

Aktualne poglądy na stosowanie metyloprednizolonu w ostrych urazach rdzenia kręgowego oraz alternatywne kierunki leczenia farmakologicznego

Current opinions on methylprednisolone therapy in acute spinal cord injury and alternative pharmacological treatment

TOMASZ POTACZEK, KATARZYNA KAČKA

Klinika Ortopedii i Rehabilitacji Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,
34-500 Zakopane, ul. Balzera 15
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Daniel Zarzycki

Uniwersytecki Szpital Ortopedyczno-Rehabilitacyjny, ul. Balzera 15, 34-500 Zakopane
tel. (0 18) 20 142 97, fax (0 18) 146 18
e-mail: sekretariat@klinika.net.pl

Streszczenie

Wstęp: Ostre urazy rdzenia kręgowego (OURK) i ich konsekwencje pozostają nieustannie ogromnym wyzwaniem dla lekarzy wielu specjalności. Współczesne koncepcje patofizjologii ostrego urazu rdzenia podkreślają rolę urazu wtórnego, w tym procesów oksydacji lipidów błon komórkowych oraz apoptozy komórek nerwowych. Nadzieje na skuteczne hamowanie tych zjawisk wiązano z wprowadzeniem do terapii metyloprednizolonu, po zachęcających wynikach badań amerykańskich National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) II i III. Obecnie stosowanie metyloprednizolonu jest tematem wielu dyskusji a jego skuteczność jest podważana.

Cel pracy: Autorzy na podstawie analizy aktualnej literatury przedstawiają współczesne teorie pourazowych zmian metabolicznych w obrębie strefy uszkodzenia po OURK oraz mechanizmy działania metyloprednizolonu, jego korzyści i wady. W świetle długofalowych obserwacji stosowanie tego leku nie spełnia pokładanych w nim nadziei, ponadto wykazano, że badania NASCIS obarczone były niedociągnięciami a działania niepożądane leku m.in. zwiększone ryzyko uogólnionych infekcji, krwawień z przewodu pokarmowego, miopatii a w związku z tym przedłużonej hospitalizacji przewyższają korzyści. Dokonano także analizy badań NASCIS z uwzględnieniem ich niedoskonałości. Przedstawiono także przyszłe kierunki rozwoju leczenia farmakologicznego.

Podsumowanie: Na podstawie zgromadzonych danych literaturowych stwierdza się, że zastosowanie metyloprednizolonu w OURK nie przynosi oczekiwanych korzyści i nie może być traktowane jako standard terapeutyczny. Pierwotne pozytywne wyniki stosowania metyloprednizolonu nie zostały potwierdzone w innych opracowaniach. Nowe kierunki rozwoju leczenia farmakologicznego obejmują głównie leki neuroprotektoryjne oraz antyoksydacyjne m.in. erythropoetyna, estrogeny, czy aktywowane autologiczne makrofagi.

Słowa kluczowe: ostry uraz rdzenia kręgowego, patofizjologia, leczenie farmakologiczne, metyloprednizolon, apoptoza

Ostre urazy rdzenia kręgowego (OURK) to wciąż i niezmiennie bardzo trudny problem dla lekarzy różnych specjalności. Niosą za sobą dramatyczne konsekwencje natury medycznej, społecznej oraz ekonomicznej. Problem jest tym większy, iż dotyczy głównie osób młodych, najczęściej urazom ulegają osoby w 3-ciej

Summary

Introduction: Acute spinal cord injuries (ASCI) and their consequences still are a challenge for doctors of various specialities. Current concepts of ASCI pathophysiology underline the role of secondary damage therein membrane lipid peroxydation and nerve cells apoptosis. Hopes for effective decrease of these phenomenons were bound with methylprednisolone therapy after encouraging results of American NASCIS I, II and III trials. Presently methylprednisolone treatment is widely discussed and the efficacy is uncertain.

Aim of paper: Authors basing on current literature present concepts of posttraumatic changes in spinal cord after ASCI, mechanisms of methylprednisolone action, advantages and disadvantages of this therapy. Based on long term observations methylprednisolone treatment does not fulfil expectations, furthermore NASCIS trials lack accurate evaluation and adverse reactions like gastro-intestinal bleeding, infections and prolonged hospitalisation outweigh benefits.

Future directions of pharmacological treatment are presented.

Conclusion: All gathered data suggest that methylprednisolone therapy in ASCI is not efficient and can not be treated as therapeutic standard. Initial results of methylprednisolone therapy were not confirmed in following studies.

Current pharmacological research is focused on neuroprotective and antioxidant treatment e.g. erythropoetin, estrogen or activated autologic macrophages.

Key words: acute spinal cord injury, pathophysiology, pharmacological treatment, methylprednisolone, apoptosis

Acute spinal cord injuries (ASCI) are still a challenging problem for all medical society. They carry dramatic medical, social and economic implications. The problem concerns in major part young people, the incidence peaks in their early 30s, with a small increase in the elderly population [1]. The majority of victims are men,

dekadzie życia, chociaż niewielki wzrost częstości urazów rdzenia obserwuje się także w populacji osób starszych [1]. Zdecydowaną większość poszkodowanych stanowią mężczyźni, jest ich aż 3 – 4 razy więcej niż kobiet [1,2,3]. Częstość OURK to 15 – 40 na 1 milion populacji [1], według polskich danych szacunkowych rocznie urazom kręgosłupa powikłanym uszkodzeniem rdzenia ulega 600 – 800 osób [4]. Ocenia się, że około 30% osób z OURK umiera przed przetransportowaniem do szpitala, natomiast kolejne 10% w czasie hospitalizacji [5,6]. Ekonomiczne konsekwencje OURK są także istotne, w Stanach Zjednoczonych obliczono, iż roczny koszt leczenia wszystkich osób poszkodowanych z OURK wynosi ponad 4 miliardy dolarów, oczywiście żadna kwota nie jest w stanie oddać kosztów zdrowia ofiar i ich rodzin [1,7].

Postępowanie w przypadku OURK obejmuje zabezpieczenie na miejscu wypadku, transport, diagnostykę, leczenie szpitalne i leczenie usprawniające. O ile kwestie wczesnego zaopatrzenia rannych: zabezpieczenia drożności dróg oddechowych, stabilizacji układu krążenia, unieruchomienia, tlenoterapii i utrzymania odpowiedniego ciśnienia krwi nie budzi kontrowersji, o tyle nieustannie kwestią dyskusyjną pozostaje leczenie farmakologiczne oraz określenie czasu leczenia operacyjnego.

Aktualne poglądy na patofizjologię OURK podkreślają rolę urazu wtórnego – kaskadę reakcji zachodzących w miejscu uszkodzenia, ale rozciągających w czasie. Teoria urazu wtórnego została podniesiona już na początku XX wieku przez Allena, jednak dopiero ostatnie dekady przynoszą dokładne wytłumaczenie zachodzących zjawisk [8]. Uraz rdzenia kręgowego powoduje aktywację komórek układu odpornościowego, komórki mikrogleju zostają pobudzone i uwalniają cytokiny prozapalne, dzięki nim w okolicę urazu pierwotnego napływają: neutrofile, limfocyty T, makrofagi, monocyty. Komórki te z jednej strony usuwają tkanki martwicze, z drugiej powiększają pulę krążących cytokin prozapalnych. Potencjalnie pozytywne działanie wykazują takie czynniki jak: TGF- β , GM-CSF, aktywowane astrocyty, natomiast działanie uszkodzające wykazano wobec TNF- α , Il-1- β , Il-6 PGF2- α , kwasu glutaminowego [9,10]. Niezmiernie ważną rolę odgrywają wolne rodniki tlenowe, które w warunkach prawidłowych usuwane są przez tzw. wymiatacze wolnych rodników jak dysmutaza nadtlenkowa czy α -tokoferole, których duże stężenia wykazano w tkankach centralnego układu nerwowego [11]. W przypadku urazu generowana ilość wolnych rodników tlenowych, a zwłaszcza rodnika hydroksylowego przewyższa możliwości kompensacyjne dysmutazy i innych wymiataczy [12]. Wolne rodniki działają uszkodzająco między innymi na błony komórek nerwowych powodując utlenianie lipidów, a przez to modyfikując przepuszczalność błon lub całkowicie ją uszkodzając [13]. Utlenianie lipidów odgrywa ponadto rolę w pourazowej hipoperfuzji rdzenia kręgowego [14]. Podkreślić należy też ogromną rolę kwasu glutaminowego, którego nadmierna ilość może

the ratio of men to women is typically 3 to 4:1. [1,2,3]. The incidence of ASCI of 15 – 40 cases per million [1], according to Polish data annually 600 – 800 people submit ASCI [4]. It is estimated that approximately 30% of ASCI victims die before reaching hospital, while another 10% during hospital therapy [5,6]. Economical consequences of ASCI are also important, it was estimated in the United States that annual costs of management of all ASCI are about 4 billion dollars; of course no dollar figure can describe the human costs of injured people and their families [1,7].

The treatment following ACSI consists of securing accident site, transport, diagnosis, hospital treatment and rehabilitation. The early management: airway protection, circulation stabilizations, immobilization, support of arterial oxygenation and arterial pressure maintenance raises no question; pharmacological treatment and surgical intervention timing are still widely discussed.

Current opinions on pathophysiology of ASCI underline the role of secondary damage – a cascade of reactions prolonged in time taking place in the injury site. Theory of secondary damage was raised in the beginning of the 20th century by Allen, but only the last decades brought detailed explanation of these phenomena [8]. Spinal cord injury activates immune cells, microglial cells become mobile and release proinflammatory cytokines that stimulate influence of: neutrophils, T-cells, macrophages and monocytes. Those cells on one hand scavenge cellular debris on the other enlarge the pool of cytokines. Potentially beneficial substances are: TGF- α , GM-CSF, activated astrocytes, whereas TNF- α , Il-1- β , Il-6 PGF2- α , glutamate are supposed to have detrimental action [9,10]. Free radicals play immensely important role, in normal conditions they are neutralized by antioxidant enzyme like superoxide dismutase or α -tocopherol, which presence has been proofed in the central nervous system [11]. In case of injury generated amount of free radicals, especially hydroxyl radical outnumbers the compensation possibilities of dismutase and other enzymes [12]. Free radicals have a damaging action on cellular membrane causing lipid peroxydation and modifying membrane permeability [13]. Lipid peroxydation also plays an important role in spinal cord postinjury hypoperfusion [14]. The role of glutamate must also be underlined; it can lead to cell destruction in several mechanisms: causing NMDA receptor overactivity, allowing high levels calcium to enter the cells, also it activates sodium pumps inducing cell swelling. Calcium ions initiate proteolysis processes, their excessive level damage mitochondria; they damaged produce even more oxidizing free radicals. Proteases harm the cytoskeleton and axonal transport [15]. Current secondary damage theories emphasize that cells die not only due to necrosis but a part of them undergoes programmed death in the mechanism of apoptosis [16,17]. Both of these processes can be initiated by hydroxyl free radicals [18].

prować do uszkodzenia komórek nerwowych na kilka sposobów: powoduje nadreaktywność receptorów NMDA, które zwiększają dokomórkowy napływ jonów Ca^{2+} , ponadto aktywuje pompy sodowe zwiększając śródkomórkowe stężenia sodu i powodując obrzęk komórek. Natomiast jony Ca^{2+} inicjują procesy proteolityczne, ich nadmiar może także uszkadzać mitochondria, które w konsekwencji wydzielają zwiększoną ilość wolnych rodników. Enzymy proteolityczne powodują z kolei uszkodzenie cytoszkieletu, a co za tym idzie transportu aksonalnego [15]. Współczesne teorie urazu wtórnego podkreślają także, że, komórki ulegają rozpadowi nie tylko w mechanizmie nekrozy, ale część z nich podlega planowanej degradacji w procesie apoptozy [16,17]. Obydwa te procesy mogą być uruchamiane także przez wolne rodniki hydroksylowe [18]. Apoptoza w przeciwieństwie do nekrozy nie wywołuje odpowiedzi zapalnej i nie powoduje uwolnienia zawartości komórek do przestrzeni zewnątrzkomórkowej [19]. Procesy apoptozy są bardzo rozciągnięte w czasie, komórki nerwowe ulegają jej do około 8 godzin od urazu, komórki gljowe nawet do 21 dni od urazu [20].

Leczenie farmakologiczne OURK początkowo ukierunkowane było na zmniejszenie obrzęku oraz zapewnienie właściwego ukrwienia okolicy urazu, teorie zmian o charakterze zapalnym doprowadziły już na początku lat 80-tych XX wieku do prób z zastosowaniem metyloprednizolonu [21,22]. Jest to syntetyczny glukokortykosteroid, który w porównaniu z hydrokortyzonem wykazuje 5-krotnie silniejsze działanie przeciwzapalne, zaś jego wpływ na gospodarkę mineralną jest 2-krotnie mniejszy.

Pierwszym badaniem, które miało odpowiedzieć na pytanie o skuteczność metyloprednizolonu było National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) I, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w 1984 roku. Było to badanie wieloośrodkowe, randomizowane, z podwójnie ślepą próbą, 330 pacjentów z OURK podzielono na dwie grupy: pierwsza otrzymywała metyloprednizolon w dawce 100 mg jako bolus i dalej 25 mg co 6 godzin przez 10 dni, w drugiej grupie dawka była 10-krotnie większa (1000 mg bolus, 250 mg co 6 godzin) [23]. W okresie 6 miesięcznej obserwacji pozostało tylko 179 pacjentów (54%). Wyniki neurologiczne nie przyniosły różnic statystycznych, w grupie z dużą dawką leku znacząco większa była częstość infekcji rany (9,3% vs. 2,6%, $p=0,01$). Natomiast częstość sepsy, zatorów płucnych i zgonów nie była znacząca statystycznie, ale miała trend wzrostowy [24]. W świetle kolejnych badań wykazano, że stosowane dawki metyloprednizolonu były zbyt małe, aby osiągnąć zamierzone działanie – zredukować niszczące działanie wolnych rodników tlenowych [25,26].

Kolejnym prospektywnym, randomizowanym, badaniem było NASCIS II w 1990 roku. Objęło ono 487 pacjentów, których podzielono na trzy grupy: otrzymujących metyloprednizolon 30 mg/kg m.c. w bolusie,

Apoptosis in contrast to necrosis does not lead to inflammatory response and does not release the cell contents into the extracellular matrix [19]. Apoptosis is a process very prolonged in time, in nerve cells occurs about 8 hours after injury, in glial cells even up to 21 days from injury [20].

Initially pharmacological treatment of ASCI was focused on swelling decrease and securing proper blood flow of the injury site. Theories concerning inflammatory response in ASCI led to trials with methylprednisolone in the beginning of the 80-ties [21,22]. Methylprednisolone is a synthetic steroid which compared to hydrocortisone has 5 times stronger anti-inflammatory action and twice lower influence on mineral metabolism.

First trial to answer the question on methylprednisolone efficacy in ASCI was National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) I in USA in 1984. it was a multi-centre, randomized, double-blinded trial. 330 patients were divided in two groups: first received methylprednisolone 100 mg bolus, then 25 mg every 6 hours for 10 days, in the second group the dose was 10 times greater (1000 mg bolus, then 250 mg every 6 hours for 10 days) [23]. After 6 months 176 patients were followed-up (54%). Neurological outcomes evidenced no significant differences, in high dose group wound infection showed statistically significant increase (9,3% vs. 2,6%, $p=0,01$). Incidence of sepsis, pulmonary embolism and death was not statistically significant but had a increasing trend [24]. Subsequent studies evidenced that used dose was below therapeutic threshold [25,26].

Next prospective, randomized trial was NASCIS II in 1990. it included 487 patients divided into three groups: methylprednisolone 30 mg/kg bolus, then 5,4 mg/kg/hr for 23 hour, second group naloxone 5,4 mg/kg bolus, then 4,5 mg/kg/hr for 23 hours finally placebo group [27]. Time limit for starting therapy – 12 hours - was settled arbitrarily; in 80% it was accomplished. Patients were examined neurologically: motor function, soft touch and pinprick test were evaluated bilaterally after injury, in 6 weeks and 6 months from. Primary results after 6 months were released to media – neurological improvement in light touch test and pinprick test was observed in methylprednisolone treated group. It resulted in creating a pressure on medical society to prescribe methylprednisolone for ASCI. One year results were not so widely publicized, they were less optimistic then suggested [28]. The overall outcome was negative, neurological improvement after 6 months was lost; there was no statistically significant difference between groups. In the final report only the right-sided motor scores were reported, other neurological outcomes were analyzed separately for right and left side. Basing on simple analysis it was conducted that starting therapy up to 8 hours gives better results, it might have been settled arbitrarily [29]. Post hoc analysis covered only those who received

następnie przez 23 godziny 5,4 mg/kg m.c. przez 23 godziny, w drugiej grupie stosowano naloxon w dawce 5,4 mg/kg w bolusie, kolejno przez 23 godziny w dawce 4,5 mg/kg m.c., trzecia grupa otrzymywała placebo [27]. Maksymalny przedział czasowy, w jakim włączano leczenie od momentu urazu został ustalony arbitralnie i wyniósł 12 godzin – udało się to osiągnąć u 80% badanych. Pacjenci oceniani byli pod kątem neurologicznym: funkcji motorycznych, czucia powierzchniowego oraz testu „pinprick” po obu stronach ciała zaraz po urazie, po 6 tygodniach, 6 miesiącach i roku od urazu. Pierwotne wyniki badania po 6 miesiącach zostały podane do publicznej informacji – wykazano poprawę neurologiczną w zakresie czucia powierzchniowego i testu „pinprick” w grupie z zastosowaniem metyloprednizolonu, skutkiem tego była ogromna presja na środowisko medyczne nakazująca stosowanie metyloprednizolonu. Dokładna analiza danych po roku obserwacji nie została już tak szeroko opracowana, jej wyniki były jednak mniej optymistyczne niż pierwotnie zakładano [28]. Ogólne wyniki badania były negatywne, poprawa neurologiczna, którą obserwowano po 6 miesiącach została po roku zniwelowana, nie było statystycznie znaczącej poprawy neurologicznej u chorych leczonych metyloprednizolonem. W opracowaniu końcowym podano tylko rezultaty czynności ruchowych dotyczące prawej połowy ciała, natomiast wyniki pozostałych badań podano odrębnie dla strony lewej i prawej. Na podstawie prostej analizy ustalono, że podanie leku do 8 godzin od urazu daje lepsze rezultaty, wydaje się, że granica ta mogła zostać ustalona arbitralnie [29]. Analiza post hoc objęła, więc tylko tych, którzy otrzymali lek poniżej 8 godzin od urazu, zmniejszyło to badaną grupę do 66 chorych otrzymujących metyloprednizolon i 69 placebo. W rocznej obserwacji wykazano znamienne statystycznie różnicę dotyczącą czynności ruchowych $p=0,03$. Jednakże ta różnica miała małe przełożenie funkcjonalne, nie oceniano sprawności chorych a czynność pojedynczych grup mięśniowych [30]. Wśród badanych w grupie otrzymujących metyloprednizolon obserwowano 1,5 razy większą częstość powikłań w postaci krwawienia z przewodu pokarmowego, dwukrotnie większą infekcją rany, trzykrotnie zatorów płucnych, ale nie osiągnęły one znaczących statystycznie różnic [29].

Badanie NASCIS II zostało powtórzone w Japonii w roku 1994, 154 pacjentów podzielono na 2 grupy: w pierwszej podawano metyloprednizolon 30mg/kg m.c. jako bolus i następnie 5,4 mg/kg m.c. przez 23 godziny, druga grupa leczona była w sposób rutynowy [31]. Pierwotne wyniki po 6 miesiącach obserwacji nie zanotowano różnic statystycznych dotyczących stanu neurologicznego w dwóch grupach.

W roku 1997 Bracken i współpracownicy przeprowadzili badanie NASCIS III, prospektywne, randomizowane, mające na celu określenie celowości stosowania metyloprednizolonu przez 48 godzin po OURK. Grupę badanych liczącą 499 leczono według jednego

therapy before 8 hours; it decreased the group to 66 patients with methylprednisolone and 69 placebo. In 1-year follow-up statistically significant difference in motor function was evidenced ($p=0,03$). However the difference did not evidence functional benefits, only single muscle power was assessed [30]. In the methylprednisolone group 1,5-fold higher incidence of gastrointestinal haemorrhage was observed, 2-fold higher wound infection, 3-fold pulmonary embolism but none reached statistically significant difference [29].

NASCIS II trial was repeated in Japan in 1994, 154 patients were divided in two groups: first received methylprednisolone 30 mg/kg bolus then 5,4 mg/kg/hr for 23 hours, second routine medical management [31]. Primary results after 6 months showed no significant neurological differences.

In 1997 Bracken and colleagues performed NASCIS III trial, prospective, randomized, aimed to evaluate the appropriateness of 48 hour methylprednisolone therapy after ASCI. 499 patients were treated according to one of the following schemes: methylprednisolone 5,4 mg/kg/hr for 24 hours, methylprednisolone 5,4 mg/kg/hr for 48 hours and tirilizad 2,5 mg/kg every 6 hours for 48 hours. All patients received a bolus of 30 mg/kg methylprednisolone before randomization [32]. One of the imperfections was no true placebo group in this trial [29]. Following NASCIS II results treatment was started before 8 hours from the injury. Neurological evaluation that consisted of: motor function, 15 motor segments on each side of the body, light touch and pinprick test, deep pain and pressure and level of functional independence (functional independence measure, FIM) was performed after injury, after 6 weeks, 6 months and one year from injury. Primary results were negative, after 6 months statistically significant increase in FIM score concerning self-care and sphincter control was observed, but was lost in one year follow-up. Post hoc analysis brought up interesting results only when restricted to the group treated between 3 to 8 hours after injury. This resulted in excluding almost 70% of the original study population. Applying these criteria motor function improvement in the 48-hour group was observed, the difference in final result in the 24-hour group was 14, in the second group 19 ($p=0,054$). No differences in sensory functions were noted. The incidence of severe pneumonia was 2 times higher, of sepsis 4 times higher in the 48-hour therapy group compared to the 24-hour group. According to authors of the study the differences were not statistically significant but other researchers suggest that excluding lack of negative side effects requires more numerous group [29]. Above that the incidence of deaths caused by respiratory complications in the 48-hour group was 6 times higher ($p=0,056$). Following analysis of NASCIS II and III demonstrated other adverse effects including myopathy [33].

A European prospective trial was conducted in France in 2000, treatment according to one the follow-

z poniższych schematów: metyloprednizolon 5,4 mg/kg m.c. przez 48 godzin, ten sam lek podany przez 24 godziny oraz 48 godzinne leczenie wlewem tirlazydu 2,5 mg/kg co 6 godzin. Dodatkowo każdy pacjent otrzymał bolus metyloprednizolonu 30 mg/kg m.c. przed randomizacją [32]. Wadą tego badania był brak prawdziwej grupy placebo [29]. Zgodnie z wynikami badania NASCIS II leczenie chorych rozpoczęto do 8 godzin od urazu. Funkcję neurologiczną, na którą składała się ocena: czynności ruchowe 15 segmentów po obu stronach ciała, ponadto czucie powierzchowne, test "pinprick", czucie głębokie oraz stopień niezależności funkcjonalnej (functional independence measure, FIM), badano zaraz po urazie, po 6 tygodniach, 6 miesiącach i roku od urazu. Pierwotne wyniki były negatywne, po 6 miesiącach zauważono znamienne statystycznie zwiększenie punktacji FIM dotyczącej samodzielności oraz kontroli zwieraczy, jednak po roku obserwacji różnice te już nie były znamienne. Analiza post hoc przyniosła interesujące wyniki tylko wtedy, gdy ograniczono badanych do grupy leczonej między 3 a 8 godziną od urazu. Spowodowało to, że prawie 70% badanych zostało wykluczonych z oceny. Stosując takie kryteria wykazano poprawę w zakresie czynności ruchowych na korzyść grupy 48-godzinnej, różnica oceny końcowej w stosunku do wyjściowej w grupie 24-godzinnej podawania leku wyniosła 14 punktów, zaś w drugiej 19 punktów ($p=0,054$). Nie zauważono różnic w zakresie funkcji sensorycznych. Obserwowano natomiast dwukrotnie większą częstość powikłań w postaci ciężkiego zapalenia płuc, czterokrotnie większą częstość sepsy w grupie 48-godzinnej terapii w porównaniu z leczeniem 24-godzinny. Różnice te według autorów badania nie były znamienne, jednak ocena statystyczna wymaga większej badanej grupy pacjentów celem wykluczenia braku działań niepożądanych [29]. Ponadto w grupie leczonej przez 48 godzin częstość zgonów spowodowanych komplikacjami oddechowymi była 6 razy większa ($p=0,056$). Następne opracowania wyników badania NASCIS II i III wykazały dodatkowe działania niepożądane metyloprednizolonu włącznie z miopatią [33].

Próba powtórzenia badania prospektywnego w Europie miało miejsce we Francji w 2000 roku, zastosowano leczenie według jednego z czterech schematów: metyloprednizolon bolus 30 mg/kg m.c. a następnie 5,4 mg/kg m.c. przez 23 godziny, nimodipina 0,015 mg/kg/godzinę przez 2 godziny, a kolejno 0,03 mg/kg/godzinę przez 7 dni, w trzeciej grupie łączono oba leki ze sobą, zaś czwarta była grupą placebo [34]. Do badania zakwalifikowano 106 pacjentów z OURK, nie stwierdzono żadnych statystycznie znaczących różnic w badaniu neurologicznym, z drugiej strony w grupie osób otrzymujących metyloprednizolon zwiększona była częstość komplikacji infekcyjnych nie osiągając znamienności statystycznej. Badanie okazało się, więc całkowicie negatywne.

Pomimo braku opracowania wyników zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach stosowanie

ing schemes was applied: methylprednisolone 30 mg/kg bolus then 5,4 mg/kg/hr for 23 hours, nimodipine 0,5 mg/kg/hr for 2 hours then 0,03 mg/kg/hr for 7 days, both active drugs together and placebo [34]. 106 patients with ASCI were qualified to the trial, no significant differences were observed, and on the other hand incidence of wound infection complications was increased but not reaching statistical. The study was negative.

Despite no evidence-based medicine results methylprednisolone use was widely diffused in the early 90-ties. Many authors discussed with the results of NASCIS trials trying to objective them, conclusions of these papers demonstrated lack of evidence of methylprednisolone treatment and underlined adverse effects like gastrointestinal bleeding, pulmonary complications, severe infections or myopathy [30, 33, 35-37]. Major part of centres treating ASCI used or still use methylprednisolone, although only 20% of doctors do it believing in its beneficial action, the majority does it either in fear of litigation or peer pressure [38]. The rules of methylprednisolone treatment according to NASCIS are not well followed, according to British data only ¼ of the patients receives the drug strictly following the rules, in 10% of cases it is used improperly [39].

Another substance with clinical trials in treating ASCI is ganglioside GM-1. it is a compound found normally in nerve cell membrane, prevents apoptosis, activates growth factors. Initial results for neurological recovery were promising [40], but larger, multicentre studies did not reproduce those results [41]. Finally despite experimentally proven neuroprotective action ganglioside GM-1 was not introduced to clinical practice of ASCI.

Current clinical research in the face of lack of evidence for methylprednisolone therapy is focused on search of new resolutions aimed on anti-inflammatory action, free radicals inactivation, and apoptosis restriction.

Sodium channel inhibitors like riluzole play might an important role, this drug is already used in lateral sclerosis therapy and it is suggested that it inhibits the glutamate related activation. Inhibiting sodium channels reduces the flow of sodium into the cells, reduces cell swelling and may interrupt secondary damage cascade [42,43]. Similar proprieties are demonstrated for phenytoin, experimental studies showed that it might have neuroprotective effects, stimulate axonal transduction and restore motor function [44].

Minocycline, a metalloproteinase inhibitor from the tetracycline family is another substance that might have beneficial action in ASCI therapy. It is supposed to activate certain growth factors, inhibit proinflammatory cytokines, transduce cell signals, and regulate apoptosis [45]. Reduction of lesion size and neurological function restoration were demonstrated [46-48].

metyloprednizolonu zostało szeroko rozpowszechnione na początku lat 90-tych ubiegłego wieku. Wielu autorów podejmowało dyskusję z wynikami badań NASCIS, próbując je zobiektywizować, konkluzje tych prac dowodziły braku jednoznacznych dowodów na skuteczność leczenia OURK metyloprednizolonem oraz podkreślały skutki uboczne jego stosowania jak krwawienie z przewodu pokarmowego, powikłania płucne, ciężkie infekcje czy miopatie [30, 33, 35-37]. Większość ośrodków zajmujących się leczeniem OURK stosowało lub nadal stosuje ten lek, jednak tylko około 20% z lekarzy stosujących go czyni to z przeświadczeniem skuteczności tej terapii. Znakomita większość bądź obawia się konsekwencji sądowych, bądź czyni to pod presją otoczenia [38]. Zasady podawania metyloprednizolonu według zaleceń NASCIS też nie są dokładnie przestrzegane, według danych brytyjskich tylko ¼ pacjentów otrzymuje lek zgodnie z nimi, w 10% przypadków lek podawany jest niewłaściwie [39].

Kolejny preparat, który przeszedł próby kliniczne w leczeniu OURK to gangliozyd GM-1. Jest on naturalnym składnikiem błony komórek nerwowych, ma właściwości hamujące apoptozę, aktywuje czynniki wzrostowe. Początkowe wyniki zastosowania gangliozydu GM-1 były zachęcające [40], jednak większe badania wieloośrodkowe nie powtórzyły wstępnych wyników [41]. Ostatecznie pomimo eksperymentalnie wykazanego działania neuroprotekcynnego gangliozydu GM-1 nie został on włączony do praktyki klinicznej w leczeniu OURK.

Współczesne badania kliniczne wobec braku udowodnionej skuteczności działania metyloprednizolonu skupione są na poszukiwaniu nowych rozwiązań głównie obejmujących zahamowanie kaskady procesów zapalnych, zmniejszenie rozległości apoptozy, inaktywację wolnych rodników tlenowych.

Istotną rolę przypisuje się blokerom kanałów sodowych jak na przykład riluzol, lek ten wykorzystywany jest w leczeniu stwardnienia zanikowego bocznego i sugeruje się, że hamuje on pobudzenie związane z kwasem glutaminowym. Riluzol inaktywując kanały sodowe zmniejsza dokomórkowy napływ sodu, redukuje obrzęk komórek, a w konsekwencji może przerywać kaskadę urazu wtórnego [42, 43]. Podobne działanie neuroprotekcynne wykazano dla fenytoiny, badania eksperymentalne udowodniły, że lek ten może mieć działanie ochronne na rdzeń, stymulować przewodzenie aksonalne i odtwarzać funkcje motoryczne [44].

Minocyklina, antybiotyk z grupy tetracyklin, inhibitor metaloproteinazy, jest kolejnym związkiem chemicznym, który w przyszłości może mieć zastosowanie w farmakologicznym leczeniu OURK. Działanie jej polegać ma na aktywowaniu czynników wzrostu, hamowaniu działania cytokin prozapalnych, transdukcji sygnałów komórkowych oraz regulacji apoptozy [45]. Wykazano, że stosowanie minocykliny redukuje obszar uszkodzenia oraz poprawia funkcje neurologiczne [46-48].

A neuroprotective role was also shown for oestrogen; those properties were demonstrated both *in vitro* and *in vivo* studies. The mechanisms are multiple and involve increase of bcl-2 protein level, which inhibits apoptosis, and decrease of calcium inflow [49].

Erythropoietin also has a neuroprotective action; apart from haematopoietic function has a number of other properties like apoptosis inhibition [50]. Experimental studies evidenced that erythropoietin therapy might be more effective than only methylprednisolone treatment, above that combination of those substances suppress their neuroprotective action [51,52].

ASCI activates the Rho-protein metabolic pathway, initiation of this cascade blocks regeneration mechanisms, inhibits growth factors [53]. Rho-pathway inhibition promotes axonal regeneration, reduces secondary injury size and increases functional recovery [54,55]. Clinical study examining a Rho inhibitor (Cethrin) in ASCI patients is currently underway. The drug is applied directly to the lesion site [56].

Monoclonal antibodies targeted against the surface antigens of neutrophils, monocytes, macrophages and lymphocytes reduce not only the injury zone but can lead to neurological improvement [57,58]. Genetically modified cells aimed in delivering growth factors directly to lesion site may have positive implications, in this way systemic side effects are avoided [59]. Research with local injected activated macrophages is also underway, experimental phase demonstrated partial motor recovery. These cells are believed to initiate own systemic neuroprotective mechanisms by cytokines activation or antigen-presenting activity, primary results are promising [60].

ASCI and the consequences are still a clinical problem; advances in surgical treatment, complication prevention, rehabilitation dramatically improved patients' quality of life. Concluding, at present, despite advancement of basic scientific studies directed on ASCI pharmacological treatment no agents that fulfil the conditions of a gold standard therapy are proven. Expectations of methylprednisolone therapy success were not proved and are widely discussed. It is undoubted that principles to follow after ASCI are oxygenation, blood pressure maintenance and external immobilization. This treatment raises no question in contrast to methylprednisolone therapy, which multiple complications are evidenced, whereas beneficial action is of question. At present there is no pharmacological agent with well evidenced advantageous action. Further studies are needed both in experimental and clinical phase with well executed statistical analyses before adopting them as standard therapies.

Ochronne działanie na rdzeń przypisywane jest także estrogenowi i jego pochodnym, jego właściwości zostały potwierdzone zarówno w badaniach *in vitro* jak i *in vivo*. Jego mechanizm działania jest wielokierunkowy, wiąże się między innymi ze zwiększeniem stężeń białka bcl-2, które hamuje apoptozę, ponadto może też zmniejszać dokomórkowy napływ Ca^{2+} [49].

Kolejnym związkiem chemicznym, który wykazuje właściwości neuroprotektcyjne jest erytropoetyna, poza znaną funkcją stymulacji hematopojezy wykazuje ona szereg innych działań, między innymi hamując apoptozę [50]. Wykazano ponadto eksperymentalnie, że działanie erytropoetyny może być skuteczniejsze niż stosowanie samego metyloprednizolonu, ponadto leki te stosowane łącznie niwelują swoje działania ochronne na rdzeń [51, 52].

OURK aktywuje również szlak metaboliczny białka Rho, jego uruchomienie blokuje mechanizmy regeneracji, hamuje działanie czynników wzrostu [53]. Hamowanie szlaku białka Rho inicjuje regenerację aksonów, redukuje obszar urazu wtórnego i wspomaga powrót funkcji neurologicznych [54, 55]. Aktualnie prowadzona jest faza kliniczna badań z wykorzystaniem inhibitora białka Rho (Cethrin) u chorych z OURK. Lek podawany jest bezpośrednio w okolicę urazu [56].

Przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko antygenom powierzchniowym neutrofilii, monocytów, makrofagów czy limfocytów redukuje nie tylko wielkość strefy uszkodzenia, ale może także przyczynić się do poprawy neurologicznej [57, 58]. Modyfikacja genetyczna komórek mająca na celu dostarczenie do miejsca urazu czynników wzrostowych również może dawać pozytywne efekty, unika się w ten sposób podania systemowego leku, co zmniejsza działania niepożądane [59]. Trwają również badania z wykorzystaniem aktywowanych makrofagów podawanych lokalnie w miejsce urazu, faza eksperymentalna dowiodła częściowej poprawy czynności ruchowej. Komórki te mają w założeniach uruchamiać własne mechanizmy neuroprotektcyjne poprzez uwalnianie odpowiednich cytokin czy prezentacje antygenową, wstępne badania kliniczne są obiecujące [60].

OURK i jego następstwa stanowią nieustannie ogromny problem kliniczny, postęp dotyczący leczenia chirurgicznego, zapobiegania powikłaniom, leczenia usprawniającego znacząco poprawił jakość życia chorych. Podsumowując, należy stwierdzić, że w chwili obecnej mimo wielkiego rozwoju nauk medycznych, zaawansowania badań podstawowych ukierunkowanych na leczenie OURK nie ma jeszcze środka, który spełniałby warunki określające go jako standard leczenia farmakologicznego. Nadzieje związane z metyloprednizolonem nie spełniły się, ocena jego skuteczności jest tematem nieustannych dyskusji. Wydaje się natomiast niepodważalne, że postępowanie z ofiarami OURK polegające na zapewnieniu prawidłowego utlenowania krwi, utrzymaniu ciśnienia tętniczego krwi powyżej 85 mmHg oraz unieruchomieniu zewnętrznym jest słusz-

ne. Takie leczenie nie budzi żadnych wątpliwości, w przeciwieństwie do podawania metyloprednizolonu, którego wielostronne działania niepożądane są udowodnione, natomiast działanie korzystne jest, co najmniej wątpliwe. W chwili obecnej brak jest jakiegokolwiek leczenia farmakologicznego OURK, które miałyby udowodnione korzystne działanie. Niezbędne są, więc dalsze badania, zarówno w fazie eksperymentalnej jak i klinicznej, poparte dokładnymi analizami statystycznymi zanim kolejne leki zostaną wprowadzone do szerokiego użycia.

Piśmiennictwo:

1. Lali H.S. Sekhon, MB, BS, PhD, Michael G. Fehlings, MD, *Epidemiology, Demographics, and Pathophysiology of Acute Spinal Cord Injury. Spine, v.26, (24S) :S2-S12, 2001*
2. Griffin MR, O'Fallon WM, Opitz JL, et al. Mortality, survival and prevalence: Traumatic spinal cord injury in Olmsted County, Minnesota, 1935-1981. *J Chronic Dis 1985;38:643-53*
3. Stover SL, Fine PR. The epidemiology and economics of spinal cord injury. *Paraplegia 1987; 25:225-8.*
4. Kiwerski J: Schorzenia i urazy kręgosłupa, PZWL, Warszawa 2001
5. Albin MS, White RJ. *Epidemiology, physiopathology, and experimental therapeutics of acute spinal cord injury. Crit Care Clin 1987; 3:441-52.*
6. Carter RE Jr. Etiology of traumatic spinal cord injury: Statistics of more than 1,100 cases. *Tex Med 1977; 73:61-5.*
7. Stripling TE. The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury. *Paraplegia News 1990; 8:50-4.*
8. Allen AR. Remarks on the histopathological changes in spinal cord due to impact: An experimental study. *J Nerv Ment Dis 1914; 31:141-7.*
9. Wang XF et al., Upregulation of type I interleukin-1 receptor after traumatic spinal cord injury in adult rats. *Acta Neuropathol, 2006 Mar; 111(3):220-228*
10. LiqunYang MS et al., Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines Interleukin 1- α , Interleukin 6, and Tumor Necrosis Factor-Alpha in human traumatic spinal cord injury. *Spine, 29(7):966-971, 2004*
11. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, et al. Membrane perturbations in central nervous system injury: Theoretical basis for free radical damage and a review of the experimental data. In: Popp AJ, ed. *Neural Trauma*. New York: Raven Press, 1979:63-78.
12. Pietronigro DD, Hovsepian M, Demopoulos HB, et al. Loss of ascorbic acid from injured feline spinal cord. *J Neurochem 1983; 41:1072-6.*
13. Hall ED, Braughler JM. Free radicals in CNS injury. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1993; 71:81-105.*
14. Hall ED, Wolf DL. Post-traumatic spinal cord ischemia: Relationship to injury severity and physiological parameters. *Cent Nerv Syst Trauma 1987; 4:15-25.*
15. Young W, Koreh I. Potassium and calcium changes in injured spinal cords. *Brain Res 1986; 365:42-53.*
16. Casha S, Yu WR, Fehlings MG. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and P75 expression following spinal cord injury. *Neuroscience 2001; 103:203-18.*
17. Lou J, Lenke LG, Ludwig FJ, et al. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord 1998; 36:683-90.*
18. Bao F et al., Hydroxyl radicals generated in the rat spinal cord at the level produced by impact injury induce cell death by necrosis and apoptosis: protection by a metalloporphyrin, *Neuroscience, 126(2004), 285-295*

Piśmiennictwo:

1. Lali H.S. Sekhon, MB, BS, PhD, Michael G. Fehlings, MD, *Epidemiology, Demographics, and Pathophysiology of Acute Spinal Cord Injury. Spine, v.26, (24S) :S2-S12, 2001*
2. Griffin MR, O'Fallon WM, Opitz JL, et al. Mortality, survival and prevalence: Traumatic spinal cord injury in Olmsted County, Minnesota, 1935-1981. *J Chronic Dis 1985;38:643-53*
3. Stover SL, Fine PR. The epidemiology and economics of spinal cord injury. *Paraplegia 1987; 25:225-8.*
4. Kiwerski J: Schorzenia i urazy kręgosłupa, PZWL, Warszawa 2001
5. Albin MS, White RJ. *Epidemiology, physiopathology, and experimental therapeutics of acute spinal cord injury. Crit Care Clin 1987; 3:441-52.*
6. Carter RE Jr. Etiology of traumatic spinal cord injury: Statistics of more than 1,100 cases. *Tex Med 1977; 73:61-5.*
7. Stripling TE. The cost of economic consequences of traumatic spinal cord injury. *Paraplegia News 1990; 8:50-4.*
8. Allen AR. Remarks on the histopathological changes in spinal cord due to impact: An experimental study. *J Nerv Ment Dis 1914; 31:141-7.*
9. Wang XF et al., Upregulation of type I interleukin-1 receptor after traumatic spinal cord injury in adult rats. *Acta Neuropathol, 2006 Mar; 111(3):220-228*
10. LiqunYang MS et al., Early expression and cellular localization of proinflammatory cytokines Interleukin 1- α , Interleukin 6, and Tumor Necrosis Factor-Alpha in human traumatic spinal cord injury. *Spine, 29(7):966-971, 2004*
11. Demopoulos HB, Flamm ES, Seligman ML, et al. Membrane perturbations in central nervous system injury: Theoretical basis for free radical damage and a review of the experimental data. In: Popp AJ, ed. *Neural Trauma*. New York: Raven Press, 1979:63-78.
12. Pietronigro DD, Hovsepian M, Demopoulos HB, et al. Loss of ascorbic acid from injured feline spinal cord. *J Neurochem 1983; 41:1072-6.*
13. Hall ED, Braughler JM. Free radicals in CNS injury. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis 1993; 71:81-105.*
14. Hall ED, Wolf DL. Post-traumatic spinal cord ischemia: Relationship to injury severity and physiological parameters. *Cent Nerv Syst Trauma 1987; 4:15-25.*
15. Young W, Koreh I. Potassium and calcium changes in injured spinal cords. *Brain Res 1986; 365:42-53.*
16. Casha S, Yu WR, Fehlings MG. Oligodendroglial apoptosis occurs along degenerating axons and is associated with FAS and P75 expression following spinal cord injury. *Neuroscience 2001; 103:203-18.*
17. Lou J, Lenke LG, Ludwig FJ, et al. Apoptosis as a mechanism of neuronal cell death following acute experimental spinal cord injury. *Spinal Cord 1998; 36:683-90.*
18. Bao F et al., Hydroxyl radicals generated in the rat spinal cord at the level produced by impact injury induce cell death by necrosis and apoptosis: protection by a metalloporphyrin, *Neuroscience, 126(2004), 285-295*

19. Hockenberry D. Defining apoptosis. *Am J Pathol* 1995; 146:16-9.
20. Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, et al. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med* 1997; 3:73-6.
21. Anderson DK, Means ED, Waters TR, et al. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* 1982; 56:106-13.
22. Anderson DK, Saunders RD, Demediuk P, et al. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: Partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. *Cent Nerv Syst Trauma* 1985; 2:257-67.
23. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984; 251:45-52.
24. Hurlbert RJ. *The Role of Steroids in Acute Spinal Cord Injury*. *Spine* 2001, v.26,(24S): S39-S46
25. Hall ED, High-dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head-injured mice, *J Neurosurg* 62:882-887, 1985
26. Hall ED, The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone, *J Neurosurg* 76:13-22, 1992
27. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. 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; 322:1405-11.
28. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 1992; 76:23-31.
29. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: An inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93:1-7.
30. Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: Revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma Injury Infection Crit Care* 1998; 45:1088-93.
31. Otani K, Abe H, Kadoya S, et al. Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury [in Japanese]. *Sekitsu Sekizui* 1994; 7:633-47.
32. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA* 1997; 277:1597-604.
33. Qian T, Guo X, Levi AD, et al. High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2005; 43:199-203.
34. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000; 38:71-6.
35. Coleman WP, Benzel E, Cahill DW, et al. A critical appraisal of the reporting of the National Acute Spinal Cord Injury Studies (II and III) of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *J Spinal Disord* 2000; 13:185-99.
36. Short DJ, El Masry WS, Jones PW. High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury: a systematic review from a clinical perspective. *Spinal Cord* 2000; 38:273-86.
37. Takuji Matsumoto, MD, Tetsuya Tamaki, MD, Mamoru Kawakami, MD, Munehito Yoshida, MD, Muneharu Ando, MD, and Hiroshi Yamada, MD. Early Complications of High-Dose Methylprednisolone Sodium Succinate Treatment in the Follow-Up of Acute Cervical Spinal Cord Injury. *Spine* 2001, V.26, (4), pp 426-430
38. Hurlbert RJ et al., Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? A Canadian perspective and a position statement. *Can J Neurol Sci*, 2002 Aug, 29(3): 236-9.
39. Molloy S et al., Failure to administer methylprednisolone for ASCI - a prospective audit of 100 patients from a regional spinal cord injury unit: *Injury*, 2002 Sep, 33(7)
40. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal-cord injury: a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991; 324:1829-38.
19. Hockenberry D. Defining apoptosis. *Am J Pathol* 1995; 146:16-9.
20. Crowe MJ, Bresnahan JC, Shuman SL, et al. Apoptosis and delayed degeneration after spinal cord injury in rats and monkeys. *Nat Med* 1997; 3:73-6.
21. Anderson DK, Means ED, Waters TR, et al. Microvascular perfusion and metabolism in injured spinal cord after methylprednisolone treatment. *J Neurosurg* 1982; 56:106-13.
22. Anderson DK, Saunders RD, Demediuk P, et al. Lipid hydrolysis and peroxidation in injured spinal cord: Partial protection with methylprednisolone or vitamin E and selenium. *Cent Nerv Syst Trauma* 1985; 2:257-67.
23. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984; 251:45-52.
24. Hurlbert RJ. *The Role of Steroids in Acute Spinal Cord Injury*. *Spine* 2001, v.26,(24S): S39-S46
25. Hall ED, High-dose glucocorticoid treatment improves neurological recovery in head-injured mice, *J Neurosurg* 62:882-887, 1985
26. Hall ED, The neuroprotective pharmacology of methylprednisolone, *J Neurosurg* 76:13-22, 1992
27. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. 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; 322:1405-11.
28. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year follow-up data. *J Neurosurg* 1992; 76:23-31.
29. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: An inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93:1-7.
30. Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: Revisiting the NASCIS 2 and NASCIS 3 trials. *J Trauma Injury Infection Crit Care* 1998; 45:1088-93.
31. Otani K, Abe H, Kadoya S, et al. Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury [in Japanese]. *Sekitsu Sekizui* 1994; 7:633-47.
32. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury. *JAMA* 1997; 277:1597-604.
33. Qian T, Guo X, Levi AD, et al. High-dose methylprednisolone may cause myopathy in acute spinal cord injury patients. *Spinal Cord* 2005; 43:199-203.
34. Pointillart V, Petitjean ME, Wiart L, et al. Pharmacological therapy of spinal cord injury during the acute phase. *Spinal Cord* 2000; 38:71-6.
35. Coleman WP, Benzel E, Cahill DW, et al. A critical appraisal of the reporting of the National Acute Spinal Cord Injury Studies (II and III) of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *J Spinal Disord* 2000; 13:185-99.
36. Short DJ, El Masry WS, Jones PW. High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury: a systematic review from a clinical perspective. *Spinal Cord* 2000; 38:273-86.
37. Takuji Matsumoto, MD, Tetsuya Tamaki, MD, Mamoru Kawakami, MD, Munehito Yoshida, MD, Muneharu Ando, MD, and Hiroshi Yamada, MD. Early Complications of High-Dose Methylprednisolone Sodium Succinate Treatment in the Follow-Up of Acute Cervical Spinal Cord Injury. *Spine* 2001, V.26, (4), pp 426-430
38. Hurlbert RJ et al., Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? A Canadian perspective and a position statement. *Can J Neurol Sci*, 2002 Aug, 29(3): 236-9.
39. Molloy S et al., Failure to administer methylprednisolone for ASCI - a prospective audit of 100 patients from a regional spinal cord injury unit: *Injury*, 2002 Sep, 33(7)
40. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal-cord injury: a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991; 324:1829-38.

41. Geisler FH, Coleman WP, Grieve G, et al. The Sygen multicentre acute spinal cord injury study. *Spine* 2001; 26:87-98.
42. Schwartz G, Fehlings MG. Secondary injury mechanisms of spinal cord trauma: a novel therapeutic approach for the management of secondary pathophysiology with the sodium channel blocker riluzole. *Prog Brain Res.* 2002;137:177-90
43. Baptiste DC, Fehlings MG. Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J Neurotrauma.* 2006 Mar-Apr;23(3-4):318-34
44. Hains BC, Saab CY, Lo AC, Waxman SG, Sodium channel blockade with phenytoin protects spinal cord axons, enhances axonal conduction, and improves functional motor recovery after contusion SCI. *Exp Neurol.* 2004 Aug;188(2):365-77
45. Chang C, Werb Z. The many faces of metalloproteases: cell growth, invasion, angiogenesis and metastasis. *Trends Cell Biol* 2001; 11:37-43.
46. Wells JEA, Hurlbert RJ, Fehlings MG, et al. Neuroprotection by Minocycline facilitates significant recovery from spinal cord injury in mice. *Brain* 2003; 126:1628-37.
47. Lee SM, Yune TY, Kim SJ, et al. Minocycline reduces cell death and improves functional recovery after traumatic spinal cord injury in the rat. *J Neurotrauma* 2003; 20:1017-27.
48. Stirling DP, Khodarahmi K, Liu J, et al. Minocycline treatment reduces delayed oligodendrocyte death, attenuates axonal die-back, and improves functional outcome after spinal cord injury. *J Neurosci* 2004; 24:2182-90.
49. Sribnick EA et al., Estrogen as a neuroprotective agent in the treatment of spinal cord injury. *Ann N Y Acad Sci.* 2003 May; 993: 125-33
50. Gassmann M, Heinicke K, Soliz J, Ogunshola OO, Non-erythroid functions of erythropoietin, *Adv Exp Med Biol.* 2003;543:323-30
51. Boran BO, Colak A, Kutlay M, Erythropoietin enhances neurological recovery after experimental spinal cord injury, *Restor Neurol Neurosci.* 2005;23(5-6):341-5
52. Gorio A, Madaschi L, Di Stefano B, Carelli S, Di Giulio AM, De Biasi S, Coleman T. Methylprednisolone neutralizes the beneficial effects of erythropoietin in experimental spinal cord injury. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Nov 8;102(45):16379-84
53. McKerracher L, Higuchi H. Targeting Rho to stimulate repair after spinal cord injury. *J Neurotrauma.* 2006 Mar-Apr;23(3-4):309-17.
54. Dergham P, Ellezam B, Essagian C, et al. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci* 2002; 22:6570-7.
55. Fournier AE, Takizawa BT, Strittmatter SM. Rho kinase inhibition enhances axonal regeneration in the injured CNS. *J Neurosci* 2003; 23:1416-23.
56. R. John Hurlbert. *Strategies of Medical Intervention in the Management of Acute Spinal Cord Injury.* *Spine* 2006 v.31(11) Suppl, pp S16-S21
57. Saville LR, Pospisil CH, Mawhinney LA, et al. A monoclonal antibody to CD11d reduces the inflammatory infiltrate into the injured spinal cord: a potential neuroprotective treatment. *J Neuroimmunol* 2004; 156:42-57.
58. Gonzalez R, Glaser J, Liu MT, et al. Reducing inflammation decreases secondary degeneration functional deficit after spinal cord injury. *Exp Neurol* 2003; 184:456-63.
59. Blesch A, Tuszynski MH. Gene therapy and cell transplantation for Alzheimer's disease and spinal cord injury. *Yonsei Med J* 2004; 45(suppl):28-31.
60. Knoller N, Auerbach G, Fulga V, et al. Clinical experience using incubated autologous macrophages as a treatment for complete spinal cord injury: Phase I study results. *J Neurosurg (Spine)* 2005; 3:173-81.

Received: 15.09.2006
 Accepted: 28.09.2006
 Published: 10.10.2006