45%) [29]. Badanie to dało więc całkowicie negatywne wyniki.

Obecnie stosowanie metyloprednizolonu jest przedmiotem wielu dyskusji. Analizując badania nad metyloprednizolonem w zapobieganiu deficytom neurologicznym nasuwają się więc liczne wątpliwości,

dotyczące jego skuteczności, tym bardziej że badania NASCIS obarczone były kilkoma błędami [23]. Liczne działania niepożądane leku komplikują terapie i są w wielu przypadkach przyczyną przedłużonej hospitalizacji pacjentów [24,31]. Pozytywne wyniki dotyczące stosowania metyloprednizolonu w tym zakresie wskazań nie zostały definitywnie potwierdzone, a zatem brak jest jednoznacznych dowodów na jego skuteczność. W związku z tym można sugerować, iż zastosowanie tego leku w ostrych urazach rdzenia kręgowego nie przynosi oczekiwanych korzyści i nie może być traktowane jako standard terapeutyczny, a stwierdzone liczne działania niepożądane przewyższają potencjalne korzyści [18,23]. Problem stosowania metyloprednizolonu podnoszono także w polskim piśmiennictwie [30], uznano, że mimo wielkiego rozwoju nauk medycznych, zaawansowania badań podstawowych ukierunkowanych na leczenie urazów rdzenia kręgowego brak środka, który spełniałby warunki określające go jako standard leczenia farmakologicznego. Nadzieje związane z metyloprednizolonem nie spełniły się, ocena jego skuteczności jest tematem nieustannych dyskusji. Niepodważalnym jest postępowanie z ofiarami urazów rdzenia polegające na zapewnieniu prawidłowego utleniania krwi, utrzymaniu ciśnienia tętniczego zewnętrznym. Od czasu ukazania się przytaczanego opracowania ukazały się prace prospektywne oceniające skuteczność metyloprednizolonu [20], dowiedziono, że brak jest uzasadnienia stosowania go w urazach rdzenia, a największy odsetek powikłań stanowiły powikłania pulmonologiczne.

Reasumując, opisane wyżej wyniki badań należy stwierdzić, iż metyloprednizolon nie spełnia pokładanych w nim nadziei, a w większości przypadków jego stosowanie działania niepożądane przewyższają potencjalne korzyści. Wykazane w badaniach eksperymentalnych efekty neuroprotektoryjne metyloprednizolonu nie mają poparcia w postaci dowodów naukowych opartych na faktach. Jak się wydaje stosowanie metyloprednizolonu tylko w niewielkim odsetku może dawać pewne korzyści terapeutyczne.

Obecnie wytyczne wielu polskich towarzystw naukowych uznaje jedynie za słuszne stosowanie metyloprednizolonu w medycynie ratunkowej i neurochirurgii przez 24 lub 48 godzin, w ośrodkach specjalistycznych, zastrzegając, iż jak wskazują dotychczasowe dowody naukowe jego działania niepożądane przewyższają sugerowane korzyści kliniczne [19].

PIŚMIENICTWO

- [1] Anderson D.K., Means E.D., Waters T.R.: Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J. Neurosurg.*, 1982; 56: 106-113
- [2] Baptiste D.C., Fehlings M.G.: Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J. Neurotrauma*, 2006; 23: 318-334
- [3] Bartnik W.: Farmakoterapia nieswoistych chorób zapalnych jelit. *Terapia*, 2007; 6: 29-33
- [4] Bartosik-Psujek H., Magryś A., Montewka-Kozioł M., Stelmasiak Z.: Zmiany stężeń interleukiny-4 i interleukiny-12 po leczeniu rzutu stwardnienia rozsianego metyloprednizolonem. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2005; 39: 207-212
- [5] Bocsi J., Hänzka M.C., Osmancik P., Hamsch J., Dähnert I., Sack U., Bellinghausen W., Schneider P., Janoušek J., Kostelka M., Tárnok A.: Modulation of the cellular and humoral immune response to pediatric open heart surgery by methylprednisolone. *Cytometry B. Clin. Cytom.*, 2011; 80: 212-220
- [6] Bracken M.B., Collins W.F., Freeman D.F., Shepard M.J., Wagner F.W., Silten R.M., Hellenbrand K.G., Ransohoff J., Hunt W.E., Perot P.L., Grossman R.G., Green B.A., Eisenberg H.M., Rifkinson N., Goodman J.H. i wsp.: Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA*, 1984; 251: 45-52
- [7] Bracken M.B., Shepard M.J., Collins W.F., Holford T.R., Young W., Baskin D.S., Eisenberg H.M., Flamm E., Leo-Summers L., Maroon J., Marshall L.F., Perot P.L., Piepmeyer J., Sonntag V.K., Wagner F.C., Wilberger J.E., Winn H.R.: A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury: results of the second national acute spinal cord injury study. *N. Engl. J. Med.*, 1990; 322: 1405-1411
- [8] Bracken M.B., Shepard M.J., Collins W.F. Jr, Holford T.R., Baskin D.S., Eisenberg H.M., Flamm E., Leo-Summers L., Maroon J.C., Marshall L.F., Perot P.L., Piepmeyer J., Sonntag V.K., Wagner F.C., Wilberger J.E., Winn H.R., Young W.: Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J. Neurosurg.*, 1992; 76: 23-31
- [9] Bracken M.B., Shepard M.J., Holford T.R., Leo-Summers L., Aldrich E.F., Fazl M., Fehlings M., Herr D.L., Hitchon P.W., Marshall L.F., Nockels R.P., Pascale V., Perot P.L. Jr, Piepmeyer J., Sonntag V.K., Wagner F., Wilberger J.E., Winn H.R., Young W.: Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA*, 1997; 277: 1597-1604
- [10] Crowe M.J., Bresnahan J.C., Shuman S.L., Masters J.N., Beattie M.S.: Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat. Med.*, 1997; 3: 73-76
- [11] Czarnecka-Operacz M., Silny W.: Działania niepożądane miejscowych preparatów glikokortykosteroidowych stosowanych w dermatologii. *Post. Derm. Alerg.*, 2003; 1: 30-36
- [12] Dhar S., Rahman Z., Hasan K., Hoque M.F., Sultana A.: Effect of pre-bypass methylprednisolone on post-operative renal function following correction of atrial septal defect under cardiopulmonary bypass. *Mymensingh. Med. J.*, 2012; 21: 72-79
- [13] Dumont R.J., Okonkwo D.O., Verma S., Hurlbert R.J., Boulos P.T., Ellegala D.B., Dumont A.S.: Acute spinal cord injury, Part I: Pathophysiologic mechanisms. *Clin. Neuropharmacol.*, 2001; 24: 254-264
- [14] Grzanka A., Jarzab J.: Niegoomowy mechanizm działania glikokortykosteroidów. *Pneumonol. Alergol. Pol.*, 2009; 77: 387-393
- [15] Güven A., Gülümser O., Ozgen T.: Cushing's syndrome and adrenocortical insufficiency caused by topical steroids: misuse or abuse?. *J. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2007; 20: 1173-1182
- [16] Hakalo J., Wroński J.: Znaczenie wczesnego operacyjnego odbarczenia rdzenia kręgowego po urazach szyjnego odcinka kręgosłupa. *Neurol. Neurochir. Pol.*, 2004; 38: 183-188
- [17] Hall E.D.: High-dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head-injured mice. *J. Neurosurg.*, 1985; 6: 882-887
- [18] Hurlbert R.J.: The role of steroids in acute spinal cord injury: an evidence-based analysis. *Spine*, 2001; 26: S39-S46
- [19] Hurlbert R.J., Moulton R.: Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? A Canadian perspective and a position statement. *Can. J. Neurol. Sci.*, 2002; 29: 236-239
- [20] Ito Y., Sugimoto Y., Tomioka M., Kai N., Tanaka M.: Does high dose methylprednisolone sodium succinate really improve neurological status in patient with acute cervical cord injury?: a prospective study about neurological recovery and early complications. *Spine*, 2009; 34: 2121-2124
- [21] Kodlińska-Lemieszek A.: Interakcje leków przeciwbólowych. *Terapia*, 2010; 11-12: 63-72
- [22] Kostka-Trąbka E., Woroń J.: Interakcje leków w praktyce klinicznej. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006
- [23] Kronvall E., Sayer F.T., Nilsson O.G.: Methylprednisolone in the treatment of acute spinal cord injury has become more and more questioned. *Lakartidningen*, 2005; 102: 1887-1890
- [24] Kubeck J.P., Merola A., Mathur S., Brkaric M., Majid K., Shanti N., Caruso S., Yuan S., Lowe T., Dwyer A., Maher T., O'Brien M.: End organ effects of high-dose human equivalent methylprednisolone in a spinal cord injury rat model. *Spine*, 2006; 31: 257-261
- [25] Kurpas D., Steciwko A.: Powikłania terapii glikokortykosteroidami w praktyce lekarza rodzinnego. *Terapia*, 2007; 9: 35-39
- [26] Luger T.A.: Balancing efficacy and safety in the management of atopic dermatitis: the role of methylprednisolone aceponate. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.*, 2011; 25: 251-258
- [27] Noweta N., Grzelewska-Rzymowska I.: Zaostrzenia POChP - od rozpoznania do leczenia. *Terapia*, 2008; 10: 47-53
- [28] Otani K., Abe H., Kadoya S.: Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury. *Seikitsu Sekizui*, 1994; 7: 633-647
- [29] Pointillart V., Petitjean M.E., Wiart L., Vital J.M., Lassié P., Thicoipé M., Dabadie P.: Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord*, 2000; 38: 71-76
- [30] Potaczek T., Kącka K.: Aktualne poglądy na stosowanie metyloprednizolonu w ostrych urazach rdzenia kręgowego oraz alternatywne kierunki leczenia farmakologicznego. *Ortopedia i Traumatologia - Medical Project*, 2006; 4
- [31] Qian T., Guo X., Levi A.D., Vanni S., Shebert R.T., Sipski M.L.: High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. *Spinal Cord*, 2005; 43: 199-203
- [32] Sæves I., Line P.D., Bergan S.: The pharmacokinetics of prednisolone and prednisone in adult liver transplant recipients early after transplantation. *Ther. Drug Monit.*, 2012; 34: 452-459
- [33] Sekhon M.B., Fehlings M.D.: Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine*, 2001; 26: S2-S12
- [34] Stirling D.P., Khodarahmi K., Liu J., McPhail L.T., McBride C.B., Steeves J.D., Ramer M.S., Tetzlaff W.: Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal dieback, and improves functional outcome after spinal cord injury. *J. Neurosci.*, 2004; 24: 2182-2190
- [35] Takeuchi H., Matsuno N., Hirano T., Gulimire M., Hama K., Nakamura Y., Iwamoto H., Toraiishi T., Kawaguchi T., Okuyama K., Unezaki S., Nagao T.: Steroid withdrawal based on lymphocyte sensitivity to endogenous steroid in renal transplant recipients. *Biol. Pharm. Bull.*, 2011; 34: 1578-1583
- [36] Woroń J., Bryniarska I., Wordliczek J.: Jak unikać niekorzystnych interakcji leków w medycynie paliatywnej. *Terapia*, 2011; 19: 67-73

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.