

Současný pohled na užívání methylprednisolonu v léčbě akutního poškození míchy

Current Role of Methylprednisolone in the Treatment of Acute Spinal Cord Injury

R. LUKÁŠ¹, I. ZÝKOVÁ², P. BARSA³, J. ŠRÁM¹

¹ Traumacentrum se spinální jednotkou KNL, a. s.

² ARO KNL, a. s.

³ Neurochirurgické oddělení KNL, a. s.

SUMMARY

High doses of methylprednisolone (MPSS) came into use as part of a therapeutic protocol for acute spinal cord injuries following the published results from the NASCIS II study in 1992; they soon became a standard of care around the world. However, the results of this study have been critically reviewed and questioned by many authors since the beginning. The major argument is based on the fact that its effectiveness in reducing post-injury neurological damage has not been conclusively proved; in addition, there has been increasing evidence of serious side effects of steroids administered at high doses.

In the Czech Republic, as part of pre-hospital care, MPSS according to the NASCIS II (or NASCIS III) protocol is used in all regional centres of emergency medical service. In the Czech spinal surgery centres involved in treating acute spinal cord injuries, there are 19 of them, attitudes towards the use of MPSS vary. In 16% of the centres a certainty of its beneficial effect is still maintained, faith in its effect together with fear of a “non-lege artis” procedure is the reason for MPSS use in 21%, and the fear of sanctions only leads to its use in 63% of the centres. There is no standard practice in application of the NASCIS II and NASCIS III protocols and no standard exclusion criteria exist. The two protocols are used equally, and one institution has its own modification. The recommended MPSS dose is administered with no exception in 63% of the centres; dose adjustment is employed according to the form of spinal cord lesion in 11%, the level of spinal cord injury in 5%, associated diseases in 16% and patient age in 11% of the spinal surgery centres. After the results of studies on MPSS administration in acute spinal cord injury have been analysed, many medical societies have changed their recommendations. In view of later relevant publications it is no longer possible to regard MPSS administration as a standard of cure for acute spinal cord injury. Current evidence suggests that MPSS administration in a 24-hour regimen after an initial dose given within 8 hours of injury is the therapeutic procedure that needs individual consideration in each patient according to their state of health and potential complications. MPSS administration at an interval longer than 8 hours after injury and for more than 24 hours is not justified, nor is it justified to use a high MPSS dose at the place of injury by an emergency ambulance crew.

Key words: corticosteroids, methylprednisolone, spinal cord trauma, neurological damage.

ÚVOD

Trauma míchy s následným neurologickým postižením je devastující poranění s celoživotními následky ovlivňujícími významně kvalitu dalšího života pacienta. Velká část těchto pacientů jsou mladí, před úrazem často zcela zdraví lidé. Ekonomický důsledek u tohoto

typu poranění je vysoce negativní. Dopad je v USA odhadován na 4 mld USD ročně. Přímé náklady během prvního roku činí v USA 121 600 USD na osobu s kompletní míšní lézí a 42 100 USD u osoby s lézí parciální. Do léčby spadají poškození míchy v celém jejím rozsahu včetně kranio-cervikálního přechodu, kde jsou důsledky nejzávažnější (34).

V České republice vzniká každým rokem 220 až 250 nových případů míšního poškození. Údaje České společnosti pro míšní léze (ČSML) o incidenci ASCI jsou uvedeny v tabulce 1. Odhad prevalence a ekonomické vyčíslení není zatím v naší zemi k dispozici.

Tab. 1. Incidence akutního poškození míchy v ČR v letech 2006–2009 (z dat ČSML)

Rok		2006	2007	2008	2009
Počet		231	223	246	243
Frankel	A	44 %	46 %	44 %	42 %
	B	14 %	14 %	17 %	20 %
	C	26 %	14 %	24 %	28 %
	D	16 %	26 %	15 %	10 %

V každém případě je nutné považovat poškození míchy za vážný zdravotně-ekonomický problém.

Snaha o pozitivní ovlivnění výsledků akutních míšních lézí, ať již chirurgicky, farmakologicky, rehabilitačně či geneticky, proto neustává a naopak nabývá na intenzitě.

Přehled studií účinku methylprednisolonu při léčbě ASCI

Vysoké dávky steroidů (methylprednisolon - MPSS) se začaly používat při terapii ASCI po uveřejnění předběžných výsledků NASCIS II studie v roce 1990. Postupně byly získávány další zkušenosti. Do roku 2000 bylo provedeno 5 prospektivních randomizovaných studií na podávání MPSS u ASCI, z toho jen 4 s adekvátní dávkou MPSS (5). Celkové výsledky všech studií byly negativní a dodnes nebyl prokázán vliv MPSS na zlepšení neurologického nálezu. V letech 1994 až 2007 zkoumaly totéž téma retrospektivní studie autorů Prendergast (29), Gerhart (11), George (10), Poynton (28), Tsutsumi (36) a Lee (21). S výjimkou posledních dvou prací z let 2006 a 2007, nepřinesla žádná další pozitivní informace o přínosu MPSS při ASCI.

Následující text podává přehled o prospektivních a retrospektivních studiích.

1. PROSPEKTIVNÍ STUDIE

a) National Acute Spinal Cord Injury Study (NASCIS) I, USA, 1984 (5)

NASCIS I byla multicentrická, prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie, do které bylo zařazeno 330 pacientů s ASCI, z toho ale jen 54 % (179) bylo hodnoceno po 6 měsících. Pacienti byli randomizováni do 2 skupin. Pacientům v první skupině byl vstupně podán bolus 100 mg MPSS, poté bylo podáváno 25 mg po 6 hodinách po 10 dní. Druhé skupině byl podán bolus 1000 mg MPSS, poté 250 mg a 6 hodin opět 10 dní. Studie nepopsala signifikantní neurologický rozdíl mezi oběma skupinami. Autoři však ve skupině s vyšší dávkou MPSS pozorovali statisticky významný vzestup raných infekcí (9,3 % vs 2,6 %, $p = 0,01$). Vzestup incidence sepse, plicní embolie a mortality nebyl shledán statisticky signifikantním. Dávka MPSS byla zpětně

hodnocena jako nedostatečná, a proto v následujících studiích došlo k jejímu zvýšení. Incidence komplikací ve studii se ukázala jako zvýšená i přesto, že dávka byla nedostatečná.

b) NASCIS II, USA, 1990 (4)

Následuje další multicentrická, prospektivní, randomizovaná, dvojité slepá studie. Randomizace pacientů do 3 skupin proběhla v prvních 12 hodinách po úrazu. Pacienti první skupiny dostali MPSS v dávce 30 mg/kg formou bolusu, dále podání pokračovalo dávkou 5,4 mg/kg/hod dalších 23 hodin. Druhá skupina byla léčena naloxonem v jednorázové dávce 5,4 mg, podání pokračovalo množstvím 4,5 mg/kg/hod po dalších 23 hodin. Třetí skupina představovala kontrolní kohortu s placebem. Neurologická vyšetření pacientů proběhla během příjmu, po 6 týdnech, po 6 měsících a po 1 roce. Motorický nález pacientů byl hodnocen dle skóre American Spine Injury Association (ASIA). Hodnocení v rozmezí od 1 do 5 bodů s maximálním možným výsledkem 70 bodů zahrnovalo 14 svalových skupin. Stav senzitivních funkcí reflektovalo vyšetření ve 29 dermatomech (vnímání doteku a píchnutí jehlou). Maximální výsledek při hodnocení senzitivního nálezu činil 58 bodů. Do analýzy byly zahrnuty jen výsledky pravé strany, výsledky levé strany, ač byly sledovány, analýza nezohlednila. Studie zahrnovala 487 pacientů s ASCI z 10 center, z čehož 427 pacientů (87 %) podstoupilo neurologické hodnocení také po 1 roce od úrazu. Mezi skupinami nebyl nalezen rozdíl v motorickém neurologickém nálezu dle ASIA skóre ani po 6 týdnech ani po 6 měsících či 1 roce. Signifikantní zlepšení senzitivního nálezu na píchnutí (3,4 z 58) a dotyk (3,8 z 58) mohlo být konstatováno po 6 měsících, ale již ne 1 rok po úrazu. Ve skupině s podáním MPSS autoři zaznamenali dvojnásobný vzestup incidence raných infekcí a plicních embolií. Vzhledem k počtu pacientů ve studii však tento výsledek nebyl hodnocen jako statisticky významný. Všechny pozitivní výsledky studie NASCIS II vzešly z post-hoc analýzy podskupin. Na základě této zpětné analýzy byli pacienti rozděleni do skupin dle doby od úrazu do podání MPSS. Ve skupině, která dostala MPSS do 8 hodin po úrazu, bylo nalezeno signifikantní motorické zlepšení o 5 bodů ze 70 dle ASIA skóre po 6 měsících i 1 roce ($p = 0,03$). Pacienti, kteří dostali MPSS po více než 8 hodinách od úrazu, měli nesignifikantně horší neurologický nález. Ke stanovení hranice 8 hodin od úrazu došlo až po ukončení studie a tato hranice se jeví jako nahodilá. Osmihodinová hranice současně dělí pacienty do 2 rozdílně velikých skupin. První skupina randomizovaná do 8 hodin od úrazu zahrnuje 38 % pacientů ($n=183$). Druhá skupina, randomizovaná po 8 hodinách, se sestává ze zbývajících 304 pacientů. Z této studie by bylo možné post-hoc sestavit celou řadu podskupin dle časového intervalu od poranění do randomizace s vysokou pravděpodobností pozitivního výsledku. Závěry studie nevyzněly ve prospěch průkazu pozitivního účinku MPSS při ASCI. Podle požadavků medicíny zalo-

žené na důkazech nelze post-hoc analýzu hodnotit jako evidenci stupně 1 či 2.

Nápadnou se jeví ta skutečnost, že kontrolní skupina pacientů, kteří dostali placebo do 8 hodin, vykazovala signifikantně horší neurologické výsledky ve srovnání s kontrolní skupinou, u níž k aplikaci placebo došlo po déle než 8 hodinách od úrazu.

Důležitá je rovněž korektní interpretace klinické významnosti zlepšení motorického nálezu o 5 bodů dle ASIA skóre. Pacienti s míšním poraněním jsou skupinou nemocných, u kterých i malé neurologické zlepšení může mít dalekosáhlý vliv na další funkční samostatnost. Návrat dostatečné síly, byť jediného svalu inervovaného z oblasti míšní léze či těsně pod touto úrovní, může být stěžejní pro další kvalitu života tetraplegického pacienta, ale návrat stopy pohybu v několika různých svalových skupinách pod úrovní léze bude mít minimální funkční vliv.

c) NASCIS III, USA, 1997 (6)

NASCIS III byla další, prospektivní, dvojitě slepá randomizovaná studie. Pacienti byli randomizováni do 3 skupin dle způsobu terapie. Tato studie nebyla kontrolována placebem. Všichni pacienti dostali iniciální bolus MPSS. Jedna skupina dostávala 48 hodin tirilazad mesylat, další 2 skupiny následně dostávaly kontinuálně MPSS v dávce 5,4 mg/kg/hod buď 23 (24 hodinový protokol dle studie NASCIS II) nebo 47 hodin. Čas od úrazu do randomizace (zahájení terapie) byl dle výsledků NASCIS II studie stanoven na maximálně 8 hodin.

Primárním cílem studie bylo sledování bilaterálního motorického neurologického nálezu (15 segmentů na každé straně těla) a bilaterálního senzitivního nálezu (dotyk, píchnutí jehlou, bolest a tlak). Opět bylo využíváno ASIA skóre. Nemocní byli podle neurologického vyšetření rozděleni do 5 skupin: pacienti s tetraplegií, tetraparézou, paraplegií, paraparézou a jedinci se zachovanou motorickou funkcí, jen s poruchou čítí. Neurologické vyšetření se odehrálo při příjmu, po 6 týdnech, 6 měsících a 1 roce.

Studie zahrnovala 499 pacientů ze 16 center USA. Devadesát osm procent pacientů bylo neurologicky vyšetřeno po 6 týdnech, 95 % po 6 měsících a 92 % po 1 roce.

Autoři pozorovali nesignifikantní zlepšení neurologického nálezu ve skupině se 48 hodinovým podáním MPSS jak po 6 týdnech, tak po 6 měsících. Celkový výsledek studie byl tedy opět negativní. U 48 hodinového podávání MPSS bylo dle post-hoc analýzy zjištěno signifikantní zlepšení neurologického nálezu v podskupině s podáním methylprednisolonu v době od 3 do 8 hodin od úrazu. Současně však byla nalezena vyšší incidence těžké sepsy a těžké pneumonie v celé skupině se 48 hodinovým podáním MPSS. Pacienti ve skupině s podáním tirilazadu měli stejné neurologické výsledky jako pacienti s 24 hodinovým podáním MPSS. Stěžejním výsledkem této práce je průkaz signifikantního vzestupu vážných komplikací ve skupině s 48 hodinovým podáváním MPSS.

d) Otani, Japonsko, 1994 (25)

Práce Otaniho a kolegů byla multicentrická, prospektivní randomizovaná studie bez zaslepení. Pacienti byli vybíráni podle definovaného systému, ale investigátor věděl, zda byl kortikoid podán. Do studie vstoupilo 158 pacientů ve věku 15 – 65 let, z čehož 116 pacientů podstoupilo vyšetření po 6 měsících. Randomizace rozdělila pacienty do 2 skupin. První skupinu charakterizovalo podání MPSS dle protokolu NASCIS II. Druhé kohortě byla aplikována standardní medikamentózní terapie. Vzhledem k tomu, že 29 pacientů bylo z této skupiny vyřazeno potom, co dostali kortikoidy z jiné terapeutické příčiny, došlo během hodnocení k jejímu zmenšení. Hodnocení neurologického nálezu bylo prakticky identické s NASCIS II. Celkový výsledek studie byl opět negativní. Neobjevil se signifikantní rozdíl v neurologickém nálezu. Dle post-hoc analýzy podskupin byl zjištěn signifikantně vyšší počet pacientů se zlepšením senzitivního nálezu ve skupině s podáním MPSS oproti skupině pacientů, která MPSS nedostala (68 % vs 32 %). Vzhledem k tomu, že nebyl nalezen rozdíl v neurologickém nálezu mezi oběma skupinami, musí to zjevně znamenat, že ve skupině bez kortikoidů se vyskytovalo více pacientů se zlepšením motorického nálezu oproti skupině s podáním MPSS. Neurologický výsledek studie se shodoval s NASCIS II. Studie tedy opět vyzněla pro terapeutický přínos MPSS pro akutní míšní poškození negativně. Doplnující údaje opět přinesla post-hoc analýza podskupin, která konstatovala signifikantně vyšší počet pacientů se zlepšením senzitivního nálezu ve skupině s podáním MPSS oproti skupině kontrolní (68 % vs 32 %). Vezmeme-li v úvahu skutečnost, že byl výsledný neurologický nálezu mezi oběma kohortami srovnatelný, měla by kontrolní skupina obsahovat větší množství pacientů se zlepšením motorického nálezu.

e) Petitjean, Pointillart, 1998, 2000, Francie (26)

Jde o prospektivní, randomizovanou studii provedenou jediným centrem. Předmětem výzkumu se staly 4 kohorty pacientů s ASCI. V první skupině investigatoři použili protokol studie NASCIS II. V druhé skupině podali nimodipin (0,015 mg/kg/hod během prvních 2 hodin, dále 0,03 mg/kg/hod po 7 dní). Pacientům v třetí skupině byla podávána kombinace MPSS a nimodipinu a čtvrtá skupina dostávala placebo. Vstupní kritéria pro zařazení obsahovala věkové vymezení mezi 15 a 65 lety věku a příjem do nemocnice do 8 hodin od úrazu. Neurologická vyšetření s užitím ASIA skóre v zaslepeném režimu pacienti podstoupili před zahájením terapie a po 1 roce. Spinální dekomprese a stabilizace byly provedeny co nejdříve od úrazu. Z celkového množství 106 iniciálně zařazených pacientů absolvovalo roční neurologickou kontrolu 100 osob. Neurologické zlepšení bylo zaznamenáno ve všech skupinách pacientů (včetně skupiny léčené placebem) a rozdíly mezi skupinami nedosáhly statistické významnosti. Častější infekční komplikace, avšak opět bez statistické významnosti, zaznamenali autoři u pacientů, kterým podali MPSS.

Častější hyperglykemické stavy byly konstatovány u obou skupin pacientů léčených MPSS. Celkově však tyto komplikace neovlivnily délku hospitalizace na jednotce intenzivní péče ani délku umělé plicní ventilace.

f) Ito et al., Japonsko, 2009 (19)

Velmi zajímavá a hodnotná práce byla publikována v předloňském roce japonskými autory. Pacienti byli zařazeni do dvou skupin. V první bylo zahrnuto 38 pacientů léčených pro akutní míšní lézi pomocí MPSS v režimu NASCIS II v období dvou let od srpna 2003 do července 2005. Ve druhé, kontrolní skupině bylo zařazeno 41 pacientů léčených pro stejnou diagnózu bez podání methylprednisolonu v období následujících dvou let od srpna 2006 do července 2007. Neurologický obraz byl hodnocen při přijetí a po 3 měsících. Mezi oběma skupinami nebyl nalezen signifikantní rozdíl ve vývoji neurologického nálezu. Klíčovým se jevil rozdíl v množství infekčních komplikací (68 % vs 44 %).

Zejména incidence pneumonií u pacientů s kompletní lézí byla signifikantně větší ve skupině s MPSS (79 % vs 36 %).

Přehled prospektivních studií je podán v tabulce č. 2.

2. RETROSPEKTIVNÍ STUDIE

Vedle dosud uvedených prospektivních randomizovaných studií se nabízí také retrospektivní práce autorů Prendergast (29), Gerhart (11), George (10), Poynton (28), Tsutsumi (36) a Lee (21). S výjimkou posledních dvou studií z roku 2006 a 2007 vyzněly všechny zbývající v neprospěch terapeutického efektu MPSS při ASCI.

a) Prendergast et al., 1994, USA (29)

Autoři testovali závěry studie NASCIS II pomocí analýzy 54 pacientů se zavřenými i penetrujícími poraněními míchy. Dvacet pět pacientů představovalo kon-

Tab. 2. Přehled prospektivních studií účinku MPSS u ASCI (s využitím údajů www.caep.ca)

Studie	Počet pacientů		Forma studie	Výsledek	Úroveň důkazu	Závěr
	s podáním MPSS*	kontrolní subjekty				
Bracken (3)	159	135	Cochrane, meta-analýza NASCIS II	konečné zlepšení motorického skóre po 6 měsících a 1 roce: WMD 4,07 (95 % CI, 0,58-7,55)	I	pozitivní
Bracken et al (NASCIS I) (8)	152 ⁺	154 ⁺⁺	prospektivní, randomizovaná dvojité slepá	žádný rozdíl v neurologickém výsledku po 6 týdnech a 1 roce od úrazu	III (závadný design studie a analýzy dat)	negativní – statisticky nesignifikantní
Bracken et al (NASCIS II) (4)	157	168	prospektivní, randomizovaná dvojité slepá, placebem kontrolovaná	není signifikantní efekt podání MPSS do 12 hodin od úrazu na celkové neurologické skóre po 6 týdnech a 6 měsících	III (závadný design studie a analýzy dat)	negativní – statisticky nesignifikantní
Bracken et al (NASCIS II) (4)	(62)	(67)	analýza podskupin pacientů léčených MPSS do 8 hodin od úrazu	signifikantní zlepšení: motorické skóre o 16,0 vs 11,2 (P=0,03), píchnutí o 11,4 vs 6,6 (P=0,02) a dotek o 8,9 vs 4,3 (P=0,03)	–	post-hoc analýza
Bracken et al (NASCIS II) (4)	(62)	(65)	analýza podskupin pacientů léčených MPSS do 8 hodin od úrazu	signifikantní zlepšení: motorické skóre o 17,6 vs 12,0 (P=0,03), píchnutí o 10,8 vs 8,4 (P=0,25) a dotek o 9,4 vs 6,0 (P=0,12)	–	post-hoc analýza
Bracken et al (NASCIS III) (6)	145 ^{**}	145 [*]	prospektivní, randomizovaná dvojité slepá	nesignifikantní rozdíl v motorickém skóre 18,0 vs 15,2 pro 48 hod vs 24 hod podání po 1 roce, nesignifikantní zlepšení ve FIM skóre pro sebeobsluhu a kontrolu sfinkterů ve skupině 48hodinového podání po 1 roce	III (závadný design studie a analýzy dat)	negativní – statisticky nesignifikantní
Bracken et al (NASCIS III) (6)	(80) ^{**}	(71) [*]	analýza podskupin pacientů léčených MPSS 3 – 8 hodin od úrazu	signifikantní zlepšení motorického skóre 19,4 vs 13,3 ve skupině 48hod podání (P=0,03)	–	post-hoc analýza
Petitjean et al. (26)	27	25	prospektivní, randomizovaná + + zaslepené vyšetření	žádný efekt podání MPSS (do 8 hodin po úrazu) v motorickém nálezu, píchnutí i doteku 1 rok po úrazu	III (neadekvátní statistická analýza)	negativní – statisticky nesignifikantní
Ito et al. (19)	38	41	prospektivní, randomizovaná	žádný rozdíl mezi skupinami	I	negativní – statisticky nesignifikantní

MPSS = methylprednisolone sodium succinate, WMD = weighted mean difference (v motorickém skóre), CI = confidence interval, FIM = functional independence measure, *Methylprednisolone 30 mg/kg, pak 5,4 mg/kg/h po 24 h, **Methylprednisolone 30 mg/kg bolus, pak 48h infúze 5,4 mg/kg/h, *Methylprednisolone 1000 mg bolus, pak 1000 mg/d po 10 dní, **Methylprednisolone 100 mg bolus, pak 100 mg/d po 10 dní

trolní skupinu k 29 nemocným léčených pomocí methylprednisolonu podle NASCIS II. Předmětem hodnocení se staly záznamy motorických a senzitivních funkcí při přijetí, po 2 až 4 dnech, po jednom a dvou týdnech a jednom a dvou měsících. V podskupině 23 nemocných se zavřeným poraněním míchy nebyl nalezen vliv podání MPSS na výsledný neurologický nálezu. Ke zhoršení neurologického nálezu došlo u pacientů s penetrujícím poraněním léčených MPSS. Hodnocení motorického skóre u 15 pacientů této skupiny, kterým nebyl MPSS podán, se změnilo z původních 49 na 55,9 bodů v polovině prvního týdne. Ve skupině 16 nemocných, kterým MPSS podán byl, došlo ve stejné době k poklesu hodnot motorického skóre ze vstupních 48 bodů na 47,3. Tyto změny trvaly po celé sledovací období 2 měsíců. Autoři nálezu uzavírají jako známku toho, že u penetrujících poranění může methylprednisolon zhoršovat vývoj neurologického nálezu.

b) Gerhart, USA, 1995 (11)

Tato retrospektivní analýza záznamů z databáze míšních poranění ve státu Colorado, USA, zahrnuje údaje 218 pacientů s akutní míšní lézí z období od 1. 5. 1990 do 31. 12. 1991 a 145 osob se stejnou diagnózou z období po roce 1993. Bylo sledováno nasazování léčby podle NASCIS II a krátkodobé neurologické výsledky. V první fázi protokol NASCIS pokrýval 46 % nemocných a ve fázi druhé 61 %. Hodnocení funkčního výsledku podle Frankela nepřineslo statisticky významný rozdíl mezi kortikoidem léčenými a neléčenými pacienty.

c) George et al., USA, 1995 (10)

Autoři prostudovali záznamy pacientů s MPSS a bez něj uložené v úrazových registrech traumacenter nejvyšší úrovně z let 1989 až 1992. Předmětem analýzy se staly údaje o trauma skóre (ISS), o délce pobytu na jednotce intenzivní péče (JIP), délce pobytu v nemocnici celkem, index mobility (6 bodů) a funkční vyšetření (Functional Independence Measure – FIM) ve vztahu k podání či nepodání methylprednisolonu. Studie zahrnovala 145 akutních pacientů: 80 léčených pomocí MPSS a 65 pacientů, kteří MPSS nedostali. I přesto, že methylprednisolonem léčená skupina zahrnovala pacienty významně mladší (30 let vs 38 let, $p \leq 0,05$) a s nižším ISS (24 vs 31, $p \leq 0,05$), nebyl finálně nalezen významný rozdíl v délce pobytu na JIP a v délce hospitalizace. Žádná ze srovnávaných skupin nevykazovala vyšší mortalitu ani rozdílný funkční nálezu. Ačkoli index mobility nebyl při přijetí v obou skupinách statisticky rozdílný (5,99 vs 5,90), při propuštění autoři konstatovali významné zhoršení tohoto parametru ve skupině s MPSS (5,16 vs 4,67, $p \leq 0,05$).

d) Poynton et al., 1997, Irsko (28)

Studie analyzovala záznamy 71 pacientů. Doba sledování pomocí hodnocení ASIA skóre byla v průměru 29,6 měsíce. Během této doby se podařilo hodnotit 63 nemocných (35 tetraplegiků a 28 paraplegiků). Bylo zjištěno, že podání MPSS stejně, jako provedení opera-

ce, nemělo významný vliv na výsledek. Jen pacienti s kompletní nebo inkompletní lézí v úrovni krční míchy měli významně lepší výsledný neurologický nálezu ($p < 0,02$). Neúplná léze míchy znamenala lepší prognózu pro motorické funkce ($p < 0,0001$). Autoři uzavírají studii konstatováním, že výsledek ovlivňuje řada faktorů a efekt jednotlivých modalit léčby je obtížné prokázat.

e) Tsutsumi et al., Japonsko, 2006 (36)

Celkem 70 pacientů z jediného centra podstoupilo retrospektivní analýzu, která hodnotila vztah medikace MPSS dle NASCIS II do 8 hodin po úrazu a vývoj funkčního skóre ASIA při příjmu, po 6 týdnech a po 6 měsících. Nemocní s inkompletní lézí v oblasti krční míchy léčení MPSS vykazovali významněji zlepšení neurologického nálezu po 6 týdnech i 6 měsících ve srovnání s pacienty, kterým MPSS podán nebyl. U pacientů s kompletní míšní lézí se výsledky obou skupin významně nelišily. Současně nebyl popsán významný rozdíl mezi oběma skupinami v incidenci časných komplikací.

f) Lee et al., Taiwan, 2007 (21)

Skupina 138 pacientů s poškozením krční míchy byla retrospektivně analyzována ohledně protokolu podání steroidů, jejich efektu a komplikací. Nálezu při přijetí byly porovnávány se stavem při propuštění a při nejzazší ambulantní kontrole. Podání a nepodání MPSS určovalo rozdělení pacientů do porovnávaných skupin. Výsledky ukázaly na významný motorický i senzitivní zlepšení ve skupině pacientů léčených operačně s medikací steroidy v porovnání se skupinou, které tato léčba poskytnuta nebyla. Bylo dále zjištěno, že 87 % pacientů s kompletní lézí (na rozdíl od pacientů s inkompletní lézí, kde podíl činil 28,6 %) mělo komplikace spojené s léčbou steroidy a 1 pacient zemřel následkem septického stavu po perforaci peptického vředu. Studie bohužel není konzistentní ohledně výlučného projevu aplikace steroidů, nicméně opět zde je v popředí množství závažných komplikací vztahujících se k jejich podání ve vysoké dávce.

SYSTEMATICKÁ ANALÝZA LITERÁRNÍCH PRAMENŮ OBDOBÍ 2007–2010

Uplynulá léta nejsou tolik bohatá na klinické studie užití methylprednisolonu při léčbě akutních míšních lézí, jako tomu bylo na přelomu tisíciletí. Literární survey (methylprednisolon and spinal cord injury and human medicine and English) pro období od roku 2007 do října 2010 obsahuje 17 publikací. Jen v jednom případě šlo o prospektivní studii (19). Třikrát byly publikovány retrospektivní analýzy, devěkrát šlo o různé formy meta-analýz, dvakrát o přehled lékařské praxe, dvakrát o laboratorní, respektive grafickou studii, jednou o kazuistiku. Žádná z těchto publikací nemění současný kritický pohled na roli steroidů při poškození míchy (relevantní literatura u korespondujícího autora tohoto sdělení).

KRITIKA STUDIÍ NASCIS

Studie NASCIS II a III měly sice velmi kvalitní design, přesto se záhy objevuje jejich kritika, která trvá již 18 let. Kritici vytykají uvedeným studiím, že do obou byli zařazeni jen určití pacienti. Vyřazeni byli zranění s penetrujícími poraněními míchy, polymorbidní pacienti, diabetici, kardiaci, hypertonici, pacienti s těžkými traumaty, s polytraumaty, s kraniocerebrálními traumaty a nemocní oběhově nestabilní. Studie nepostihovaly pacienty mladší 18 let a starší 65 let. Zkušenosti při tom napovídají, že zejména starší jedinci jsou při poranění páteře výrazně ohroženi neurologickým deficitem (33). Vyřazeni byli rovněž pacienti s kořenovou lézí a lézí na úrovni cauda equina.

Za všemi studiemi NASCIS stojí totožná skupina výzkumníků. Žádné jiné skupině investigátorů se nepodařilo výsledky zopakovat. Silným argumentem pro zařazení MPSS jako standardní součásti léčby ASCI se stalo doporučení na základě meta-analýzy v Cochrane review. Paradoxem však zůstává, že autor této práce je současně hlavním autorem studií NASCIS (3).

Další pochybnost přineslo také oznámení výsledků NASCIS II a NASCIS III. To proběhlo značně neortodoxní cestou, když došlo k jejich prvnímu zveřejnění prostřednictvím veřejných médií (20). Suspektní jsou rovněž zamítavé reakce autorů na opakované výzvy kritik studií NASCIS o předání veškerých primárních dat s cílem nezávislého auditu, který by mohl být zveřejněn (7).

Od uveřejnění NASCIS II a NASCIS III studie se stále objevují její kritiky, meta-analýzy a souhrnné články, které postavení MPSS v terapii ASCI zpochybňují (1, 27, 32). Argumenty jsou velmi podobné a závěry s časem nabývají na razanci. Podrobné zhodnocení a kritiku obou studií například publikoval v roce 2000 Coleman (7). Podle dalších z mnoha meta-analýz (15, 16, 17, 31) není možné podpořit podávání vysokých dávek MPSS u ASCI. Díky riziku negativního vlivu MPSS na časnou mortalitu a morbiditu se mluví vysloveně o nebezpečí poškození pacienta. Vysoké dávky kortikoidů jsou i přesto podávány pacientům s ASCI v mnoha nemocnicích, důkazy o jejich škodlivém vlivu se nicméně hromadí.

ANALÝZY KOMPLIKACÍ

Podání vysokých dávek kortikoidů je potenciálně spojeno s výraznými nežádoucími účinky, které mohou ovlivnit morbiditu i mortalitu pacientů. Patří mezi ně vzestup infekčních a septických komplikací, zvýšení incidence a zhoršení tíže ventilačních obtíží. Dále sem patří zvýšení incidence plicní embolie, krvácení do gastrointestinálního traktu, pankreatitidy a hyperglykemie.

Uvedené komplikace hodnotily jak studie NASCIS, tak studie další. Již Gerndtova práce z roku 1997 (12) zjistila vyšší incidenci pneumonie a s tím související delší potřebu umělé plicní ventilace a prodloužení hospitalizace na jednotce intenzivní péče. Dlouhodobá morbidita a mortalita ale ovlivněna nebyla. Od zveřejnění NASCIS studií se objevují další práce sledující výskyt komplikací u pacientů, kterým byl MPSS podán. Práce

Hasse a spolupracovníků publikovaná v roce 2000 na základě zjištění vysoké incidence plicních infekcí a evidentního prodloužení umělé plicní ventilace varuje před podáním MPSS u těch pacientů, kteří jsou potenciálními kandidáty terapie katecholaminy (14).

Do prospektivní, randomizované dvojité slepé studie Matsumota z roku 2001 (22) bylo zařazeno 23 pacientů léčených dle protokolu studie NASCIS II a 23 pacientů, kterým MPSS podán nebyl. Průměrný věk pacientů byl 60,6 roku. Všem pacientům byla podána preventivně širokospektrá antibiotika. Celková incidence komplikací byla 56,5 % vs 34,8 %, což nebyl statisticky významný rozdíl. Plicní komplikace v dané studii měly incidenci 34,8 % vs 4,34 % a krvácení do GIT 17,4 % vs 0 % ($p = 0,139$). Výskyt komplikací a jejich vliv na morbiditu a mortalitu se po analýze výsledků studie jevil jako stěžejní.

McCutcheon publikuje v roce 2004 práci, která poukazuje na signifikantně dražší a delší hospitalizaci u pacientů, kterým byl methylprednisolon podán v rámci léčebného schématu (23). Signifikantní zvýšení zánětlivých plicních komplikací referuje prospektivní práce autorů Ito a spol. (19).

Práce Quiana (30) přináší nový, velmi zajímavý pohled na terapii MPSS u ASCI. Bylo analyzováno 8 pacientů s ASCI, 5 z nich dostalo MPSS dle protokolu NASCIS II studie a 3 pacienti, kteří MPSS nedostali. U všech pacientů následovalo vyšetření EMG a odběr svalové biopsie. U 4 z 5 pacientů, kteří dostali MPSS, biopsie prokázala akutní kortikosteroidní myopatii. Elektrofyziologický záznam myopatie u kortikoidy léčených pacientů potvrdily nálezy myopatie v biopsii. Bioptický nález pacientů, kteří nedostali MPSS, byl fyziologický. Nízký počet pacientů znevažuje výsledky této studie, nabízí se však vysvětlení mechanismu zlepšení motoriky po podání MPSS. Ten může spočívat v postupném odeznění myopatie způsobené methylprednisolonom a případné zlepšení motorických funkcí tak nemusí být projevem kurativního mechanismu MPSS na míšní úrovni.

STAV POUŽÍVÁNÍ MPSS PŘI OŠETŘOVÁNÍ ASCI V KLINICKÉ PRAXI

K problematice podávání MPSS se vyjadřují jednotlivé odborné společnosti. Jsou vydávána nová doporučení. Jedna z prvních odborných společností, která se k problematice jasně vyjádřila, byla Canadian Association of Emergency Physicians (CAEP – www.caep.ca). Po provedení analýzy dostupné literatury vydala prohlášení, že MPSS v terapii ASCI nepatří do kategorie standardu péče. Řadí ji k terapeutickým eventualitám. CAEP Position Statement říká: MPSS podávaný jako bolus 30 mg/kg tělesné hmotnosti během 15 minut následovaný po 45 minutách podáním 5,4 mg MPSS/kg po 23 hodin je léčebnou možností s omezenou klinickou evidencí. Neexistuje dostatečná evidence pro podávání MPSS po delší dobu než 23 hodin.

K tomuto prohlášení se 23. února 2003 připojila i American Academy of Emergency Medicine (AAEM).

Obě doporučení jsou důležitá z forenzního hlediska a představují v jistém slova smyslu precedens pro celý medicínský svět.

Na kontroverze v účinku MPSS navazují studie zjišťující stav podávání MPSS u ASCI. Průzkumy poukazují na rozpaky, které v otázce důvěry v účinek tohoto farmaka existují.

Hurlbert v roce 2002 zveřejnil práci (18), jejímž cílem bylo popsat, jaké panují zvyklosti v užívání kortikosteroidů u kanadských lékařů zabývajících se léčením ASCI. Výsledkem bylo zjištění, že velká většina lékařů kortikosteroidy neaplikuje nebo je používá neodůvodněně. Přibližně čtvrtina lékařů MPSS používá, ale většinou na nátlak okolí nebo z obavy před soudním postihem.

Průzkum z Velké Británie z roku 2006 (9) odhalil, že se jednotlivá pracoviště v protokolu podání MPSS liší. Ze 187 oslovených oddělení urgentní medicíny se na 128 methylprednisolon podává (na 88 odděleních dle specialisty, na 40 rutinně), na 59 se nepodává. Ze 17 oslovených neurochirurgických oddělení se na 7 MPSS podává, na 3 nepodává a na 7 odděleních podání závisí na rozhodnutí jednotlivých specialistů. Z 10 oslovených spinálních jednotek se MPSS podává na dvou.

Další průzkum ohledně podávání MPSS u ASCI byl publikován opět v roce 2006 (8). Američtí chirurgové specializující se na operace páteře odpovídali v anonymním dotazníku na otázku, zda u svých pacientů s ASCI podávají MPSS a z jakého důvodu. Tato studie hodnotila užívání kortikosteroidů při ošetřování akutního poškození míchy a jeho zdůvodnění. Zahrnovala odpovědi 305 chirurgů. Čtrnáct z nich (4,6 %) ordinuje steroidy jen jako pokračování již zahájené terapie, 262 lékaři (85,9 %) zahajují podání, pokud neuplynul inter-

val 8 hodin od vzniku léze, 20 lékařů (6,6 %) neužívá kortikosteroidy vůbec a 9 (3,3 %) je užívá podle nestandardního schématu. Důvodem pro podání tohoto farmaka byla u 65 lékařů důvěra v pozitivní účinky na neurologické funkce, 64 se prostě řídí protokolem zavedeným v jejich nemocnici, 110 lékařů odůvodňuje podávání MPSS obavou z právního postihu a 26 neužívá kortikosteroidy vůbec. Osmnáct chirurgů uvádí jak přesvědčení o účinku, tak protokol instituce, 22 lékařů uvádí protokol a právní důvody. Závěr studie ukazuje, že 90 % lékařů z různých důvodů methylprednisolon podává, ale jen 24 % tak činí s důvěrou v jejich pozitivní účinek. Podobně přesvědčivá je práce Nicholase a spoluautorů (24), kteří analýzou protokolů užívaných na urgentních příjmech ve státě Jižní Karolína (USA) z dat pacientů zjistili, že 100 % pracovišť protokoly má zavedeny, ale jen 32 % vhodných pacientů steroidy skutečně dostane.

STAV KLINICKÉ PRAXE V ČR

V České republice aplikují MPSS při podezření na poškození míchy již posádky vozů RZP. Autoři dotazováním na konci roku 2010 zjistili, že 100 % územních středisek používá protokol NASCIS III. ačkoli literární evidence tento postup nepodporuje (2)

Jednoduchým dotazníkem byl pak zjištěn stav a systemizace používání MPSS u akutních míšních lézí na 19 spondylochirurgických pracovištích České republiky (tabulka 3). Data získaná z těchto pracovišť ukazují, že na všech je MPSS podáván. Protokol NASCIS II i III je aplikován stejnou měrou. Ortopedická a traumatologická pracoviště při tom dávají přednost první z obou studií (71 %). Přesvědčení o pozitivním účinku steroidů je v oslabení. Obava s forenzních důsledků nepodání jako

Tab. 3. Přehled užívání MPSS u ASCI ve spondylochirurgických centrech ČR (otázky 4 a 5 připouštějí více než jednu odpověď)

Otázka č.	Spondylochirurgická pracoviště (n = 19)	n neurochirurgie	% neurochirurgie	n ortopedie + traumatologie	% ortopedie + traumatologie	n celkově	% celkově	
1	Podáváte steroidy (MPSS) u akutních míšních lézí	12	100	7	100	19	100	
2	Důvodem je:	přesvědčení o jejich pozitivním účinku	2	17	1	14	3	16
		obava z obvinění z postupu „non-lege artis“	8	67	4	57	12	63
		přesvědčení i obava	2	16	2	29	4	21
3	Protokol	NASCIS II	4	33	5	71	9	47,5
		NASCIS III	8	67	1	14	9	47,5
		nějaký jiný	0	0	1	14	1	5
4	Podání	paušální	7	58	5	71	12	63
		dle formy léze	2	17	0	0	2	11
		dle úrovně postižení	1	8	0	0	1	5
		dle přidružených chorob a jiných stavů	2	17	1	14	3	16
		dle věku	1	8	1	14	2	11
		dle jiných okolností	0	0	0	0	0	0
	Indikuje	intenzivista	4	33	4	57	8	42
		chirurg	12	100	2	29	17	89
		neurolog	0	0	0	0	0	0
		někdo jiný	0	0	0	0	0	0

důvod aplikace MPSS převažuje (63 %). Většina pracovišť podává steroid paušálně (63 %), forma léze ovlivňuje podání v 11 %, úroveň postižení v 5 %, přidružené choroby v 16 % a věk v 11 %. Chirurg indikuje methylprednisolon na 89 % pracovišť, intenzivista se na indikaci podílí 42 %.

Potvrzuje se, že i v našich podmínkách panuje skepse ohledně odůvodnění aplikace tohoto farmaka při ošetření akutní léze míšni. Tento lék je na dvou třetinách našich spondylochirurgických pracovišť podáván navzdory tomu, že přesvědčení o jeho účinku chybí. Není shoda v preferenci protokolu NASCIS II nebo III, není jednota v tom, zda má být steroid indikován s ohledem na další okolnosti zdravotního stavu a věku nebo má být podán paušálně (ze studií NASCIS II a III byli vyloučeni pacienti pod 18 let a nad 65 let věku, pacienti polymorbidní, diabetici, kardiaci, hypertonici, pacienti s těžkými traumaty a polytraumaty, s kraniocerebrálními traumaty a nemocní oběhově nestabilní).

SBĚR DAT A VÝZKUM

Vývoj v této oblasti je v současné době ovlivňován rychlostí a důsledností přechodu od neorganizovaných prací jednotlivých institucí a center k velkým multicentrickým studiím majícím charakter randomizovaných placebo kontrolovaných pokusů (RPCT). Je pravděpodobné, že vzhledem k multifaktoriálnímu charakteru patofyziologie akutní míšni léze, bude nutné hledat její efektivní farmakologické ovlivnění v kombinaci více modalit (1, 13). Charles Tator postuluje nejvýznamnější úkoly a doporučení ve výzkumu ASCI v rámci humaní medicíny (35). Hlavními požadavky jsou: uniformita zařazovacích a vyřazovacích kritérií, sjednocení hodnocení neurologického nálezu a délky sledování, kontrola placebo. Tento stručný výčet naznačuje, že k definitivnímu vyřešení této otázky zbývá překonat velké množství překážek. Do doby, než toho bude dosaženo, je potřeba současné informace přijímat kriticky.

ZÁVĚR

Přehled literárních pramenů neposkytuje dostatek důkazů pro to, aby byl methylprednisolon podáván paušálně jako standard léčby. Současná interpretace dostupných informací se ustálila na tom, že MPSS nabízí léčebnou možnost, kterou je potřeba dále prověřovat. Indikace by tedy měla být zvážena až po podrobném vyšetření nemocného. Zhodnocení validních literárních pramenů vede k následujícím závěrům:

1. podání MPSS u ASCI nelze považovat za standard terapie,
2. podání v přednemocniční fázi není zdůvodněno ani klinicky ani experimentálně,
3. vzhledem k riziku komplikací je 48 hodinové podávání dle NASCIS III protokolu nevhodné,
4. s respektem k původním parametrům studií NASCIS II a III je nutné z podání MPSS vyloučit pacienty s vyšším rizikem komplikací (pacienty imunokompromitované, pacienty starší, polymorbidní,

pacienty s přidruženými chronickými onemocněními, diabetiky, pacienty s penetrujícím poraněním míchy, pacienty s polytraumatem, šokovým stavem a pacienty s kraniocerebrálním poraněním,

5. je třeba zohlednit charakter míšni poranění dle zobrazovacích metod, úroveň a rozsah míšni léze.

Po důsledné analýze klinických důkazů se rozhodování o podání MPSS soustřeďuje na pacienta s izolovaným poraněním míchy, způsobeným nepronikajícím úrazem míchy (zejména krční) do 8 hodin od úrazu, ve věku od 18 do 65 let, bez rizikových faktorů v osobní anamnéze, v oběhově stabilizovaném stavu bez projevu šoku a s klinicky inkompletní míšni lézí. Další pokrok v léčbě akutní míšni léze mohou přinést jen další rozsáhlé, moderně koncipované studie respektující multifaktoriální charakter patologických procesů.

Literatura

1. BAPTISTE, D. C., FEHLINGS, M. G.: Pharmacological approaches to repair the injured spinal cord. *J. Neurotrauma*, 23(3-4): 318–34, 2006.
2. BERNHARD, M., GRIES, A., KREMER, P., BOTTIGER, B. W.: Spinal cord injury (SCI) – prehospital management. *Resuscitation*, 66(2): 127–39, 2005.
3. BRACKEN, M. B.: Steroids for acute spinal cord injury. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 3: CD001046, 2002.
4. BRACKEN, M. B., SHEPARD, M. J., COLLINS, W. F., HOLFORD, T. R., ZOUNY, W., BASKIN, D. S., EISENBERG, H. M., FLAMM, E., LEO-SUMMERS, L., MAROON, J.: A randomised, 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.*, 17; 322(20): 1405–11, 1990.
5. 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. Jr.: Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA*, 6, 251(1): 45–52, 1984.
6. BRACKEN, M. B., SHEPARD, M. J., HOLFORD, T. R., LEO, L. S., 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, PIEPMEIER, 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. Results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *JAMA*, 277(20): 1597–604, 1997.
7. COLEMAN, W. P., BENZEL, D., CAHILL, D. W., DUCKER, T., GEISLER, F., GREEN, B., GROPPER, M. R., GOFFIN, J., MADSEN, P. W. 3rd, MAIMAN, D. J., ONDRA, S. L., ROSNER, M., SASSO, R. C., TROST, G. R., ZEIDMAN, S.: A critical appraisal of the reporting of NASCIS II and III studies of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *J. Spinal Disord.*, 13(3): 185–99, 2000.
8. ECK, J. C., NACHTIGALL, D., HUMPHREYS, S. C., HODGES, S. D.: Questionnaire survey of spine surgeons on the use of methylprednisolone for acute spinal cord injury. *Spine*, 20, 31(9): E250–3, 2006.
9. FRAMPTON, A. E., EYNON, C. A.: High dose methylprednisolone in the immediate management of acute, blunt spinal cord injury: what is the current practice in emergency departments, spinal units, and neurosurgical units in the UK? *Emerg. Med. J.*, 23(7): 550–3, 2006.

10. GEORGE, E. R., SCHOLTEN, D. J., BUECHLER, C. M., JORDAN-TIBBS, J., MATTICE, C., ALBRECHT, R. M.: Failure of methylprednisolone to improve the outcome of spinal cord injury. *Am. Surg.* 61(8): 659–63, 1995.
11. GERHART, K. A., JOHNSON, R. L., MENCONI, J., HOFFMAN, R. E., LAMMERTSE, D. P.: Utilization and effectiveness of methylprednisolone in a population-based sample of spinal cord injured persons. *Paraplegia*, 33(6): 316–21, 1995.
12. GERNDT, S. J., RODRIGUEZ, J. L., PAWLIK, J. W., TAHERI, P. A., WAHL, W. L., MICHEALS, A. J., PAPADOPOULOS, S. M.: Consequences of high-dose steroid therapy for acute spinal cord injury. *J. Trauma*, 42(2): 279–84, 1997.
13. GUPTA, R., BATHEN, M. E., SMITH, J. S., LEVI, A. D., BHATTIA, N. N., STEWARD, O.: Advances in the management of spinal cord injury. *J. Am. Acad. Orthop. Surg.*, 18(4):210–22, 2010.
14. HASSE, W., WEIDTMANN, A., VOELTZ, P.: Lactic acidosis: a complication of spinal cord injury in multiple trauma. *Unfallchirurg.*, 103(6): 495–8, 2000.
15. HURLBERT, R. J.: Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J. Neurosurg.*, 93(1 Suppl): 1–7, 2000.
16. HURLBERT, R. J.: The role of steroids in acute spinal cord injury: an evidence-based analysis. *Spine*, 26 (24 Suppl): 39–46, 2001.
17. HURLBERT, R. J.: Strategies of medical intervention in the management of acute spinal injury. *Spine*, 31 (11 Suppl): 16–21, 2006.
18. HURLBERT, R. J.: Why do you prescribe methylprednisolone for acute spinal cord injury? A Canadian perspective and a position statement. *Can. J. Neurol. Sci.*, 29(3): 236–9, 2002.
19. 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 (Phila Pa 1976)*, 34(20): 2121–4, 2009.
20. LEARY, W. E.: Treatment Is Said to Reduce Disability From Spinal Injury. *The New York Times*, March 31, 1990
21. LEE, H. C., CHO, D. Y., LEE, W. Y., CHUANG, H. C.: Pitfalls in treatment of acute cervical spinal cord injury using high-dose methylprednisolone: a retrospect audit of 111 patients. *Surg. Neurol.*, 68 Suppl 1: 37–41; 2007.
22. MATSUMOTO, T., TAMAKI, T., KAWAKAMI, M., YOSHIDA, M., ANDO, M., YAMADA, H.: Early complications of high-dose methylprednisolone sodium succinate treatment in the follow up of acute cervical spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, 26(4): 426–30, 2001.
23. McCUTCHEON, E. P., SELASSIE, A. W., GU, J. K., PICKELSIMER, E. E.: Acute traumatic spinal cord injury, 1993–2000. A population based assessment of methylprednisolone administration and hospitalisation. *J. Trauma*, 56(5): 1076–83, 2004.
24. NICHOLAS, J. S., SELASSIE, A. W., LINEBERRY, L. A., PICKELSIMER, E. E., HAINES, S. J.: Use and determinants of the methylprednisolone protocol for traumatic spinal cord injury in South Carolina acute care hospitals. *J. Trauma*, 66(5): 1446–50, 2009.
25. OTANI, K., ABE, H., KADOYA, S., NAGAKAWA, H., IKATA, T., TOMINAGU, S.: Beneficial effect of methylprednisolone sodium succinate in the treatment of acute spinal cord injury. *Sekitsui Sekizui J.*: 633–47, 1994.
26. PETIJEAN, M. E., POINTILLART, V., DIXMERIAS, F., WIART, L., SZTARK, F., LASSIE, P., THICOÏPÉ, M., DABADIE, P.: Medical treatment of spinal cord injury in the acute stage. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.*, 17(2): 114–22, 1998.
27. POLLARD, M. E., APPLE, D. F.: Factors associated with improved outcomes in patients with incomplete tetraplegia. *Spine*, 28(1): 33–9, 2003.
28. POYNTON, A. R., O FARRELL, D. A., SHANNON, F., MURRAY, P., MCMANUS, F., WALSH, M. G.: An evaluation of the factors affecting neurological recovery following spinal cord injury. *Injury*, 28(8): 545–8, 1997.
29. PRENDERGAST, M. R., SAXE, J. M., LEDGERWOOD, A. M., LUCAS, C. E., LUCAS, W. F.: Massive steroids do not reduce the zone of injury after penetrating spinal cord injury. *J. Trauma*, 37(4): 576–9, 1994.
30. 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*, 43(4): 199–203, 2005.
31. SHORT, D. J., EL MASRY, W. S., JONES, P. W.: High dose methylprednisolone in the management of acute spinal cord injury - a systematic review from a clinical perspective. *Spinal Cord*, 38(5): 273–86, 2000.
32. SPENSER, M. T., BAZARIAN, J. J.: Are corticosteroids effective in traumatic spinal cord injury? *Ann. Emerg. Med.*, 41(3): 410–3, 2003.
33. ŠRÁMEK, J., ŠTULÍK, J., ŠEBESTA, P., VYSKOČIL, T., KRYL, J., NESNÍDAL, P., BARNA M.: Hyperextension trauma in patients with cervical spondylosis. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 76(2): 128–32, 2009.
34. ŠTULÍK J, KLÉZL Z, ŠEBESTA P, KRYL J, VYSKOČIL T.: Occipitocervical fixation: long-term follow-up in fifty-seven patients. *Acta Chir. orthop. Traum. čech.*, 76(6): 479–86, 2009
35. TATOR, C.: Review of treatment trials in human spinal cord injury: issues, difficulties and recommendations. *Neurosurgery*, 59(5): 957–82, 2006.
36. TSUTSUMI, S., UETA, T., SHIBA, K., YAMAMOTO, S., TAKAGISHI, K.: Effects of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study of high-dose methylprednisolone therapy on acute cervical spinal cord injury – results in spinal injuries center. *Spine*, 31(26): 2992–6, 2006.

Korespondující autor:
MUDr. Richard Lukáš, Ph.D.
Traumatologicko-ortopedické centrum
se spinální jednotkou,
Krajská nemocnice Liberec, a. s.
Husova 10, 460 01 Liberec
E-mail: richard.lukas@nemlib.cz