

Glikokortykosterydy we wstrząsie neurogennym

Przemysław Janik

Wydział Zdrowia i Nauk Medycznych – kierunek Ratownictwo medyczne

Krakowska Akademia im Andrzeja Frycza Modrzewskiego

w Krakowie

Streszczenie:

Wstrząs jest stanem zagrożenia życia, który powstaje w wyniku niedostatecznej perfuzji tkanek i niedostatecznego dostarczenia tlenu, glukozy i innych substancji odżywczych. Jego przyczyną może być uszkodzenie rdzenia kręgowego, którego objawem jest spadek ciśnienia i bradykardia. W terapii tego stanu zastosowanie znalazł metyloprednizolon, syntetyczny glikokortykosteroid, który powoduje zminimalizowanie uszkodzeń neurologicznych. Niniejsza praca przedstawia badania National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS), które prezentują wytyczne dotyczące stosowania glikokortykoidów w urazie rdzenia kręgowego. Naukowcy poprzez analizy wielu publikacji dotyczących leków sterydowych doszli do wniosku, że zastosowanie metyloprednizolonu w leczeniu chorych z urazem rdzenia kręgowego jest sporne, jednak brak jest alternatywnych metod leczenia tego stanu. Powodem tego są działania niepożądane leku, które przeważają nad jego efektami terapeutycznymi. Zgodnie ze stanowiskiem Polskiego Towarzystwa Chirurgii Kręgosłupa metyloprednizolon nie powinien być stosowany w ostrej fazie urazu rdzenia kręgowego.

Słowa kluczowe: uraz rdzenia kręgowego, metyloprednizolon, wstrząs, glikokortykosteroidy.

Wstęp:

Wstrząs neurogeny powstaje w skutek przerwania rdzenia kręgowego. Cechuje się klasyczną bradykardią i niedociśnieniem tętniczym z powodu przerwania szlaków autonomicznych. W artykule przedstawiono różnice między wstrząsem neurogenym a rdzeniowym, powszechnie mylonych w wielu publikacjach naukowych. Badania nad skuteczną i bezpieczną farmakoterapią tego stanu rozpoczęto w latach 80 ubiegłego wieku i aż do dziś nie przyniosły one oczekiwanych rezultatów. Analizy wielu badań wykazały, iż stosowane leki sterydowe przynosiły większe skutki uboczne niż ich działania terapeutyczne. Wysokie dawki metyloprednizolonu powodowały poważne skutki uboczne, in. takie jak: infekcja ran pooperacyjnych, krwawienia z przewodu pokarmowego, zatorowość płucną, co w konsekwencji powodowało zwiększoną śmiertelnością pacjentów. Z powodu wyżej wymienionych czynników i wielu nieprawidłowości w przeprowadzonych badaniach, glikokortykosterydy zostały wycofane z leczenia urazów rdzenia kręgowego. Na dzień dzisiejszy stosowanie tych leków nie jest zalecane z powodu braku jakiegokolwiek korzyści. Mimo tego metyloprednizolon z powodu braku alternatywy jest stosowany nadal. Według oficjalnych informacji odsetek lekarzy stosujących ten lek w urazach rdzenia kręgowego stopniowo maleje [1].

Celem niniejszego artykułu było ukazanie w jaki sposób leki sterydowe działają na pacjentów z objawami wstrząsu neurogenego.

Definicja wstrząsu i jego podział:

Wstrząs jest stanem zagrożenia życia, w którym dochodzi do zaburzenia funkcji komórek z powodu niewystarczającego zapotrzebowania organizmu na tlen i substancje odżywcze. Skutkuje to przejściem komórek na metabolizm beztlenowy i nagromadzeniem kwasu mlekowego w wyniku czego dochodzi do ich uszkodzenia. Występują różne rodzaje wstrząsów, jednak przedmiotem tego artykułu jest wstrząs neurogeny, który jest rodzajem wstrząsu względnie hipowolemicznego. Towarzyszy on obrażeniom odcinka szyjnego lub wysokiego piersiowego i jest spowodowany uszkodzeniem zstępujących dróg sympatycznych. Charakteryzuje się on obniżeniem ciśnienia (spowodowanym utratą napięcia naczyniowego) i bradykardią (jako wynik przeciwnego wpływu nerwu błędnego na serce) [2]. W wielu źródłach można spotkać się z mylną definicją tego stanu, ponieważ jest on stosowany zamiennie z wstrząsem rdzeniowym. Dlatego też prawidłowa definicja wstrząsu rdzeniowego to: poprzeczne uszkodzenie rdzenia kręgowego powodujące całkowite

zniesienie funkcji ruchowych i czuciowych poniżej miejsca uszkodzenia rdzenia kręgowego. Wstrząs rdzeniowy charakteryzuje się występowaniem wiotkiego porażenia, bez odruchów mięśni szkieletowych i gładkich. Całkowite zniesienie funkcji układu autonomicznego ma miejsce poniżej poziomu uszkodzenia, co prowadzi do zniesienia napięcia mięśni pęcherza moczowego oraz porażennej niedrożności jelit. Poniżej poziomu uszkodzenia osłabione lub zniesione zostają także pocenie się i jeżenie włosów. Ze względu na spadek napięcia ściany naczyń krwionośnych, w położonych poniżej kończynach pojawiają się obrzęki i zaburzeniu ulega regulacja temperatury. Odruchy z narządów płciowych, takie jak odruch erekcji, odruch nosidłowy i opuszkowo jamisty są nieobecne. Czucie poniżej uszkodzenia jest całkowicie zniesione [3].

Etiologia urazów rdzenia kręgowego wskazuje, że częstość urazów wywołana wypadkami komunikacyjnymi wynosi 44,5%, ofiary przemocy – 16,6%, natomiast wypadki sportowe - 12,7%. Badania wskazują, że 61% rodzajów przypadków dotyczy ludzi między 16 a 30 rokiem życia. Natomiast 80-85% dotyczy mężczyzn [4].

Farmakologia glikokortykosteroidów:

Ważnym zagadnieniem dotyczącym tematyki wstrząsu rdzeniowego jest zastosowanie glikokortykosteroidów w jego terapii. Glikokortykosteroidy są to hormony kory nadnerczy. Ze względu na funkcję jaką posiadają kortykoidy możemy podzielić je na glikokortykosteroidy i mineralokortykosteroidy, które są pochodnymi cholesterolu [5]. Geneza nazwy glikokortykosteroidy pochodzi z okresu pierwszych badań nad hormonami kory nadnerczy, kiedy wykazano, że kortyzol podnosi poziom cukru we krwi. Lek ten działa również przeciwzapalnie. Działanie to dotyczy zarówno wczesnych reakcji na zapalenie, jak i zmian występujących w jego późniejszej fazie, co stało się podstawą zastosowania ich w leczeniu wstrząsu rdzeniowego [6]. Glikokortykosteroidy można podzielić na związki naturalne obecne w korze nadnerczy tj. kortyzon, hydrokortyzon i kortykosteron występujące normalnie w ustroju oraz na związki syntetyczne o zbliżonej budowie chemicznej, lecz często nieco zmienionych właściwościach farmakodynamicznych tj. np. prednizolon i prednizon. Wyróżniamy jeszcze fluorowe pochodne prednizolonu cechujące się silniejszym działaniem tj. deksametazon i triamcynolon [7]. Jak już wspomniano glikokortykosteroidy znalazły szereg zastosowań w wielu dziedzinach medycyny (Tabela 1 i Tabela 2). Fizjologiczne stężenie glikokortykosteroidów we krwi waha się w granicy 8 – 20 mg/100 ml [7]. Zwiększenie tego stężenia powoduje oczekiwane działanie przeciwzapalne i immunosupresyjne, które będzie

miało znaczenie dla terapii urazów rdzenia kręgowego. Glikokortykosteroidy uczestniczą także w metabolizmie węglowodanów, wapnia, witaminy D, białek i tłuszczów, powodując podwyższenie poziomu glukozy we krwi, obniżenie gęstości mineralnej kości, zanik mięśni i zaburzenia gospodarki lipidowej. Innymi konsekwencjami różnorodnych działań glikokortykosteroidów jest nadciśnienie tętnicze oraz zmiany zachowania i nastroju [6,7].

Na przestrzeni lat naukowcy zajmujący się urazami rdzenia kręgowego poza podstawowym sposobem leczenia, polegającym na zachowaniu prawidłowej wymiany gazowej w płucach, utrzymaniu dobrej perfuzji i dekompensacji stosowali głównie dwa leki z grupy glikokortykosteroidów. Jednym z nich jest metyloprednizolon, a drugim deksametazon. Pierwszy lek jest to syntetyczny glikokortykosteroid o silnym działaniu przeciwalergicznym, przeciwzapalnym i stabilizującym błony komórkowe [8]. Metyloprednizolon znalazł zastosowanie w takich przypadkach jak: stan astmatyczny, wstrząs anafilaktyczny, anafilaksja, choroby reumatyczne i immunologiczne. Jest on wykorzystywany również w leczeniu pacjentów po urazie rdzenia kręgowego. Jak większość glikokortykosteroidów metyloprednizolon wiąże się z receptorami cytoplazmatycznymi. W skutek czego dochodzi do powstania kompleksu, który transportowany jest do jądra komórkowego. Tam następuje wiązanie z DNA i zmiana transkrypcji genów. Metyloprednizolon zmienia aktywację kaskad wtórnych przekaźników, wpływając na fosforylację białek oraz na poziom wapnia wewnątrzkomórkowego. Mechanizm ten tłumaczy szybki wpływ leku na zahamowanie aktywacji limfocytów T. Podanie metyloprednizolonu powoduje redukcję liczby komórek aktywnych immunologicznie w okolicy ogniska zapalnego, stabilizację błon lizosomalnych, zmniejszenie wytwarzania prostaglandyn i ich pochodnych oraz zahamowanie fagocytozy, co jest wynikiem działania grupy 21-aminowej polegającym m.in. na wiązaniu wolnych rodników tlenowych, które ze względu na dużą liczbę nie mogą zostać usunięte przez dysmutazę ponadtlenkową czy też alfa-tokoferole [1,8].

Badania nad zastosowaniem glikokortykosterydów w ostrej fazie urazu rdzenia kręgowego:

W roku 1984 zostały podjęte przez Bracken'a i wsp. badania National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS I), w których wykorzystano metyloprednizolon ze względu na jego działanie przeciwzapalne. Przeprowadzili oni trzy serie prac badawczych polegające na badaniu wielośrodkowym, prospektywnym z podwójnie ślełą próbą, randomizowanym, w którym wzięło udział 330 pacjentów z ostrym urazem rdzenia kręgowego. Podzielono ich na dwie grupy. W pierwszym badaniu wzięło udział 165 pacjentów, którzy otrzymywali metyloprednizolon w dawce 1000 mg jako bolus i 250 mg co sześć godzin przez dziesięć dni.

Natomiast grupa druga (165 osób) dostawała 100 mg metyloprednizolonu w bolusie i 25 mg co sześć godzin przez dziesięć dni. Badanie to trwało sześć miesięcy. W wyniku końcowym nie stwierdzono poprawy stanu neurologicznego, aczkolwiek wykryto szereg działań niepożądanych w grupie przyjmującej wyższą dawkę leku [1,9,10]. W 1990 roku opublikowano wyniki badania NASCIS II. Było to badanie wielośrodkowe, randomizowane, kontrolowane z podwójnie ślełą próbą. Wzięło w nim udział 487 pacjentów, którzy zostali podzieleni na trzy grupy terapeutyczne. Otrzymywali oni metyloprednizolon, nalokson i placebo. Pierwsza grupa (154 pacjentów) otrzymywała metyloprednizolon w dawce odpowiednio 30 mg/kg mc. w bolusie, a następnie 5,4 mg/kg/godz. przez 23 godziny. Druga grupa (162 pacjentów) zażywała nalokson w dawce 5,4 mg/kg w bolusie, a następnie 4,5 mg/kg/godz. przez 23 godziny. Trzeciej grupie (171 pacjentów) podano placebo. Wynik badania NASCIS II wstępnie uznano za pozytywny [1,10]. Przyjęto wtedy, że podawanie metyloprednizolonu powinno być standardowym postępowaniem w leczeniu urazów rdzenia kręgowego. Ustalono również, że lek ten należy podać jak najszybciej od wystąpienia urazu, ponieważ po upływie ośmiu godzin od niego jego efekt farmakologiczny jest niezauważalny. Wraz z upływem lat i głębszych analizach badania NASCIS II wielu badaczy znalazło w nim wiele poważnych błędów, jak brak różnic w stanie neurologicznym pacjentów po leczenie metyloprednizolonem czy też okazało się wtedy, że metyloprednizolon jest skuteczny jedynie u pacjentów z częściowym urazem gdy lek podawany był do ośmiu godzin po urazie czyli u zaledwie 17 pacjentów z całej grupy 487 uczestniczących w badaniu [1,9]. Ponadto zauważono podwyższenie śmiertelności chorych z powodu powikłań: oddechowych, septycznych i zakaźnych dróg oddechowych [1]. Pomimo negatywnych efektów terapii nie zaprzestano jednak stosowania metyloprednizolonu z powodu braku leku alternatywnego. Pomiędzy publikacjami NASCIS II i III w 1993 roku zostają zaprezentowane wyniki badań Kiwerskiego na temat zastosowania deksametazonu w ostrych urazach rdzenia kręgowego. Deksametazon to fluorowy glikokortykoid, który silnie działa przeciwzapalnie i przeciwalergicznie, ma sześciokrotnie większe działanie przeciwzapalne niż metyloprednizolon [1]. W badaniu tym wzięło udział 620 pacjentów, którzy otrzymali deksametazon. Według Kiwerskiego lek ten pozytywnie oddziaływał na funkcje neurologiczne. Niestety badanie z powodu niedokładności i dużej śmiertelności nie jest przekonujące, pomimo uzyskania wyniku pozytywnego [9,11]. W roku 1997 opublikowano III część badań NASCIS. Wzięło w nich udział 499 pacjentów z ostrym urazem rdzenia kręgowego, którzy otrzymali metyloprednizolon w dawce 30 mg/kg m.c. Leczenie to było rozpoczęte w ciągu 8 godzin od urazu. Pacjentów podzielono na trzy grupy. Pierwsza z nich

otrzymywała 5,4 mg/kg m.c. metyloprednizolonu przez 24h, druga taką samą dawkę przez 48h, z kolei trzecia tirilazyd w dawce 2,5 mg/kg m.c co 6 godz. przez 48h. Wstępny wynik przeprowadzonego badania wykazał poprawę funkcji neurologicznych w grupie osób leczonych steroidem przez 48h. Natomiast pacjenci zaliczani do grupy pierwszej otrzymujący metyloprednizolon przez 24 h mieli zbliżone wyniki do tych, którzy otrzymywali tirilazyd przez 48 h. Pacjenci z tych grup wykazywali poprawę funkcji ruchowej w skali ASIA. Skala ASIA polega na klasyfikacji urazów rdzenia kręgowego. Skala ta stworzona jest z 5 grup uszkodzeń rdzenia kręgowego, od A- całkowite uszkodzenie, brak funkcji czuciowej i ruchowej do E – gdzie funkcja czuciowa i ruchowa zostaje w normie [12]. Końcowy wynik okazał się jednak negatywny z powodu szeregu nieprawidłowości i dużej śmiertelności [1,9,13]. Kolejnym istotnym badaniem była praca Tsutsumi’ego i wsp. którzy przedstawili wyniki badania retrospektywnego. Wzięło w nim udział 70 pacjentów po urazie rdzenia kręgowego. Zostali oni podzieleni na dwie grupy. Pierwsza 37 osobowa otrzymywała metyloprednizolon natomiast druga grupa licząca 33 pacjentów nie otrzymywała tego leku. Wynik badania wykazywał skuteczną poprawę neurologiczną mierzoną według skali ASIA w grupie pacjentów z uszkodzeniem niecałkowitym, którzy przyjmowali metyloprednizolon. Jest to drugie z kolei badanie, w którym uzyskano wynik pozytywny [1,9].

Podsumowanie:

Pomimo ponad trzydziestu lat od pierwszej publikacji na temat zastosowania glikokortykosterydów w urazie rdzenia kręgowego nie ma jednoznacznych wytycznych, które wskazywałyby na prawidłową i skuteczną korykoidoterapię wstrząsu neurogenego. Powszechnie wiadomo, iż na skutek braku alternatywnego leku, metyloprednizolon jest nadal stosowany. Przedstawione w artykule badania potwierdzają, że lek ten powinien być stosowany bardzo ostrożnie w urazach rdzenia kręgowego z uwagi na jego skutki uboczne przewyższające działania lecznicze. Nie zapominajmy jednak o małym odsetku poszkodowanych, u których leczenie korykoidami przyniosło oczekiwany rezultat.

Oficjalne stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Kręgosłupa na temat stosowania metyloprednizolonu w ostrej fazie urazu rdzenia kręgowego na podstawie przeglądu dostępnego piśmiennictwa jest następujące. Rutynowe stosowanie glikokortykosterydów w ostrej fazie urazu rdzenia kręgowego nie jest zalecane. Obecnie nie ma dowodów klasy I lub II uzasadniających jego zastosowanie. Istnieją dowody klasy I, II i III wskazujące na jego szkodliwe działanie, w tym zwiększenie śmiertelności. Stosując metyloprednizolon należy wdrożyć profilaktykę wrzodu stresowego i hiperglikemii [9].

Piśmiennictwo:

1. Tęśiorowski M, Potaczek T, Jasiewicz B. et al. *Metyloprednizolon- ostre urazy rdzenia kręgowego, korzyści czy zagrożenia*. Hig Med Dosw. 2013;67: 601-609.
2. Plantz S. H, Wipfler E. J. *Medycyna ratunkowa*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2007.
3. Bradley W.G, Daroff R.B, Fenichel G.M, et al. *Neurologia w praktyce klinicznej Tom I* [w:] Prusiński A. (red.). *Zasady diagnostyki i postępowania*. Czeleń, Lublin. 2006; 443-444.
4. National spinal cord injury statistical center(NSCIS) „*Spinal cord injury facts and figures at a glance*”. 2013; (205): 934.
5. Czyrak A. *Postępy psychofarmakologii – glikokortykosterydy a ośrodkowy układ nerwowy*. PWN, Kraków 1993
6. Kubicki P, Kostowski W. *Podstawy farmakoterapii. Podręcznik dla studentów medycyny*. PZWL, Warszawa 1979.
7. Hodera A, Herman Z.S. *Farmakologia kliniczna*. PZWL, Warszawa 2010.
8. Kubler A. *Leki w medycynie ratunkowej i intensywnej terapii*. Elsevier Urban & Partner, Wrocław 2005.
9. Miękiśiak G, Kloc W, Janusz W. *Stosowanie metyloprednizolonu w ostrej fazie urazu rdzenia kręgowego. Oficjalne stanowisko Polskiego Towarzystwa Chirurgii Kręgosłupa*. J Spine Surg. 2013; 1 (5): 12-24
10. Bracken M.B, Collins W.F, Freeman D.F. *Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury*. JAMA 1984; 251 (1): 45-52.
11. Kiwerski JE. *Application of dexamethasone in the treatment of acute spinal cord injury*. Injury 1993; 24 (7): 457-460.

12. Ptaszyńska-Sarosiek I, Niemcunowicz-Janica A, Janica J. *Urazy kręgosłupa z uszkodzeniem rdzenia kręgowego – poglądy reprezentowane przez neurologów*. Arch Med. Sąd Krym. 2007; 294-297.
13. Bracken M. B, Shepard M J, Holford T. R. *Administration of Methylprednisolone for 24 or 48 Hours or Tirilazad Mesylate for 48 Hours in the Treatment of Acute Spinal Cord Injury Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial*. JAMA.1997; 277 (20): 1597-1604.
14. Kurpas D., Steciwko A.: *Powikłania terapii glikokortykosteroidami w praktyce lekarza rodzinnego*. Terapia, 2007; 9: 35-39.

Summary:

Shock is a condition that present direct threat to patients life. It is an effect of insufficient perfusion in tissue and insufficient supplying them with oxygene, glucose and other nutrients. Shock may be caused by spinal cord damage in which appears pressure drop and bradycardia. In a treatment of that kind of shock very effective medication is methyloprednisolon - synthetic glucocorticosteroid, which cause minimization of neurological damage.

This paper basing on research of National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) wich presents guidelines about using glucocorticosteroids in a spinal cord damage treatment. Scientists through analysis many of publications about steroid medecins reach a conclusion that using methyloprednisolon in a treatment of spinal cord damage is an controversial option but there are no alternative methods. It results from the fact that there are many of side effects that comes with using of that medecine. According to Polish Society of Spinal Surgery methyloprednisolon shouldn't be used in an acute phase of spinal cord damage.

Keywords: spinal cord damage, methyloprednisolon, shock, glucocorticosteroids

Tabela 1. Porównanie siły działania wybranych leków z grupy glikokortykosterydów [14].

Lek	Działanie przeciwzapalne	Równoważnik dawki przeciwzapalnej (mg)
Deksametazon	25	0,75
Triamcynolon	5	4
Metylprednizolon	5	4
Prednizon	4	5
Prednizolon	4	5
Kortyzol	1	20
Kortyzon (Hydrokortyzon)	0,8	25

Tabela 2. Zastosowanie kliniczne metyloprednizolonu [1].

Dziedzina medycyny	Jednostki chorobowe
Reumatologia	reumatoidalne zapalenie stawów, młodzieńcze reumatoidalne zapalenie stawów o ciężkim przebiegu, łuszczycowe zapalenie stawów, dnawe zapalenie stawów
Pulmonologia	astma oskrzelowa, zaostrzenie przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, śródmiąższowe choroby płuc, leczenie długotrwałe przewlekłych postaci sarkoidozy
Dermatologia	ostra pokrzywka, reakcje anafilaktoidalne, wysypki polekowe, wielopostaciowy rumień wysiękowy, zespół Lyella, rumień guzowaty, ciężka gorączkowa dermatoza neutrofilowa, alergiczny wyprysk kontaktowy, choroby autoimmunologiczne, np. zapalenie skórno-mięśniowe, toczeń rumieniowaty dyskoidalny i podostry toczeń skórny, atopowe zapalenie skóry, kontaktowe zapalenie skóry, wyprysk niealergiczny, uogólnione odczyny polekowe
Onkologia i hematologia	autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna, małopłytkowość, agranulocytoza, białaczka limfatyczna oraz szpikowa, leczenie raka piersi w skojarzeniu z lekami cytostatycznymi, profilaktyka i leczenie wymiotów spowodowanych chemioterapią
Gastroenterologia	wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego - Crohna
Neurologia i neurochirurgia	ostre urazy rdzenia kręgowego ostry rzut stwardnienia rozsianego zapalenie nerwu wzrokowego
Transplantologia	przeszczepy narządów