

Analgetický účinek kalcitoninu

I. KUČEROVÁ

Nemocnice České Budějovice, a. s., interní odd.

SOUHRN

Kučerová I.: **Analgetický účinek kalcitoninu**

Analgetický efekt kalcitoninu (CT) se uplatňuje hlavně v léčbě akutních osteoporotických zlomenin obratlů. Významně snižuje bolest již v prvním týdnu léčby a zlepšuje kvalitu života nemocných. Méně častou indikací CT je Pagetova choroba, bolestivé stavy při metastazujících kostních onemocněních a algodystrofický syndrom. Následující článek podává stručný přehled o možných mechanismech analgetického účinku a věnuje se využití CT u jmenovaných chorobných stavů.

Klíčová slova: kalcitonin, kostní bolesti, analgetický mechanismus účinku, osteoporóza, zlomeniny obratlů, kostní metastázy, Pagetova choroba, algodystrofický syndrom.

SUMMARY

Kučerová I.: **The analgesic effect of calcitonin**

The analgesic effect of calcitonin (CT) is used mainly in the treatment of acute osteoporotic vertebral fractures. It significantly relieves the pain already in the first week of treatment and improves the patients' quality of life. Less often, it is indicated in Paget's disease, pain in metastatic bone diseases, and algodystrophy. The article gives a concise overview of possible mechanisms of the analgesic effect of CT and deals with its use in the above-mentioned conditions.

Key words: calcitonin, bone pain, analgesic mechanism of action, osteoporosis, vertebral fracture, bone metastases, Paget's disease, algodystrophy.

Osteologický bulletin 2007; 12 (3):112–115

Adresa: MUDr. Irena Kučerová, Nemocnice České Budějovice, a. s., interní odd., 370 87 České Budějovice, tel.: + 420 387 875 480, e-mail: kucerova2002@centrum.cz

Došlo do redakce: 18. 6. 2007

Přijato k tisku: 20. 8. 2007

Úvod

Kalcitonin (CT) je endogenní peptidový hormon tvořený v parafolikulárních buňkách štítné žlázy. Analgetický efekt CT u kostních onemocnění je znám od sedmdesátých let minulého století, mechanismy tohoto efektu ale nejsou stále plně objasněny [1,2]. Zpočátku byl analgetický účinek CT spojován pouze s jeho antirezorpčním účinkem a s ovlivněním kostních lézí [3]. Nicméně v řadě placebem kontrolovaných studií bylo prokázáno, že analgetický vliv CT nastupuje již týden po jeho aplikaci. Tento rychlý nástup účinku nelze spojit s přímým vlivem CT na kostní remodelaci hlavně u postmenopauzální osteoporózy [1,3,4]. Experimentální práce dokazují působení CT i u „mimokostních“ bolestí (např. migrenózní stavy, fantomové bolesti a stenózy páteřního kanálu) a jsou rovněž důkazem nezávislosti analgetického účinku CT na aktivitě osteoklastů [4,5]. Na druhé straně analgetický mechanismus u metastatických kostních lézí a u Pagetovy choroby zahrnuje i antirezorpční působení CT a ovlivnění kostních erozí.

Mechanismus účinku

K dispozici je řada hypotéz, které se týkají periferních a centrálních mechanismů účinků CT [1,3,6]. Jako nejpravděpodobnější je uváděn přímý vliv CT na centrální nervový systém prostřednictvím specifických receptorů pro CT

a vliv na endogenní opioidní systém. Již za 1 až 2 hodiny po aplikaci CT v nazální nebo parenterální formě dochází k významnému zvýšení hladiny beta endorfinů v seru i v mozkomíšním moku [3,7]. Potlačení syntézy prostaglandinů E2 a tromboxanu je vysvětlován protizánětlivý účinek CT. Dalším možný mechanismus analgetického účinku se týká ovlivnění prahu bolesti prostřednictvím hypokalcémie vyvolané CT [3,8,9,10].

Některé experimentální práce sledují závislost analgetické aktivity CT na serotoninergních a katecholaminergních neurotransmiterech [11] a roli tzv. calcitonin gene-related peptide (CGRP) při vazodilataci a rozvoji zánětu [8,9]. Vyšší analgetická účinnost lososího CT oproti lidskému CT koreluje s rozdílným vlivem obou typů CT na kostní rezorpci [8].

CT v léčbě bolesti u akutních osteoporotických zlomenin obratlů

Analgetický efekt lososího CT u nemocných s akutními zlomeninami obratlových těl byl prokázán v mnoha dvojité slepých randomizovaných a prospektivních studiích [3,4,6,9,10,12]. Knopp et al. [10] provedl metaanalýzu 5 studií u 246 nemocných mužů a žen s recentními zlomeninami obratlů (maximální stáří zlomenin 1 týden). CT byl podáván obvykle 2 až 4 týdny v nazální, parenterální nebo rektální

formě v dávce 100–200 IU denně. Efekt na bolest byl kontrolován dle vizuální analogové škály (VAS) a dle spotřeby analgetik. Účinek CT byl prokazatelný již v prvním týdnu podávání a přetrvával po dobu léčby. Vyšetřením markerů kostní remodelace se omezeně zabývaly pouze 2 práce v této metaanalýze, které prokázaly signifikantní pokles hydroxyprolinu v moči 2. týden léčby CT.

V prospektivní, dvojité slepé, placebem kontrolované studii [9,10] u 100 nemocných (32 mužů, 68 žen) upoutaných na lůžko pro akutní netraumatické zlomeniny obratlových těl, byl podáván 4 týdny nazální lososí CT v dávce 200 IU/den nebo placebo nazální sprej. Všichni nemocní užívali paracetamol do maximální dávky 3 g/den dle bolesti. Hodnocení bolesti bylo prováděno dle VAS v rozmezí 0–10. Ve skupině léčené CT statisticky významně ustoupily bolesti již první týden léčby oproti placebové skupině ($p < 0,001$). Pokles bolesti pod 7 dle VAS byl provázen nižší spotřebou paracetamolu, zlepšením hybnosti nemocných a schopností zahájit fyzioterapii (graf 1). Analgetický efekt narůstal během celé 28. denní léčby.

Podobně v placebem kontrolované studii [3] u 21 nemocných s akutními zlomeninami obratlů se při léčbě 200 IU nazálního CT razantně snížila bolest již po 5. dnech aplikace ($p < 0,001$) a bolest se dále snižovala v průběhu léčby. Podobný trend byl pozorován při srovnání spotřeby nesteroidních antirevmatik (diclofenac) u léčebné a placebové skupiny (graf 2).

Ve většině klinických studií nebyly pozorovány rozdíly v analgetickém účinku nazální a parenterální formy lososího CT, dávka 200 IU nazální formy odpovídala 100 IU parenterální formy CT [9]. Lososí CT měl větší analgetický účinek oproti lidskému CT v souladu s obdobným vlivem obou druhů CT na kostní remodelaci [8,13].

Některé práce uvádějí větší vliv nazální formy CT na bolest oproti formě intramuskulární, který vysvětlují rychlejším nárůstem hladiny beta endorfinů v cerebrovaskulárním moku po nazální aplikaci [3]. Výsledky jiných studií prokazují větší rozdíl ve VAS mezi kalcitoninovou a placebovou skupinou u parenterální formy a jsou důkazem heterogenity těchto komparativních nálezů. Hlavní předností nazální formy v praxi je jistě její bezpečnost a minimum vedlejších účinků. Knopp et al [10] uvádí přerušeni léčby u 2,8 % nemocných při použití různých forem CT.

CT v léčbě chronické bolesti při osteoporóze

Vliv CT na chronické bolesti páteře u nemocných s osteoporózou nebo s osteoporotickými zlomeninami obratlů byl prokázán v několika většinou otevřených kontrolovaných studiích s malými soubory nemocných [6]. Lososí CT byl podáván nazálně nebo parenterálně v dávce 100–200 IU, v různých dávkovacích schématech. Obvyklá doba sledování byla 12 měsíců. Escape fenomén pozorován nebyl.

Např. Peichl et al. [6] podával 200 IU nazálního CT denně ve dvou měsíčních cyklech 24 postmenopauzálním ženám s osteoporotickými zlomeninami obratlů a chronickými bolestmi. Po 1 roce léčby se prokazatelně snížila bolest v léčebné skupině oproti placebové ($p < 0,05$). Spotřeba analgetik se snížila o 50 % ve srovnání s počátkem léčby a ve srovnání s placebovou skupinou.

Naopak Pontiroli et al [6] neprokázal efekt čtyřtýdenní

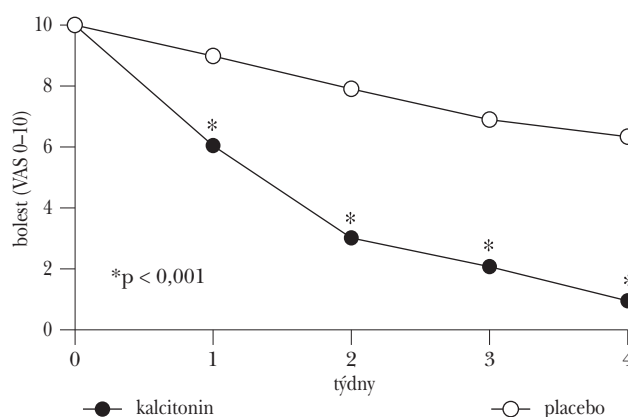
léčby 200 IU nazálního nebo 100 IU intramuskulárního CT na chronické bolesti páteře v kontrolované dvojité slepé studii u žen s postmenopauzální osteoporózou. Stejně tak tříměsíční léčba 200 IU nazálního CT denně neprokázala analgetický efekt u postmenopauzálních žen oproti placebové skupině bez ohledu na přítomnost zlomenin obratlů, degenerativních změn páteře nebo nespecifických bolestí zad [13].

Analgetický efekt CT u kostních metastáz

Effekt CT na bolest u nemocných s osteolytickými metastázami byl prokázán v řadě placebem kontrolovaných studií. Byla aplikována nazální i parenterální forma v širokém dávkovacím rozmezí 100–800 IU CT/den [9,14]. Analgetický efekt byl pozorován hlavně u akutních bolestí a při vyšších dávkách CT [15]. Jasný důkaz účinnosti léčby v závislosti na dávce ale zatím podán nebyl [14]. V posledních

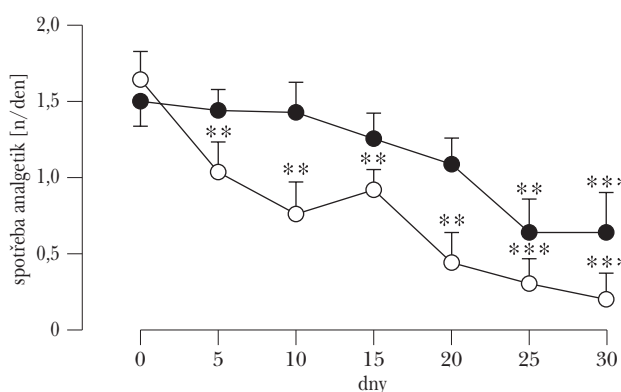
Graf 1

Vliv analgetického účinku nazálního kalcitoninu 200 IU/den u akutních osteoporotických zlomenin obratlů ve srovnání s placebem. Hodnoceno dle VAS (0 = bez bolesti, 10 = silná bolest). Pokles bolesti pod 7 vedl k výraznému zlepšení lokomočních funkcí. Podle [9].



Graf 2

Vliv nazálního lososího kalcitoninu 200 IU/den (○) a placeba (●) na spotřebu analgetik u nemocných s akutními osteoporotickými zlomeninami obratlových těl. ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Podle [3].



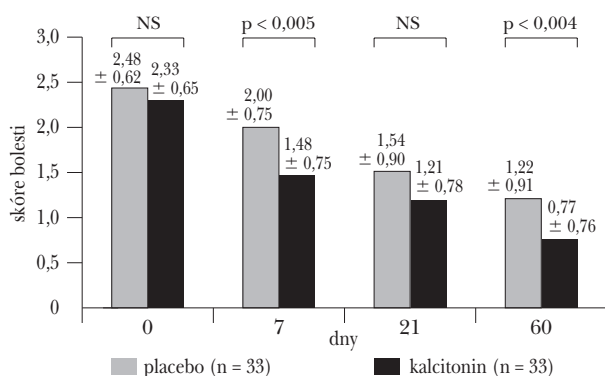
letech je CT jako analgetikum málo používán vzhledem k narůstajícím jiným možnostem paliativní léčby nádorové kostní bolesti.

Léčba CT u Pagetovy choroby

CT byl s úspěchem používán u Pagetovy choroby od 70. let minulého století. Klinické zkušenosti s tímto preparátem shrnul Singer ve své práci v r. 1991 [16]. Efekt na kostní bolesti je významný již po 2 až 6 týdnech léčby a může přetrvávat i po vysazení léku a relapsu laboratorních známek aktivity onemocnění [14]. Analgetický účinek lze vysvětlit nejenom centrálním působením CT a antirezorpčním účinkem, ale nejspíše i snížením vaskularizace postižené kosti a snížením kožní teploty po léčbě CT. Názor na léčebnou dávku a dobu podávání není jednotný. Za účinnou dávku se považuje 50–100 IU CT denně nebo 3x týdně podkožně po dobu 6 až 18 měsíců dle laboratorní aktivity choroby [14,17]. Použití CT nyní ustupuje do pozadí vzhledem k jeho slabšímu antirezorpčnímu působení a kratší době účinku oproti bisfosfonátům 2. a 3. generace. Britské doporučené postupy pro léčbu Pagetovy choroby uvádí CT jako lék druhé volby při intoleranci bisfosfonátů [17].

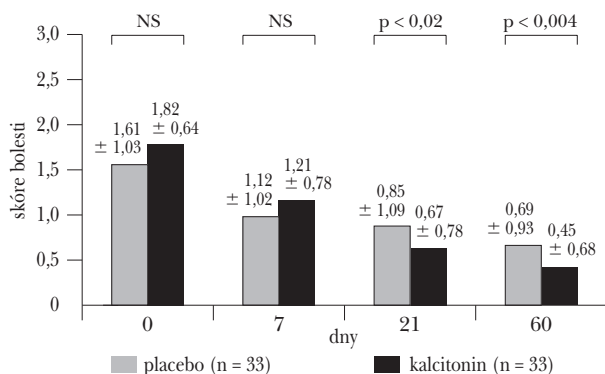
Graf 3

Vliv nazálního CT na pohybovou bolest u RSD. Prokazatelný efekt 1. a 8. týden sledování v porovnání s placebovou skupinou. Ve 3. týdnu nebyl rozdíl v ovlivnění bolesti mezi oběma skupinami. Podle [21].



Graf 4

Vliv nazálního CT na klidovou bolest u RSD. Prokazatelný efekt až 3. a 8. týden léčby v porovnání s placebovou skupinou. Podle [21].



Algodystrofický syndrom (reflex sympathetic dystrophy-RSD)

CT je jedna z možností v komplexní léčbě bolesti u tohoto obtížně ovlivnitelného syndromu. Kromě přímého vlivu CT na centrální nervový systém se u RSD příznivě uplatňují nejspíše i další účinky CT, např. inhibice syntézy prostaglandinů, vaskulární efekt [18,19]. Výsledky řady randomizovaných studií s malými soubory nemocných nejsou jednotné ve výsledcích účinku CT u akutních stádií tohoto onemocnění [18,20]. Sahin et al. neprokázali benefit léčby 200 IU nazálního CT denně oproti placebové skupině, která užívala paracetamol [18]. Všichni nemocní absolvovali fyzikální léčbu. Autoři považují běžnou analgetickou léčbu a kvalitní fyzikální léčbu za dostatečnou.

V randomizované dvojité slepé studii se 66 nemocnými v I.–II. stadiu potraumatické RSD [21] byl podáván CT v dávce 100 IU 3x denně nazálně po dobu 3 týdnů nebo placebo v nazální formě. Všichni nemocní absolvovali denně fyzioterapii a celkově byli sledováni 8 týdnů. Bolest při pohybu významně klesla po týdnu léčby oproti placebové skupině (p < 0,005), následně však došlo k přechodnému oslabení účinku (graf 3). Klidová bolest znatelně poklesla oproti placebové skupině (p < 0,02) až 3. týden léčby (graf 4). Na obou grafech je patrný přetrvávající analgetický efekt i po vysazení CT.

Perez et al. v metaanalýze randomizovaných klinických studií [20] potvrzuje kvalitativně malý, ale signifikantní efekt CT v léčbě bolesti u nemocných s RSD. CT byl podáván parenterálně nebo nazálně v dávce 200–400 IU denně po dobu několika týdnů. Analgetický účinek obvykle nastupoval do týdne od začátku aplikace léku a přetrvával po dobu léčby.

Efekt CT byl zkoumán i v prevenci recidivy RSD u nemocných před ortopedickými operačními výkony [22]. Autoři uvádí nebezpečí pooperačního relapsu RSD až u 50 % nemocných. Kissling et al [22] v prospektivní nerandomizované studii podával 18 nemocným po traumatu, léčených operačně i konzervativně, 100 IU nazálního nebo podkožního CT. Celková doba léčby byla 27 dní. Recidiva RSD se objevila u 5,6 % nemocných. Retrospektivní analýza 74 nemocných bez léčby CT prokázala recidivu RSD u 28 % nemocných.

Marx et al. [23] podával profylakticky 14 dní 100 IU CT 10 nemocným, kteří byli reoperováni v místě již prodělané pooperační RSD. Žádný z nemocných neprodělal relaps onemocnění. Autoři zdůrazňují nízkou pravděpodobnost relapsu pooperační RSD při kvalitním operačním výkonu a komplexní pooperační péči. Prospěch CT lze očekávat v těch případech, u kterých byl prokázán efekt v léčbě RSD již v minulosti.

Závěr

CT statisticky významně snižuje bolesti u nemocných s akutními osteoporotickými zlomeninami obratlových těl v porovnání s placebem. Výrazný analgetický efekt nastupuje do 7 dnů po aplikaci a předchází vlivu na kostní remodelaci. Zlepšení hybnosti nemocných prokazatelné od 2. týdne léčby omezuje další kostní ztráty způsobené inaktivitou a zlepšuje celkovou kvalitu života. Snížení spotřeby analgetik a nesteroidních antirevmatik až o 50 % snižuje

vedlejší účinky léčby, omezuje pády a hraje tak významnou roli u polymorbidních nemocných.

I přes prokázaný analgetický účinek 100–200 IU CT zůstává nezodpovězena optimální analgetická dávka. Nejsou k dispozici data porovnávající CT s ostatními analgetiky či antiresorpčními léky. Stejně tak nejsou zkušenosti s analgetickým účinkem CT při dlouhodobém podávání. Bohužel, ani největší randomizovaná studie s CT (PROOF) neposkytla údaje o ovlivnění bolesti.

Účinek CT lze očekávat u akutních stadií RSD v rámci komplexní léčby a v prevenci relapsu RSD. Doba léčby není vyřešena.

U Pagetovy choroby je CT lékem 2. volby při intoleranci nebo kontraindikaci bisfosfonátů. Vliv CT na chronické bolesti páteře u osteoporózy je sporný a léčba při nepřítomnosti osteoporotických zlomenin obratlů není opodstatněná. Jednoznačným důvodem pro dlouhodobé podávání CT je dnes manifestní postmenopauzální osteoporóza, kdy snížení rizika zlomenin je prováděno i analgetickým efektem.

Literatura

1. Braga PC. Calcitonin and its antinociceptive activity: Animal and human investigations 1975–1992. *Agents Actions* 1994;41:121–131.
2. Blahoš J. Calcitonin. In: Blahoš J. Osteoporóza. Galén 1995;53–62.
3. Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Use of Calcitonin in the Treatment of Bone Pain Associated with Osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991;49, Suppl 2:S9–S13.
4. Gennari C. Analgesic Effect of Calcitonin in Osteoporosis. *Bone* 2002;5, Suppl 5:67S–70S.
5. Podichetty VK, Segal AM, Liber M, Mazanec DJ. Effectiveness of Salmon Calcitonin Nasal Spray in the Treatment of Lumbar Canal Stenosis: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Parallel Group Trial. *Spine* 2004;21:2343–2349.
6. Silverman SL, Azria M. The Analgesic Role of Calcitonin Following Osteoporotic Fracture. *Osteoporos Int* 2002;13:858–867.
7. Ofluoglu D, Akyuz G, Unay O, Kahan O. The effect of calcitonin on β -endorphin levels in postmenopausal osteoporotic patients with back pain. *Clinical Rheumatology* 2007;26:44–49.
8. Azria M. Possible Mechanism of the Analgesic Action of Calcitonin. *Bone* 2002;5:80S–83S.
9. Lyritis GP, Trovas G. Analgesic Effects of Calcitonin. *Bone* 2002;5:71S–74S.
10. Knopp JA, Diner BM, Blitz M et al. Calcitonin for treating acute pain of osteoporotic vertebral compression fractures: a systematic review of randomized, controlled trials. *Osteoporos Int* 2005;16:1281–1290.
11. Yoshimura M. Analgesic mechanism of calcitonin. *J. Bone Miner Metab* 2000;18:230–233.
12. Blau LA, Hoehns JD. Analgesic Efficacy of Calcitonin for Vertebral Fracture Pain. *The Annals of Pharmacotherapy* 2003;4:564–570.
13. Papadokostakis G, Damlakis J, Mantzouranis E. et al. The effectiveness of calcitonin on chronic back pain and daily activities in postmenopausal women with osteoporosis. *Eur Spine J* 2006;3:356–362.
14. Mehta NM, Malootian A, Gilligan JP. Calcitonin for Osteoporosis and Bone Pain. *Current Pharmaceutical Design*, 2003;9:2659–2676.
15. Tsavaris N, Kopterides P, Kosmas Ch et al. Analgesic activity of high-dose intravenous calcitonin in cancer patients with bone metastases. *Oncology Reports* 2006; 16:871–875.
16. Singer FR. Clinical Efficacy of Salmon Calcitonin in Paget's Disease of Bone. *Calcif Tissue Int* 1991;49 (Suppl 2):S7–8.
17. Selby PL, Davie MWJ, Ralston SH, Stone MD. Guidelines on the Management of Paget's Disease of Bone. *Bone* 2002;3:366–373.
18. Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N, Kuran B. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy. *Clin Rheumatol* 2006;25:143–148.
19. Appelboom T. Calcitonin in Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome and Other Painful Conditions. *Bone* 2002;5:84S–86S.
20. Perez RSGM, Kwakkel G, Zuurmond WWA, De Lange JJ. Treatment of Reflex Sympathetic Dystrophy (CRPS Type 1): A Research Synthesis of 21 Randomized Clinical Trials. *Journal of Pain and Symptom Management* 2001;6:511–526.
21. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992;48:171–175.
22. Reuben SS. Preventing the Development of Complex Regional Pain Syndrome after Surgery. *Anesthesiology* 2004;101:1215–24.
23. Marx C, Wiedersheim P, Michel BA, Stucki G. Preventing Recurrence of Reflex Sympathetic Dystrophy in Patients Requiring an Operative Intervention at the Site of Dystrophy after Surgery. *Clin Rheumatol* 2001;20:114–118.

34th European Symposium on Calcified Tissues – ECTS 5.–9. května, Kodaň, Dánsko

Již samo vlídné počasí v krásné přímořské metropoli předznamenávalo pěkný zážitek. Kongresové centrum bylo pohodlně dosažitelné městskou podzemní drahou, dobře zařízené a přehledně značené a celková organizace sjezdu byla výborná. Souběžná výstava firem byla přiměřená významu kongresu.

Samotný program sjezdu pravidelně pořadatelé rozčlenili do přehledných celků. Denně mezi 8.–9. hodinou byla zařazena přednáška charakteru „State of art“, která spolehlivě zajistila včasný ranní začátek. Následovala ústní sdělení a prohlídka posterů pro daný den, kolem poledne se konaly workshopy a po polední přestávce proběhly sekce Setkání s profesory, o něž byl opravdu enormní zájem. Mezi 14.–15. hodinou se účastníci obvykle sešli opět k přehledné přednášce, následované dalším blokem ústních sdělení a od 18.00 do 19.30 probíhala satelitní sympozia firem.

První den sjezdu, v sobotu, se konal souběžný ECTS Training Course, zakončený večer vstupní ceremonií. Uvedl ji Michal Holick ze Spojených států se svou po všech stránkách atraktivní a nevšedně pojatou přednáškou o pandemii

deficitu vitamínu D. Po krátké kulturní vložce (pantomima) proběhl malý raut.

Tématy hlavních sdělení typu „State of art“ byla:

- Růst kosti a modelace (R. Eastel, F. Rauch a E. Orwoll);
- Osteocyty (L. Bonewald, J. Reeve);
- Metabolické kostní choroby (G. Russel, J. E. Jensen, J. Bollerslev, S. Ralston);
- Komunikace buněk (N. Jorgensen, A. Teti, K. Willecke, R. Civitelli);
- Léčba osteoporózy (S. Cummings, M. McClung, D. Black).

Všechny přehledné přednášky byly pečlivě zpracovány a doplněny nejnovějšími pohledy a znalostmi. V rámci ukončení sympozia udělilo vedení ECTS ceny pro mladé vědecké pracovníky.

Bohatá účast zahraničních i českých lékařů dokládala význam kostních onemocnění v medicíně dneška a výrazně rostoucí zájem odborné veřejnosti o tuto problematiku.

prim. MUDr. Marie Sedláčková
Revmatologické a rehabilitační oddělení FTN