

A calcitonin fájdalomcsillapító hatása – 2002

A calcitonin fájdalomcsillapító hatásáról, annak experimentális és klinikai vonatkozásairól, mechanizmusáról évtizedek óta jelennek meg közlemények. 2002-ben több tanulmányban foglalták össze az eddig megjelent adatokat és új vizsgálatokról is beszámoltak. Az alábbiakban ezen tanulmányok fontosabb megállapításait foglaltuk össze.

A CALCITONIN SZEREPE AZ OSTEOPOROTICUS CSONTTÖRÉS OKOZTA FÁJDALOMCSILLAPÍTÁSÁBAN

L. Silverman és M. Azria.

Osteoporosis Int. 2002. 13. 858-867.

Az osteoporosis a csontváz rendszerbetegsége, melynek jellemzője a csonttömeg fogyatkozása, a csontszövet minőségének romlása és csontok mechanikai szilárdságának csökkenése – mindez a csonttörések fokozott kockázatával jár együtt. Különösen a postmenopauzás nők körében gyakori. Az ötvenévesnél idősebb nők korcsoportjában 40-50% az osteoporoticus élettartamra vetített kockázata – a férfiak kockázata ennek kb. kétharmada.

Bár az osteoporoticus csonttörések zöme a felkaron, a csípőcsontokon, a csigolyákon, és a csuklótájékon következik be, a csontváz bármely régiójában előfordulhatnak. Ezek a törések gyakran rokkantsághoz vezetnek, és az esetek kb. harmadában jelentős fájdalommal járnak. A csigolyatest összeroppanása okozta fájdalom szinte mindig heveny, jóllehet idült fájdalom is jelentkezhet – minden bizonnyal a csigolya és támasztó képletek (izmok és szalagok) szerkezetének kóros átalakulása miatt.

A korábban csigolyatörést még nem szenvedett betegek 10-20%-a észlel fokozódó hátfájalmat, illetve gerincpanaszaira visszavezethető rokkantságot. Egy vagy több korábban bekövetkezett csigolyatörés esetén ez a részarány 40% fölé emelkedett. Ily módon, a csigolyatörés hatására romolhat az életminőség, mégpedig minden újabb törés bekövetkezésekor egyre nagyobb mértékben.

Ha a csigolyatest összeroppanása nem vezetett ideggyökök vagy a gerincvelő összenyomódásához, a friss csigolyatörés okozta heveny fájdalom egy héten belül (a törés gyógyulásának elkezdődésével párhuzamosan) csökken. Három hónapon belül rendszerint teljesen megszűnnek a panaszok, azonban egyes betegeken állandósul a fájdalom.

A friss osteoporoticus csonttörés okozta fájdalom enyhítése érdekében többnyire néhány napos ágynyugalmat, fizioterápiát, fűzöt vagy más gerinctámasztékot, illetve fájdalomcsillapító szereket alkalmaznak. A lokális (hő- vagy ultrahang) kezelés is hatásosnak bizonyulhat. A fizioterápia során a beteg mielőbbi mobilizálására kell törekedni, ezáltal ugyanis elkerülhető a csonttömeg fizikai téltenség okozta további fogyása. A gerinc feszítőizmainak megerősítése úgyszintén megfelelő módszer.

Bár a friss osteoporoticus törések okozta fájdalom csillapítására gyakran adnak analgeticumokat, ezek a szerek súlyos mellékhatásokat idézhetnek elő. Ez különösen időskorúak kezelésekor okoz gondot, mert ezek a betegek naponta rendszerint sokféle gyógyszert szednek. Az analgeticumok alkalmazása ellenére akár egy hétig is makacsul kitarthat a fájdalom, és a betegek általában csak 4-6 hét vagy hosszabb idő elteltével válnak ismét képessé szokványos teendőik ellátására.

A csontreszorpciót gátló hatása miatt osteoporosis kezelésére használatos lazac calcitonin (LCT) a csonttörést elszenvedett betegek fájdalmainak enyhítésére is alkalmas. A csigolyatörést korábban már elszenvedett postmenopauzás nőknek 200 NE/nap dózisban, intranasalis adagolt LCT a placebo-kezeléshez képest szignifikáns mértékben (36%-kal, $p=0,03$) csökkentette az újabb csigolyatörés kockázatát. Nagyobb (400 NE) napi adagok alkalmazása esetén a 200 NE/nap dózissal végzett kezeléssel elérhetőhöz hasonló mértékű volt a csontsűrűség, illetve a csontanyagcsere-markerek előnyös változása, a csonttörés kockázata. A PROOF vizsgálat eredményei is azt tükrözik, hogy az LCT biztonságos készítmény, egyedüli mellékhatása a hosszan tartó alkalmazás esetén sürűbben kialakuló rhinitis. A parenterális calcitonin kezelés alkalmazhatóságát korlátozzák az injekciózással járó kellemetlenségek, a betegek 20%-ában mellékhatásként (hányással vagy anélkül) jelentkező émelygés, valamint az arc és a kéz kipirulása, továbbá az injekció beadásának helyén kialakuló lokális reakciók.

Egyelőre nem ismert, hogy a LCT milyen mechanizmussal csökkenti az újabb csigolyatörések kockázatát. Az egyik vizsgálat megállapítása szerint kórosan felgyorsult ütemű csontanyagcsere esetén hatékonyabb az LCT. Az újabb csigolyatörés kockázatának statisztikailag szignifikáns csökkenése ellenére az LCT csupán kismértékben növeli a lumbális csigolyák csontsűrűségét illetve csökkenti a csontanyagcsere ütemét. Ez amellet szól, hogy nem a csonttömeg növelésével, hanem más módon (például a csontminőség javításával) csökkenti a csigolyatörés kockázatát. Preklinikai és klinikai vizsgálatokkal egybehangzóan bizonyították a LCT fájdalomcsillapító hatását.

Preklinikai vizsgálatok

A calcitonin fájdalomcsillapító hatásának értékelése állatkísérletekkel. Állatkísérletes modelleken meggyőzően bizonyították, hogy az LCT agykamrába befecskendezve csillapítja a heveny fájdalmat, vagyis hatását feltehetően

centrális mechanizmussal fejti ki. Nyulakon mutatták, ki, hogy az LCT enyhíti a fogbél elektromos ingerlésével keltett fájdalmat. A fájdalomcsillapító hatás viszonylag rövid idő (kb. 20 perc) alatt jelentkezett, a 90. percben tetőzött és a kétórás kísérlet ideje alatt mindvégig ezen a szinten maradt. Az i. c. v. adott LCT rágszálakon is hatásosnak bizonyult. E kísérletek eredményei alapján úgy tűnt, hogy az LCT hatása dózisfüggő, azonban ezt más vizsgálatok nem erősítették meg.

Az összegyűjtött adatok zöme amellett szól, hogy a calcitonin közvetlenül a központi idegrendszerben és az opiátokétól eltérő mechanizmussal csillapítja a heveny fájdalmat. Egyes adatok szerint azonban a calcitonin kölcsönhatásba lép opiát-receptorokkal. Nyúlön végzett kísérletek során a szérumban endorfin szintjének emelkedését észlelték a fájdalomcsillapító hatás kialakulásával párhuzamosan. Mindezek alapján nem zárható ki, hogy a calcitonin sajátos, közvetett mechanizmussal fejtené ki hatását.

A calcitonin centrális hatásmechanizmusának további bizonyítékeként calcitonin-kötőhelyeket azonosítottak rágszálók központi idegrendszerében. Ezek a kötőhelyek a hypothalamusban fordultak elő a legsűrűbben, azonban más agyi régiókban is kimutathatók. Emberben nem tanulmányozták a központi idegrendszeri kötőhelyek létezését. Különböző gyógyszerbeviteli módokkal adagolt lazac calcitoninnal kezelt betegek liquor cerebrospinalisában immunreaktív exogén LCT-t mutattak ki. Ez amellett szól, hogy az LCT emberben valószínűleg átjut a vér-agy gáton.

Úgy tűnik, hogy a calcitonin fájdalomcsillapító hatásának a serotoninerger pályák épsége is előfeltétele. Az LCT centrális hatását rágszálók és emlősök nociceptív érző-neuronjainak közvetlen vizsgálatával is bizonyították. A macska agytörzsének meghatározott régióiba mikroinjekcióval beadott LCT gyengítette a gerincvelő hátsó szarvában található neuronoknak a bőr égetésére vagy a C-típusú afferens rostok elektromos ingerlésére adott extracelluláris reakcióit. Patkányokban kimutatták, hogy LCT i. c. v. adása után csökkent az arthritises végtag manipulálásával ingerelhető thalamicus neuronok extracelluláris aktivitása. Az egyik feltételezés szerint a calcitonin a neuronok belsejébe irányuló kalcium áramlás csökkentésére gátolja a nociceptív ingerületek átvitelét.

Az idegsejteken érvényesülő közvetlen hatáson kívül a calcitonin a gyulladást is mérsékelheti és ezáltal közvetett módon is csillapíthatja a fájdalmat. Elsőként patkányon bizonyították, hogy a calcitonin csökkenti az állatok végtagján előidézett vizenyőképződést. Később azt is kimutatták, hogy a calcitonin gátolja a prostaglandin- és a thromboxan-szintézist, továbbá mérsékli a histamin hatására fellépő capillaris-szivárgást.

Klinikai adatok

Az LCT hatása a heveny fájdalomra. Az LCT postmenopauzás osteoporosisban szenvedő betegeken leírt fajda-

lomcsillapító hatásának létezésére 4 kettősvak, placebo-kontrollos (köztük 2, az intranasalis kezelés hatásait értékelő) vizsgálat szolgáltatva a legmeggyőzőbb bizonyítékot. A 4 vizsgálatban összesen 227 beteg adatát dolgozták fel. A vizsgálatok eredményei azt tükrözik, hogy a csigolyatörés okozta heveny fájdalomtól gyötört betegekre fájdalomcsillapítóként hat az LCT. A calcitonin hatása hamar, már 1 hetes kezelés után jelentkezik és legalább 4 hétig tart (a leghosszabb klinikai vizsgálat során ennyi ideig alkalmazták az LCT-t). A fájdalomcsillapító hatás elősegíti a betegek korai mobilizálását.

Az LCT hatása az idült fájdalomra. A calcitonin idült, osteoporotikus csonttörés okozta fájdalomra kifejtett hatását 6 tanulmányban, összesen több mint 260 betegen elemezték. Bár a beteganyag összetétele és a vizsgálatok felépítése eltért egymástól, egyértelműen megállapítható, hogy az LCT fájdalomcsillapító hatása hosszú távon (6-12 hónapos kezelés során) sem gyengül.

Az intranasalisan, illetve subcután adott LCT egyenértékűsége. A calcitonin fájdalomcsillapító hatásáról nagy számban gyűjtöttek klinikai bizonyítékokat, a gyógyszerbevitel módjának esetleges hatását azonban csupán kevés vizsgálat tanulmányozta. Ezek azonban egyértelműen bizonyították, hogy az LCT intranasalisan vagy s. c. injekcióban adva egyaránt hatékonyan csillapítja a heveny vagy az idült fájdalmakat. Mindazonáltal, az intranasalis alkalmazás kevesebb mellékhatással fenyeget, illetve kényelmesebb a és ezért megfelelőbb betegek számára.

A calcitonin hatásmechanizmusa emberben. Úgy tűnik, hogy az LCT osteoporosisban érvényesülő fájdalomcsillapító hatása nem a csontreszorpció gátlására vezethető vissza. Először is, az LCT fájdalomcsillapító hatása számos különböző kórképben érvényesül és ezeknek csak egy részében jöhet szóba a csontreszorpció gátlása a lehetséges mechanizmusként. Ez a helyzet pl. Paget-kórban, rheumatoid arthritisben, vagy daganatáttek esetén, azonban a reflexes sympathicus dystrophia, fantomfájdalom és a migrain esetében aligha. Másodszor, az LCT-kezelés elkezdése után napokon belül számottevően enyhül a fájdalom, jöllehet a csontreszorpcióra kifejtett hatás kifejlődéséhez (a biokémiai markerek szintjeinek változása alapján) 8 hét szükséges.

A preklinikai vizsgálatok eredményei alapján feltételezett centrális fájdalomcsillapító hatás létezését támasztja alá az a humán vizsgálat, melynek során LCT intrathecalis befecskendezésével hosszan tartó analgesiát értek el. Mindazonáltal, az LCT fájdalomcsillapító hatásának mechanizmusát nem tárták fel teljes bizonyossággal. A β -endorphin szint LCT adását követő emelkedéséről beszámoló, illetve ezt cáfoló közlemények egyaránt napvilágot láttak. Sem a preklinikai vizsgálatok eredményei alapján meglehetősen bizonyossággal feltételezett közvetlen, receptor-mediált hatás, sem a közvetett, endorfin-mediált hatás lehetősége nem zárható ki.

A hatásmechanizmustól függetlenül, a vizsgálatok eredményei azt tükrözik, hogy az LCT fájdalomcsillapító ha-

tás hosszú távon (akár 12 hónapon keresztül) is érvényesül. Ez amellel szól, hogy a csonttörés okozta heveny fájdalmak csillapításán kívül az idült fájdalmak enyhítése is beválhat.

Közvetlen összehasonlító vizsgálatok híján nehéz összevetni az LCT fájdalomcsillapító hatásának erősségét más analgeticumokéval. Mindazonáltal, az említett vizsgálatok nagy részében az LCT-kezelés elkezdése után jelentősen, statisztikailag szignifikáns mértékben csökkent a betegek fájdalomcsillapító fogyasztása. Ily módon, az LCT-t más fájdalomcsillapító terápia kiegészítéseként alkalmazva valószínűleg csökkenthető az analgeticumok dózisszükséglete.

Megválaszolatlan kérdések

Noha a calcitonin fájdalomcsillapító hatását immár több mint 12 esztendeje tanulmányozzák, humán alkalmazásával kapcsolatban számos kérdés maradt megválaszolatlanul. A preklinikai értékelés során elvégzett állatkísérletek eredményei minden kétséget kizáróan alátámasztják az LCT heveny fájdalmat csillapító hatását; az idült fájdalomra esetleg kifejtett hatás bizonyításához azonban nem elegendők. Emberben az osteoporoticus csonttörések, a csontanyagcsere-betegségek és az extraskeletális kórképek okozta heveny és idült fájdalmakat egyaránt enyhíti. Mindazonáltal nem ismert, hogy a 200 NE dózis fájdalomcsillapító hatásának erőssége miként viszonyul más, ismert analgeticumokéhoz. Az sem tisztázott, hogy érvényesül-e dózis-hatás összefüggés, vagyis mindezek alapján nem ismert, hogy fájdalomcsillapítóként mekkora dózisban kell adni a parenterális vagy intranasalis calcitonin készítményeket.

Az állatkísérletes modellekkel összevetve, emberben kevésbé feltárt a calcitonin hatásmechanizmusa. Fontos lenne kideríteni például, hogy vajon többféle nociceptív (nyomás, ischaemia, hő, stb.) ingerrel szemben is érvényesül-e a calcitonin fájdalomcsillapító hatása? A fájdalomérzetet vagy annak kellemetlen, szubjektív (affektív-motivációs) komponensét befolyásolja-e a calcitonin? Vizsgálatokkal szükséges bizonyítani, hogy a calcitonin valóban átjut-e a vér-agy gáton, illetve kötődik-e központi idegrendszeri receptorokhoz. A fájdalomcsillapító hatás kinetikáját is alaposabban meg kell ismernünk. Mennyi idő telik el az analgetikus hatás jelentkezéséig? Az előzetes adatok alapján ez a hatás hosszú távú kezelés során sem csökken, ám ez még bizonyításra szorul.

Következtetések

A calcitonin egyidejűleg csökkenti a csigolyatörés kockázatát, illetve a csigolya-osteoporosis okozta fájdalmat és panaszokat, ezért helyénvalónak bizonyulhat osteoporoticus csonttörést elszenvedett betegek kezelésére alkalmazni. Fájdalomcsillapító hatása révén csökkentheti az analgeticumok dózisszükségletét – ezáltal elősegítheti a gyógyszer-polypragmasia és -mellékhatások visszaszorí-

tását. Az LCT a fájdalom enyhítésével megkönnyítheti a csigolyatörést elszenvedett betegek korai mobilizálását, ami kedvezően befolyásolhatja életminőségüket és csökkentheti az egészségügyi kiadásokat. Mindezek alapján az LCT – a csontreszorpciót gátlásának hagyományos alkalmazási területén kívül – mind a fracturát elszenvedett osteoporoticus betegek rehabilitációjában, mind fájdalmaik csillapításában szerepet kaphat.

Összefoglalás

Az osteoporosis a csontváz rendszerbetegsége; jellemzője a csont mechanikai szilárdságának csökkenése és ennélfogva a csonttörések kockázatának fokozódása. Az osteoporoticus csonttörések gyakran fájdalmasak, rokantsághoz vezetnek, illetve rontják a beteg életminőségét. A lazac calcitonin (LCT) természetes eredetű hormon, mely a csonttörés kockázatának mérséklése és a fájdalom csillapítása révén bizonyulhat hasznosnak az osteoporosis terápiájában. Az LCT gátolja csontreszorpciót – csigolyatörést már elszenvedett postmenopauzás nők esetében bizonyítottan (36%-kal) csökkenti az újabb csigolyatörés kockázatát, ugyanakkor hosszú távon is a placebo-kezeléshez hasonlóan biztonságos gyógymód. Klinikai adatok szerint a subcután vagy intranasalis adott LCT csillapítja az osteoporoticus csonttörés okozta heveny fájdalmat; ez a hatása legfeljebb 1 heti kezelés után érvényesül. Az analgetikus hatásnak köszönhetően a csigolyatörést elszenvedett, LCT-vel kezelt betegek a placebo-készítménnyel kezeltéknél hamarabb mobilizálhatók. Preklinikai és klinikai vizsgálatok egybehangzó eredményei alapján az LCT a központi idegrendszerben fejti ki fájdalomcsillapító hatását, ám ennek mechanizmusa egyelőre nem teljesen ismert. A közvetlen, receptorok aktiválásán alapuló, illetve a közvetett, endorfin-közvetítésével megvalósuló hatás egyaránt szóba jöhet.

A CALCITONIN FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ HATÁSA OSTEOPOROSISBAN

C. Gennari. Bone 2002. 30. 67-70.

Az osteoporosis minden klinikai megnyilvánulása a csonttörés közvetlen vagy közvetett folyamánya. Ennek megfelelően a csontanyagcsere betegségek ezen válfájában szenvedő betegek legfőbb panaszja a csontfájdalom. Egyre több bizonyíték támasztja alá, hogy a calcitonin (CT) számottevően enyhíti az osteoporoticus csontfájdalmat. Fájdalomcsillapító hatása rövid időn belül és tartósan érvényesül és minden bizonnyal független a csontszövetre kifejtett aktivitásától. Az analgetikus hatás valószínűleg a CT közvetlen központi idegrendszeri (legfő-

képpen a nocicepcióra kifejtett) aktivitásának köszönhető.

Számos, a kalcium-anyagcsere fenntartásában közvetlenül részt nem vevő szervben és szövetben (pl. agyban, liqourban, hypophysiben) mutattak ki immunreaktív calcitonint. A CT-peptid és analógjai, illetve a CT-receptorok mind megtalálhatók a központi idegrendszer étvágyat, tejelválasztást, fájdalom-érzékelést szabályozó régiókban, sőt a hypothalamusban is – mindez a CT neuro-modulátor funkciója mellett szól.

A calcitonin fájdalomcsillapító hatása

Állatkísérletekben a CT centrális fájdalomcsillapító hatását bizonyították. Emberben hatékonyan enyhíti a Paget-kórban és osteoporosisban jelentkező, illetve daganatos csonttátek okozta fájdalmat. Úgy tűnik, hogy a CT csontbetegségekkel járó csontfájdalmat csillapító hatása független az osteoclastos csontreszorpciót gátló aktivitásától, ugyanis nem jár együtt a csontanyagcsere biokémiai markereinek változásával. Néhány rövid távú vizsgálat más természetű, extraskeletális folyamatokban is észlelt fájdalomcsillapító hatást. Migraines betegekben a parenterálisan adott lazac calcitonin a placebo-kezelésnél szignifikánsan hatékonyabban csökkentette a fejfájásos epizódok gyakoriságát. Hasonlóképpen, a végtag-amputáció után, a korai postoperatív időszakban jelentkező fantomfájdalmak intenzitását is csökkentette, sőt a lumbális gerincszakornak enyhe fokú stenosisában is hatékonynak bizonyult. A felsorolt megfigyelések közös sajátossága, hogy a fájdalomcsillapító hatást nem kísérték a csontátépülés metabolikus rendellenességei, ezért az feltehetően független a CT csontanyagcsere-re kifejtett hatásától. A CT a daganatos csonttátek okozta fájdalmat is csillapítja; ebben a metastasisok területén zajló csontreszorpció csökkenése (a csonterosio mérséklődése) is szerepet játszhat.

A fájdalomcsillapító hatás lehetséges mechanizmusa

A CT fájdalomcsillapító hatásának mechanizmusáról csupán feltevések állnak rendelkezésre. Számos hipotézist tettek közzé; többek között a prostaglandin- és thromboxan-szintézis gátlását, a kalcium-ionáram befolyásolását, a cholinerg vagy serotoninerg rendszerek közreműködését, a β -endorphin-elválasztás fokozódását, illetve közvetlen, központi idegrendszeri receptorokon érvényesülő hatást tételeztek fel. Emberben a CT és a morphin fájdalomcsillapító hatása közötti hasonlóság valamint a plazma β -endorphin szint CT-okozta emelkedése alapján feltételezhető az endogén opiát-rendszer közvetítő szerepe. Mindazonáltal, továbbra is kevés a bizonyíték amellett, hogy valóban az endogén opiát-rendszer közvetíti-e a CT fájdalomcsillapító hatását. Megfigyelték továbbá, hogy az epidurálisan vagy subarachnoideálisan beadott CT emberben fájdalomcsillapító hatású.

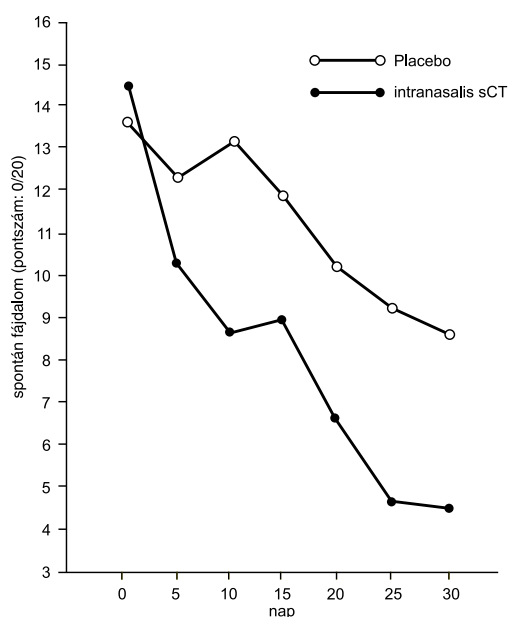
Az agykamrába adott lazac calcitonin hatására nyúl-

ban emelkedik a fájdalomküszöb. Ez a hatás az opiát-receptoroktól függetlenül érvényesül. A CT fájdalomcsillapító hatásának legvalószínűbb mechanizmusa az, hogy közvetlenül hat specifikus, központi idegrendszeri receptorokra. Ez azonban csak abban az esetben lehetséges, ha – parenterálisan adva – átjut a vér-agy gáton. Továbbra sem tisztázott azonban, hogy a peptidhormon természetű CT miként lehet képes erre. A CT állatkísérletben, helyileg, injekcióban adva emeli a fájdalomküszöböt – vagyis lehetséges, hogy perifériás fájdalomcsillapító hatást is kifejt.

A calcitonin osteoporosisban érvényesülő fájdalomcsillapító hatása

A CT fájdalomcsillapító hatását tanulmányozó klinikai vizsgálatok zömét a közelmúltban csigolyatörést elszenvedett osteoporoticus betegekben végezték. A csigolyatörés okozta fájdalom rendszerint spontán enyhül, illetve hatékonyan csillapítható minor analgeticumok adásával és a beteg fektetésével. Ennek ellenére számos vizsgálatban észlelték a fájdalom egyértelmű enyhülését a csigolyatörés bekövetkezését követő 2 héten belül elkezdett CT-kezelés hatására. Csökkent a fájdalomcsillapítók dózisszükséglete, könnyebbé vált a betegek számára az ülés, és a járás. Az osteoporosis kezelésére szokványosan használtos dózisok parenterálisan vagy intranasálisan alkalmazva fájdalomcsillapító hatást is kifejtenek.

Az egyik vizsgálat a lazac CT spontán, illetve provokált fájdalmat csillapító hatását értékelte. A lazac CT-nal kezelt csoportban már 5 napos kezelés után szignifikánsan ($p < 0,001$) enyhült a spontán fájdalom és ez a javulás a kezelés ideje alatt mindvégig tartós maradt (1. ábra).



1. ábra. Az intranasálisan adott lazac CT és a placebo-készítmény hatása friss osteoporoticus csigolyatörést elszenvedett betegek spontán csontfájdalmának intenzitására

Több nagyszámú betegen végzett vizsgálat megerősítette, hogy calcitonin erőteljesen csillapítja az osteoporosisban jelentkező heveny csontfájdalmat. Valószínű továbbá, hogy az intranasalisan adagolt hormon hatékonysága azonos a parenterálisan adottéval. Bár a CT fájdalomcsillapító hatásának pontos biokémiai mechanizmusa további feltárássra szorul, egyes adatok szerint a csontszövetre kifejtett metabolikus hatástól független, közvetlenül a központi idegrendszerben érvényesülő hatásról lehet szó.

Összefoglalás

Az osteoporosisban szenvedő betegek leggyakoribb panasza a csontfájdalom. Egyre több adat támasztja alá, hogy a calcitonin számottevően enyhíti az osteoporoticus csontfájdalmat, sőt ez a hatása már a kezelés második hetében jelentkezhet. Bár alkalmazását kezdetben nehezítették mellékhatásai és a parenterális gyógyszerbevitel szükségessége, az intranasalisan adható calcitonin-orrpermet kifejlesztése mindezt kiküszöbölte. A calcitonin fájdalomcsillapító hatásának mechanizmusát még nem tárták fel. A calcitonin és a morphin-szerű vegyületek hatásainak emberben megfigyelt hasonlatossága, valamint a vérplazma β -endorphin szintjének calcitonin hatására bekövetkező emelkedése az endogén opiát rendszer szerepe mellett szól. Állatkísérletekben azonban kimutatták, hogy a calcitonin az agy különböző régióihoz is kötődik. Úgy-szintén állatkísérletes eredmények szólnak amellett, hogy a calcitonin közvetlenül modulálhatja a központi idegrendszer nociceptív működését. Ez utóbbit erősítik meg azok a megfigyelések, melyek szerint emberben az epidurális vagy subarachnoideális térbe fecskendezett calcitonin is fájdalomcsillapító hatást fejt ki.

A CALCITONIN FÁJDALOMCSILLAPÍTÓ HATÁSA

G. Lyritis, G. Trovas. Bone 2002. 30. 71-74.

Az osteoporosis gyógykezelése érdekében parenterálisan vagy intranasalisan adott lazac calcitonin hatásait számos klinikai vizsgálat értékelte. A calcitonin többféle hatást fejt ki, többek között gátolja a csontreszorpciót és ezáltal csökkenti a vérplazma kalciumszintjét, továbbá közvetlenül (receptorokon keresztül) hat az osteoclastokra. Egy sor szemletanulmány szögezte le, hogy a lazac calcitonin az osteoporosis hatékony és biztonságos gyógyszere. A 200 NE napi dózisban, intranasalisan adagolt lazac calcitonin hatására csökken a csigolyatörés gyakorisága. Ezen kívül – kontrolllos, prospektív, kettősvak vizsgálatok eredményei alapján – a fájdalmat is enyhíti. Postmenopauzás nőkben az osteoporosis a hátfájdalom egyik legfőbb oka. A nőlakosság hatvanéves vagy fiatalabb korosztályait

gyötrő hátfájdalmat javarészt a gerinc degeneratív betegségei idézik elő. E mozgásszervi fájdalmak – elsősorban az osteoporoticus eredetűek – kezelésekor a calcitonin analgeticus hatásán kívül a csontreszorpciót gátló aktivitása is érvényesül. Ez fokozza a hosszú távú kezelésre szoruló osteoporoticus betegek terápiás fegyelmét.

A calcitonin fájdalomcsillapító hatásának mechanizmusa

Állatkísérletekben is kimutattak fájdalomcsillapító hatást. Nyúlban agykamrába adott lazac calcitonin hatására megemelkedik a fogbél elektromos ingerlésével kiváltott fájdalom érzékelésének küszöbe. Az egyidejűleg adott calcitonin és morphin hatásai additívak, jöllehet in vitro kísérletek megállapítása szerint más-más receptorokra hatnak. A subarachnoideálisan adott lazac calcitonin az elviselhetetlen, idült fájdalmat is percekben belül csillapítja.

A calcitonin fájdalomcsillapító hatásának mechanizmusa továbbra sem ismert. Emberben legalább 50 NE lazac calcitonin intravénás adása után megemelkedik a vérplazma β -endorphin szintje, ez a vegyület erős fájdalomcsillapító hatású. Felvetették, hogy a calcitonin analgeticus hatása részben gyulladásgátló aktivitásának, nevezetesen a prostaglandin E-szintézis gátlásának a következménye. Egy másik elmélet szerint a calcitonin elsősorban az agyi neuronok sejtmembránján keresztül zajló kalcium ionforgalom befolyásolásával enyhíti a fájdalmat. Úgy-szintén vonzó feltételezés, hogy a calcitonin közvetlenül a központi idegrendszeri calcitonin-receptorokra hat. Ennek értelmében a beadott calcitonin áthatol a vér-agy gáton, lassan felhalmozódik az agyban, majd – elegendően nagy számú receptor aktiválása után – fájdalomcsillapító hatást fejt ki. A közelmúltban specifikus lazac calcitonin-receptorokat azonosítottak patkányok híd-nyúlvelői régiójában. Más szerzők szerint az afferens C-típusú idegrostokon ingerület-továbbításának lehágó, serotoninerger modulációja is közrejátszik a calcitoninnal kezelt osteoporoticus betegek idült fájdalmainak csillapodásában.

A közelmúltban számos közlemény jelent meg a calcitonin peptid (CGRP – calcitonin-gén-függő peptid) fájdalommal járó állapotokban érvényesülő hatásairól. Fejfájás miatt kezelésre szoruló betegekben egyértelmű összefüggést mutattak ki a fájdalom jelentkezése és a CGRP-felszabadulás között – a fájdalom ez esetben zömmel a peptid erős értágító hatásának tulajdonítható. Az endogén CGRP minden bizonnyal fontos szerepet játszik a perifériás gyulladásos folyamatokban reaktív neurológiai rendellenességek létrejöttében.

A calcitonin hatása a mozgásszervi fájdalomra

Osteopeniában gyakori panasz a csontfájdalom. Ennek elkülönítő kóriszmézése érdekében mindenképpen nagyon fontos a kórelőzmény alapos ismerete, a helyénvaló radiológiai vizsgálatok akár csontscintigraphia, computer-tomographia, és MRI elvégzése. A csigolyatörések gyakran okoznak heveny hátfájdalmat. Bár ez mozgáskorláto-

zottsággal jár és nagymértékben rontja a beteg életminőségét a betegek zöme – meglepő módon – nem kap az osteoporosis kezelésére megfelelő gyógyszert. Az egyik retrospektív klinikai vizsgálat megállapítása szerint a csigolyatörött betegek csupán 18%-ának rendeltek osteoporosis elleni szereket.

A hátfájdalom csillapítása érdekében rendszerint hosszas ágynyugalmat, fájdalomcsillapítókat, írnak elő. Az elhúzódó ágyban fekvés fokozza a csontvesztést, ráadásul a hosszas tétlenség ideje alatt gyengül az izomzat ereje és beszűkül az ízületek mozgástartománya.

Egy sor kettős-vak, randomizált, prospektív vizsgálat bizonyította, hogy a lazac calcitonin csillapítja a csigolyatörés okozta heveny fájdalmat. A 200 NE/nap dózisban, intranasalisán adott lazac calcitonin fájdalomcsillapító hatása 100 NE/nap parenterális dóziséval egyenértékű. A szerzők összesen 100 porotikus eredetű csigolyatörést szenvedett beteget kezeltek 28 napon keresztül 200 NE/nap dózisban, intranasalisán adagolt lazac calcitoninnal, vagy azonos küllemű placebo-orrpermettel. Megállapították, hogy a calcitonin-csoportban nagymértékben ($p < 0,001$) csökkent a fájdalom intenzitása (1. ábra). Már az első héten fokozatosan és teljes mértékben helyreállt a betegek mobilitása. Az ágyban fekvésre kárhoztatott betegek száma szignifikánsan nagyobb volt a placebo-csoportban, mint a calcitonin-csoportban (2. ábra).

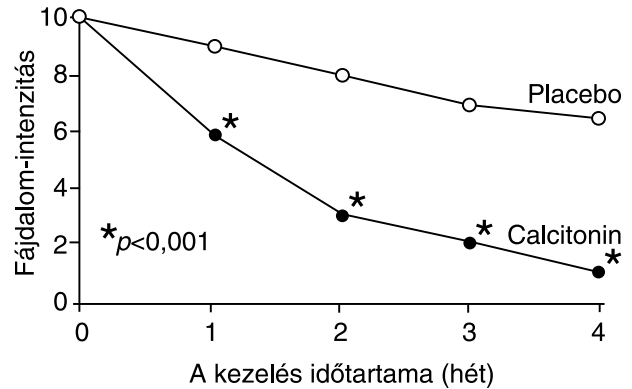
A calcitonin fájdalomcsillapító hatása daganatos csonttáttétek esetén

A rákos betegeket gyötrő, elviselhetetlen fájdalom legfőbb okai a daganatos csonttáttétek. Az emlő- vagy dűlmirigyrákos betegek tetemes hányada (79%-a, illetve 78%-a) panaszol csontfájdalomra, ám csupán a betegek fele jelzi a fájdalmat a kimutatott metastasis helyének megfelelően. Az áttétes csontvázrégió fájdalomosságát elsősorban besugárzással enyhítik, ám ez az eljárás csak kórházi körülmények között alkalmazható. Számos, csontfájdalom miatt kezelésre szoruló betegeken elvégzett, prospektív klinikai vizsgálat fájdalomcsillapítóként alkalmazták a calcitonint és megállapították, hogy az a daganatos csonttáttétek okozta, gyötrő fájdalmakat is hatékonyan enyhíti, és javítja életminőségüket.

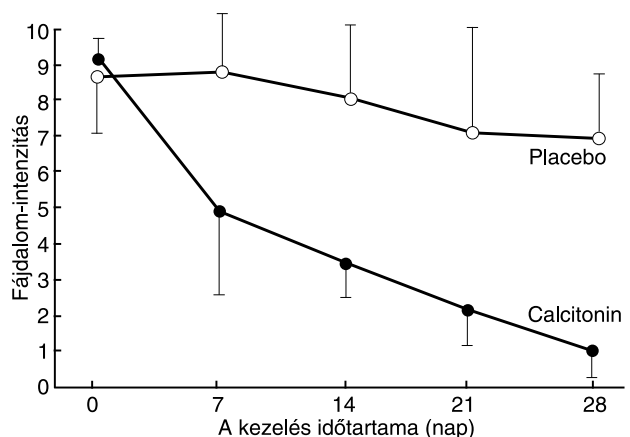
Calcitoninnal enyhíthető a végtag-amputációt követő fantomfájdalom. Algodystrophiában és Sudeck-atrophiában úgyszintén hatásosnak bizonyult a calcitonin-kezelés.

Összefoglalás

A lazac calcitonin fájdalomcsillapító hatását több prospektív klinikai vizsgálat bizonyította különféle, fájdalmas vázrendszeri kórképekben. A calcitonin fájdalomcsillapító hatásának mechanizmusa nem ismert; elképzelhető, hogy szelektíven kötődik az agy bizonyos központjaihoz. További lehetőség a C-típusú rostok közreműködésével szenzoros afferens ingerület-átvitel modulációja is hozzájárul



1. ábra. Az intranasalisán adagolt lazac calcitonin szignifikáns mértékben enyhítette az osteoporotikus csigolyatörés helyén jelentkező fájdalmat. A 7-es VAS-fokozatnál enyhébb fájdalmat jelző betegek szinte korlátozás nélkül képesek mozgásszervi aktivitásra.



2. ábra. Az ágyban fekvésre kárhoztatott betegek fájdalomainak változása. A placebo-csoport szinte egyetlen tagja sem volt mobilizálható, míg a calcitonin-csoport 7-es VAS-fokozatnál enyhébb fájdalmat panaszoló tagjai 1 hetes kezelés után járóképessé váltak.

osteoporosisban érvényesülő fájdalomcsillapító hatásához. Klinikai szempontból, a calcitonin fájdalomcsillapító az osteoporosis konzervatív terápiájának minden szakaszában előnyös. A naponta 100 NE dózisban subcutan, vagy 200 NE adagban intranasalisán adagolt lazac calcitonin rendkívül nagy mértékben ($p < 0,0005$) csillapítja a friss csigolyatörés okozta hátfájalmat és elősegíti a betegek korai mobilizálását. Ráadásul a renális hydroxyprolin-ürítésen kívül a hosszas ágyban fekvés során fenyegető jelentős csontvesztést is mérsékli.

A CALCITONIN HATÁSA REFLEXES SYMPATHICUS DYSTROPHIA SYNDROMÁBAN ÉS EGYÉB FÁJDALOMMAL JÁRÓ ÁLLAPOTOKBAN

T. Appelboom Bone 2002. 30. 84. S-86.

A reflexes sympathetic dystrophy syndrome (RSDS) valamely ízület régiójában jelentkező fájdalom, vizenyőképződés és vasomotoros rendellenességek alkotta tünetcsoport. Trauma után alakul ki, azonban hemiplegiában, myocardialis infarctusban, gerincvelői elváltozás esetén, csonttörések után, peripheriás neuropathiában, carcinomában, stb. is jelentkezhet.

Az RSDS klinikai vizsgálattal kórismézhető a diffúz, spontán, anatómiai határokat nem követő nyomásérzékenység és a vegetatív dysfunctio objektív tünetei alapján. Röntgenfelvételen a metaphysis demineralizációja látható. Csontscintigráfia alkalmával előbb a lágyrészek mikrokeringésében, ez után a csontban dúsul a radioaktivitás. Az RSDS korai szakában a szövethárosodás mértékéhez képest aránytalanul heves a fájdalom, mely az érintett ideg ellátási területéről kiindulva a teljes régióra kiterjed. Gyakran égő (felületes vagy mély) és javarészt a palmáris/plantáris felszínen jelentkezik.

A közelmúltban felvetették, hogy az RSDS kialakulását jellegzetes mozgásszervi rendellenességek előzik meg, nevezetesen a mozgáskezdeményezés nehezítettsége, izomgyengeség, -remegés és -görcsök, valamint dystonia. Ezek a panaszok és tünetek hirtelen kezdődnek. A dystonia bevezető tünetként flexiós contractura alakul ki a IV-V. ujjakon, illetve hasonló mechanizmussal a lábfej inverziója is kialakulhat.

A motoros zavarok – különösen a korai stádiumban – calcitonin adásával vagy sympatheticus blokáddal alkalmazásával enyhíthetők.

Mindazonáltal, az RSDS pathogenezeise nem teljesen ismert. Egyesek feltételezik, hogy a vasomotoros rendellenességek hátterében a sympatheticus idegrendszer aktivitásának fokozódása áll. Más kutatók a fájdalom-érzet modulációjának kórossá válását és a thalamus véráramlásának zavarát tartják felelősnek. A közelmúlt klinikai vizsgálata a légzés és a hőszabályozás sympatheticus reflexeinek jelentős károsodását tárták fel; ezek a rendellenességek már az RSDS korai szakában jelentkeznek és a klinikai tünetek multáival megszűnnek.

A lehető leghamarabb el kell kezdeni a kezelést, mert a 12 hónapnál hosszabb ideje zajló, neurológiai károsodással járó betegség maradandó rokkantsághoz vezethet. Ezidőtájt a fájdalomcsillapítást, a beteg mobilizálását, valamint lazac calcitonin subcutan vagy intranasalis alkalmazását tekintik a leghatásosabb gyógymódnak. A calcitonin-kezelés rendszerint néhány hét alatt kielégítően enyhíti a fájdalmat, fokozza a betegek funkcióképességét, illetve csökkenti a vasomotoros rendellenessé-

geket. Mellékhatásként émelygést, szédülést, arckipirulást okozhat, ám ezek idővel spontán megszűnnek, illetve intranasalis kezelés esetén ritkábban jelentkeznek.

A fizioterápiát lazac calcitoninnal kiegészítve az esetek kétharmadában randomizált, kettősvak vizsgálatokkal is bizonyítható a kezelés hatékonysága. A kombinációs kezelés elsősorban a fájdalmat enyhíti, a munkaképességet állítja helyre hatékonyan.

A nem csupán RSDS-ben, hanem CREST syndromában (a scleroderma részjelenségeit felvonultató tünetcsoportban) is észlelhető kézfejduzzanatot úgyszintén csökkentheti a calcitonin.

Összegezve mindezt, az RSDS kezelése érdekében mihamarabb el kell kezdeni a fizioterápiát (hőkezelést, mobilizálást, antalgias elektroterápiát), lehetőleg 2-4 hetes intranasalis calcitonin (és kalciumpótló) kezeléssel kiegészítve. Ha néhány napon belül nem jelentkezik szubjektív javulás, vagy a beteg kevésbé tolerálja a kezelést, megfontolandó a sympatheticus blokáddal alkalmazása.

A calcitonin alkalmazásának további, lehetséges javallatai

Hemiplegia. Egy hemiplegiás betegeken elvégzett kontroll vizsgálat során 100 NE/nap calcitonin adásával egészítették ki a rehabilitációs programot. Négy hetes kezelés után szignifikánsan csökkent a fájdalom, illetve a nyomásérzékenység vizuális analóg skálával mért intenzitása. Nőtt a vállízületi abductio és kifelé forgatás, a csuklóhajlítás és a metacarpophalangeális ízület extenziójának goniométerrel mért tartománya. Calcitonin adásával fokozható az önálló kórképként is gyakori adhesiós capsulitis fizioterápiájának hatékonysága.

Spondylitis ankylopoetica. Egy nyílt klinikai vizsgálat tapasztalatai szerint a calcitonin már 1 hetes kezelés után a betegek kétharmadában enyhíti a fájdalmat.

Rheumatoid arthritis. Egy rheumatoid arthritises betegpopuláción elvégzett vizsgálat megállapítása szerint az intranasalis adott lazac calcitonin enyhíti a reggeli ízületi merevséget, az új csont-erosiók kialakulását azonban nem gátolja meg. A fájdalomcsillapító hatása már 2-4 havi kezelés után jelentkezik. Bizonyított, hogy rheumás betegségen kívül peptikus fekélyben is szenvedő betegeken nyálkahártyavédő hatást is kifejt a lazac calcitonin.

Fájdalom. A lazac calcitonin fájdalomcsillapító hatását bizonyító adatok zöme daganatáttétes, Paget-kóros, osteoporoticus csonttörést elszenvedett betegeken végzett klinikai vizsgálatokból, illetve állatkísérletes modellekből származik. Osteoporosisban vagy lumbális osteoarthritisben a végbélkúpban adott calcitonin hatására már a kezelés első hetében enyhül a fájdalom. A monoterápiaként vagy szokványos fájdalomcsillapítókkal együtt adott lazac calcitonin hatékonyan csillapítja a hagyományos kezelésre kevésbé reagáló, illetve besugárzással nem kezelhető csontáttétes rákbetegek, valamint myelomás betegek fájdalmait. A kezelés a betegek életminőségét is javítja.

A fájdalomcsillapító hatás jelentkezésével összhangban megemelkedik a vérplazma β -endorphin szintje; intranasalis kezelés esetén ennek mértéke feltehetően nagyobb, mint parenterális kezelés során.

Hasüregi vagy alsó végtagi műtétek után a 100 NE dózisban a subarachnoideális térbe fecskendezett lazac calcitonin és lidocain kombinációja csillapítja a seb fájdalmat. Csökkent a műtött betegek fájdalomcsillapító szükséglete (vagy egyáltalán nem szorultak fájdalomcsillapítókra). Fantomvégtag-fájdalmak sőt a diabéteszes neuropathia okozta fájdalmak csillapítására is hatásosnak találták a lazac calcitonint.

A calcitonin fájdalomcsillapító hatásának értelmezése

A calcitonin fájdalomcsillapító hatását kezdetben a csontreszorpció gátlására vezették vissza, ám az analgesia rendkívül hamar jelentkezik, még mielőtt a hormon bármiképpen befolyásolhatná az osteoclastok aktivitását. Ezt szem előtt tartva további feltevéseket dolgoztak ki. Közvetlen, agyi hatásait feltételezik Lazac calcitonin hatására β -endorphin precursor szabadul fel. A hypothalamusban, az agy fájdalom-érzékelést szabályozó régióiban, valamint a gerincvelő hátsó szarvában calcitonin receptorokat mutattak ki. Ennek ellenére azt tartják, hogy a calcitonin elsősorban az agyi neuronok sejtmembránján

keresztül zajló kalcium ion forgalmat szabályozza. A calcitonin a perifériás szövetekben is csökkenti a fájdalomkeltő humorális faktorok (pl. prostaglandinok és cytokinok) helyi szintézisét.

Összefoglalás

A lazac calcitonin (legfőképpen intranasalis alkalmazás esetén) figyelemre méltó fájdalomcsillapító hatást fejt ki egy sor fájdalommal járó állapotban, többek között reflexes sympathicus dystrophia syndromában, adhesiós capsulitisben, spondylitis ankylopoeticában, rheumatoid arthritisben, kompressziós csigolyatörésben és daganatos csigolya-áttétek esetén, fantomvégtag-fájdalomban, stb. Ezen kívül, előzetes vizsgálati eredmények szólnak amellett, hogy a calcitonin – meglepő módon – a vasomotoros rendellenességekben, sőt peptikus fekélyben is kedvező hatású. Mindazonáltal, az idevágó tapasztalatok egyelőre csekélyek és megerősítésre szorulnak. Az intranasalis adagolás az injekcióshoz képest különösen előnyösnek tűnik, hiszen kevesebb mellékhatással jár, rövidebb idő alatt és talán erőteljesebben érvényesülő fájdalomcsillapító hatást biztosít. Valószínű, hogy hatásmechanizmusában a β -endorphin felszabadulás fokozódásán kívül további centrális és perifériás tényezők is közreműködnek.