GRADA

KOSTNÍ NÁDOROVÁ CHOROBA

Z. Adam, P. Ševčík
J. Vorlíček, M. Mistrík
a kolektiv

Upozornění pro čtenáře a uživatele této knihy

Všechna práva vyhrazena. Žádná část této tištěné či elektronické knihy nesmí být reprodukována a šířena v papírové, elektronické či jiné podobě bez předchozího písemného souhlasu nakladatele. Neoprávněné užití této knihy bude **trestně stíháno**.

Používání elektronické verze knihy je umožněno jen osobě, která ji legálně nabyla a jen pro její osobní a vnitřní potřeby v rozsahu stanoveném autorským zákonem. Elektronická kniha je datový soubor, který lze užívat pouze v takové formě, v jaké jej lze stáhnout s portálu. Jakékoliv neoprávněné užití elektronické knihy nebo její části, spočívající např. v kopírování, úpravách, prodeji, pronajímání, půjčování, sdělování veřejnosti nebo jakémkoliv druhu obchodování nebo neobchodního šíření je zakázáno! Zejména je zakázána jakákoliv konverze datového souboru nebo extrakce části nebo celého textu, umisťování textu na servery, ze kterých je možno tento soubor dále stahovat, přitom není rozhodující, kdo takovéto sdílení umožnil. Je zakázáno sdělování údajů o uživatelském účtu jiným osobám, zasahování do technických prostředků, které chrání elektronickou knihu, případně omezují rozsah jejího užití. Uživatel také není oprávněn jakkoliv testovat, zkoušet či obcházet technické zabezpečení elektronické knihy.

GRADA®

Copyright © Grada Publishing, a.s.

Copyright © Grada Publishing, a.s.

Kostní nádorová choroba

Hlavní autoři:
prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc.

Autorský kolektiv:
prof. MUDr. Zdeněk Adam, CSc., MUDr. Zdenka Adamová, prof. MUDr. Josef Bednařík, CSc.,
doc. MUDr. Zdeněk Boleloucký, CSc., doc. MUDr. Igor Crha, CSc., MUDr. Aleš Čermák,
MUDr. Zdenka Čermáková, MUDr. Libor Červinek, MUDr. Karel Dvořák, doc. MUDr. Jindřich Fiala, CSc.,
doc. MUDr. Roman Hájek, CSc., MUDr. Jana Halámková-Marková, doc. MUDr. Richard Chaloupka, CSc.,
doc. MUDr. Pavel Chalupa, CSc., MUDr. Gabriela Chlupová, MUDr. Josef Chovanec, Ph.D.,
MUDr. Renata Kalábová, CSc., Mgr. Libuše Kalvodová, MUDr. Michaela Klabusayová,
MUDr. Martin Klabusay, Ph.D., Mgr. Jana Koptíková, Ph.D., MUDr. Zdeněk Král, CSc.,
MUDr. Marta Krejčí, Ph.D., doc. MUDr. Petr Krupa, CSc., MUDr. Andrea Křivanová, Ph.D.,
MUDr. Olga Magnová, doc. MUDr. Martin Mistrík, CSc., Mgr. Jan Mužík, prof. MUDr. Josef Nekula, CSc.,
RNDr. Hana Novotná, MUDr. Ivan Peška, MUDr. Luděk Pour, doc. MUDr. Jiří Prášek, CSc.,
Mgr. Šárka Sedláčková, doc. MUDr. Jana Skřičková, CSc., MUDr. Ondřej Sláma,
Mgr. Adam Svobodník, Ph.D., prof. MUDr. Pavel Ševčík, CSc., doc. MUDr. Pavel Šlampa, CSc.,
doc. RNDr. Jana Šmardová, CSc., MUDr. Pavel Šťourač, Ph.D., prof. RNDr. Eva Táborská, CSc.,
doc. MUDr. Miroslav Tomíška, CSc., MUDr. Jiří Vaníček, doc. MUDr. Jiří Vokurka, CSc.,
prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., doc. MUDr. Miroslav Zavoral, Ph.D.

Technická spolupráce:
Libuše Šimečková
Marta Casková

Recenze:
doc. MUDr. Jaroslav Štěrba, Ph.D.
MUDr. Jaroslav Bačovský, CSc.
doc. MUDr. Jan Poul, CSc.

© Grada Publishing, a.s., 2005
Cover design © Grada Publishing, a.s., 2005

Vydala Grada Publishing, a.s.
U Průhonu 22, 170 00 Praha 7
jako svou 2235. publikaci

Tato kniha vznikala ve spolupráci lékařské fakulty Masarykovy univerzity v Brně a nakladatelství Grada.

Odpovědný redaktor doc. MUDr. Jan Klíma, CSc.
Obrazová dokumentace autoři
Sazba a zlom Petr Hloušek
Počet stran 296
Vydání první, Praha 2005
Vytiskla tiskárna PB tisk s.r.o.
Prokopská 87, Příbram VI

Názvy produktů, firem apod. použité v knize, mohou být ochrannými známkami nebo registrovanými ochrannými známkami příslušných vlastníků, což není zvláštním způsobem vyznačeno.
Postupy a příklady v této knize, rovněž tak informace o lécích, jejich formách, dávkování a aplikaci jsou sestaveny s nejlepším vědomím autora. Z jejich praktického uplatnění však pro autora ani pro nakladatelství nevyplývají žádné právní důsledky.
Všechna práva vyhrazena. Tato kniha ani její části nesmějí být žádným způsobem reprodukovány, ukládány či rozšiřovány bez písemného souhlasu lékařské fakulty MU v Brně a nakladatelství Grada.

ISBN 80-247-1357-8 (tištěná verze)
ISBN 978-80-247-6292-0 (elektronická verze ve formátu PDF)
© Grada Publishing, a.s. 2011

Obsah

Předmluva (M. Mistrík) **15**

Úvod **17**

1 Patofyziologie kostní remodelace a homeostáze kalcia *(Adam Z., Pour L., Krupa P.)* **23**
1.1 Základní informace o struktuře kosti, kostních buňkách a jejich regulacích 23
1.1.1 Kostní remodelační jednotka 23
1.1.2 Osteoblasty 23
1.1.3 Lining cells 24
1.1.4 Osteocyty 24
1.1.5 Osteoklasty 24
1.1.6 Nejvýznamnější regulační mechanismus – osteoprotegerin – RANKL 25
1.2 Faktory ovlivňující hladinu kalcia 26
1.2.1 Tři frakce sérového kalcia 27
1.3 Markery kostního metabolismu 27
1.3.1 Markery novotvorby kostní tkáně 27
1.3.2 Markery kostní resorpce 27
1.4 Mechanismy, kterými nádorové buňky ovlivňují kostní metabolismus 28
1.4.1 Vznik osteolytických ložisek u mnohočetného myelomu 28
1.4.2 Vznik osteolytických metastáz solidních nádorů 29
1.4.3 Vznik osteoplastických metastáz solidních nádorů 29
1.4.4 Hypotéza setby a půdy (seed and soil hypothesis) 30

2 Diagnostika postižení kostí maligní chorobou *(Krupa P, Vaníček J., Prášek J.)* **31**
2.1 Subjektivní potíže a omezená výpověď klinického vyšetření 31
2.2 Zobrazení skeletu metodou rentgenového snímku 31
2.3 CT a MR vyšetření 33
2.3.1 Přednosti CT před MR 33
2.3.2 Přednosti MR před CT 33
2.3.3 Přínos MR pro mnohočetný myelom 34
2.4 Kostní denzitometrie 34
2.4.1 Diferenciální diagnóza osteoporózy 35
2.5 Scintigrafie skeletu 36
2.5.1 Scintigrafie skeletu pomocí ^{99m}Tc – difosfonátu 36
2.5.2 Scintigrafie skeletu pomocí Technecium sestamibi99m (MIBI) a pozitivní elektronové tomografie (PET) 36
2.6 Kovové implantáty-kontraindikace k vyšetření magnetickou rezonancí? *(Nekula J.)* 36

3 Bisfosfonáty – klasifikace a mechanismus účinku
(Adam Z., Šmardová J., Táborská E., Pour L., Křivanová A., Koptíková J.) **39**
3.1 Historický úvod 39
3.1.1 Pyrofosfáty – látky bránící vzniku průmyslových usazenin solí vápníku 39
3.1.2 Pyrofosfáty – látky regulující fyziologickou kalcifikaci 39
3.2 Chemická struktura a členění bisfosfonátů 39

3.2.1 Chemická struktura bisfosfonátů ... 39
3.2.2 Dělení bisfosfonátů dle generací či dle mechanismu účinku ... 40
3.3 Mechanismus účinku bisfosfonátů ... 41
3.3.1 Účinek na molekulární úrovni ... 41
3.3.2 Důsledky výše uvedených molekulárních účinků ... 44

4 Společné farmakologické vlastnosti a nežádoucí účinky bisfosfonátů
(Adam Z., Vorlíček J., Tomíška M.) ... **47**
4.1 Farmakokinetika ... 47
4.1.1 Intestinální absorpce ... 47
4.1.2 Distribuce ... 47
4.1.3 Vylučování bisfosfonátů ledvinami ... 48
4.2 Společné nežádoucí účinky ... 48
4.2.1 Nežádoucí účinky bisfosfonátů v zažívacím traktu ... 49
4.2.2 Vzestup jaterních enzymů ... 49
4.2.3 Tvorba nerozpustných komplexů v séru při rychlé infuzi bisfosfonátů ... 49
4.2.4 Flu-like syndrome a další nežádoucí účinky pozorované po aminobisfosfonátech ... 49
4.2.5 Hypokalcemie při podávání bisfosfonátů normokalcemickým pacientům s metastázami v kostech ... 50
4.2.6 Dráždění v místě nitrožilní aplikace ... 51
4.2.7 Vzácné nežádoucí účinky v oblasti ledvin – tubulární nekróza v souvislosti s podáváním dusík obsahujících bisfosfonátů ... 51
4.2.8 Vzácné nežádoucí účinky v oblasti oka ... 52
4.2.9 Vzácné kožní reakce ... 52
4.2.10 Osteonekróza čelisti ... 52

5 Indikace a klinická účinnost bisfosfonátů *(Adam Z., Vorlíček J., Čermák A., Magnová O.)*. **55**
5.1 Indikace bisfosfonátů ... 55
5.1.1 Osteolýza způsobená maligní chorobou ... 55
5.1.2 Standardní indikace platné v roce 2005 pro podávání bisfosfonátů osobám s postižením kostí maligním procesem ... 55
5.1.3 Jatrogenně způsobená osteoporóza – další situace, kdy je vhodné podávat bisfosfonáty osobám postiženým maligním onemocněním ... 56
5.1.4 Experimentální indikace u maligních chorob z pozice roku 2005 ... 56
5.1.5 Další indikace mimo osteolýzu způsobenou maligním procesem, které nejsou analyzovány v rámci této publikace ... 56
5.2 Výsledky metaanalýzy studií, testujících bisfosfonáty u pacientů s maligní osteolýzou (J.R. Ross, 2004) ... 56
5.2.1 Celkový vliv bisfosfonátů na kostní morbiditu ... 56
5.2.2 Závislost výsledků léčby na délce podávání bisfosfonátů ... 57
5.2.3 Závislost výsledků klinických studií na použitém bisfosfonátu ... 57
5.2.4 Vliv bisfosfonátů na přežití ... 57
5.2.5 Přínos bisfosfonátů u nejčastějších maligních chorob provázených osteolýzou ... 57
5.3 Metaanalýza analytické skupiny Cochrane (2002) ... 59
5.4 Studie testující adjuvantní podávání bisfosfonátů u karcinomu prsu a prostaty ... 60
5.5 Studie testující podávání bisfosfonátů pacientům s mnohočetným myelomem v klinickém stadiu IA, kdy nemoc nevyžaduje protinádorovou terapii ... 60
5.6 A co kombinace bisfosfonátů? ... 61
5.7 Bisfosfonáty v pediatrii ... 61
5.7.1 Hyperkalcemie ... 61
5.7.2 Osteopatie ... 62

5.7.3 Kalcinóza 62
5.8 Léčba osteoporózy 63
5.9 Hyperkalcemie a hyperkalcemický syndrom 64

6 Klodronat *(Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Krejčí M.)* **69**
6.1 Producentem doporučené dávkování Bonefosu 69
6.1.1 Nitrožilní léčba hyperkalcemie 69
6.1.2 Perorální léčba maligních ostelytických procesů 69
6.2 Producentem doporučené dávkování Lodronatu tablet po 520 mg 70
6.3 Další dávkovací schémata, ověřená klinickými studiemi, neuvedená však ve firemním doporučení 70
6.3.1 Intenzivní léčba klodronatem při velmi agresivním osteolytickém postižení 70
6.4 Interakce a nežádoucí účinky kyseliny klodronové 71
6.4.1 Interakce kyseliny klodronové 71
6.4.2 Nežádoucí účinky kyseliny klodronové 71
6.4.3 Studie testující závislost biologické dostupnosti Bonefosu na podání jídla 71
6.4.4 Studie, z níž vychází doporučení pro redukci nitrožilní dávky klodronatu při selhávání ledvin 72
6.5 Analýza otázky optimálních dávek jednotlivých preparátů klodronatu 73
6.5.1 Obecný princip shodnosti účinků různých preparátů, obsahujících identickou látku o shodné biologické dostupnosti 73
6.5.2 Srovnání biologické dostupnosti 1600 mg Bonefosu a 1040 mg preparátu Loron 73
6.5.3 Dávky klodronatu používané v randomizovaných klinických studiích 75
6.5.4 Přehled publikovaných farmakokinetických studií klodronatu 76
6.5.5 Závěr z uvedených informací pro praxi 77
6.6 Shrnutí klinické účinnosti klodronatu 77

7 Pamidronat *(Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M.)* **81**
7.1 Dávkování 81
7.1.1 Rychlost podání 81
7.1.2 Dávkování při hyperkalcemii 81
7.1.3 Dávky pro dlouhodobou léčbu maligní osteolýzy 81
7.1.4 Dávkování pro léčbu postmenopauzální osteoporózy 81
7.1.5 Dávkování pamidronatu při selhávání ledvin 81
7.2 Farmakokinetika pamidronatu 82
7.3 Klinické studie prokazující účinek pamidronatu 82
7.4 Další zajímavosti o pamidronatu 82
7.4.1 Analgetický efekt vyšších dávek 83

8 Ibandronat *(Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Krejčí M., Pour L.)* **85**
8.1 Dávkování 85
8.1.1 Jednorázová dávka pro zvládnutí hyperkalcemie 85
8.1.2 Trvání infuze 85
8.1.3 Doporučené dávkování pro osoby s maligními osteolytickými ložisky 85
8.1.4 Úprava dávek při renálním selhání 85
8.2 Farmakokinetika 85
8.2.1 Dávkování při renální insuficienci 86
8.2.2 Dávkování u pacientů s jaterním selháním 86
8.2.3 Lékové interakce 86
8.3 Nežádoucí účinky ibandronatu 86
8.3.1 Absence průkazu toxického vlivu na ledviny 86
8.3.2 Další účinky společné pro všechny dusík-obsahující bisfosfonáty 86

8.4 Výběr informací z klinických studií testujících ibandronat ... 87
8.4.1 Léčba hyperkalcemie ... 87
8.4.2 Výsledky klinických studií u maligních osteolytických chorob ... 87
8.4.3 Průkaz přímého analgetického účinku ... 88
8.4.4 Studie testující dávku pro postmenopauzální osteoporózu ... 88
8.4.5 Výhledy do budoucna ... 88

9 Zoledronat *(Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Pour L., Hájek R., Novotná H., Čermáková Z.)* . **91**
9.1 Dávkování ... 91
9.1.1 Léčba hyperkalcemie ... 91
9.1.2 Dlouhodobé podávání u pacientů s maligním kostním osteolytickým procesem ... 91
9.1.3 Omezení pro podání zoledronatu ... 91
9.1.4 Interakce ... 92
9.2 Farmakokinetika ... 92
9.3 Výběr informací z klinických studií testujících Zometu ... 92
9.3.1 Srovnání účinnosti 4 mg zoledronatu s 90 mg pamidronatu při hyperkalcemii ... 92
9.3.2 Výsledky klinických studií u maligních osteolytických chorob s delším mediánem přežití (karcinom prsu a mnohočetný myelom) ... 92
9.3.3 Další studie ... 94
9.3.4 Co nám tyto klinické studie říkají? ... 95

10 Alendronat, risedronat a kalcitonin *(Adam Z., Vorlíček J.)* ... **97**
10.1 Alendronat ... 97
10.1.1 Dávkování ... 97
10.1.2 Základní farmakologické informace ... 97
10.1.3 Alendronat v dávkách doporučených pro léčbu osteoporózy není dostačující pro léčbu maligní osteolýzy ... 97
10.2 Risedronat ... 98
10.2.1 Dávkování ... 98
10.2.2 Risedronat se nepodává pacientům s maligním onemocněním ... 98
10.3 Kalcitonin ... 98

11 Závěrečné hodnocení přínosu bisfosfonátů ... **99**
11.1 Závěrečné zhodnocení všech preparátů bisfosfonátů z pohledu lékaře *(Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Sedláčková Š., Krejčí M.)* ... 99
11.2 Závěrečné zhodnocení zoledronatu a ibandronatu z pohledu statistika a odborníka hodnocení klinických studií *(Svobodník A.)* ... 101
11.2.1 Vybrané obecné zásady hodnocení účinnosti léčivých přípravků v klinických studiích a metaanalýzách ... 102
11.2.2 Studie s přípravkem zoledronic acid ... 102
11.2.3 Studie s přípravkem ibandronat ... 103
11.2.4 Shrnutí interpretace výsledků ... 103

12 Ortopedická léčba nádorové kostní nemoci *(Chaloupka R., Šťourač P.)* ... **113**
12.1 Patologická fraktura ... 113
12.1.1 Definice a příznaky hrozící, nebo již vzniklé patologické fraktury a její diagnóza ... 113
12.1.2 Příznaky hrozící, nebo již vzniklé patologické fraktury a její diagnóza ... 114
12.1.3 Léčba již vzniklé patologické fraktury ... 114
12.2 Léčba velkých lytických ložisek s hrozící patologickou frakturou – preventivní operace nebo radioterapie ... 114

12.2.1 Preventivní medikamentózní léčba ... 114
12.2.2 Kurativní radioterapie ... 115
12.2.3 Časná ortopedická operace ... 115
12.2.4 Fraktury páteře ... 116
12.2.5 Primární kostní nádory ... 116
12.3 Syndrom míšní komprese ... 116
12.3.1 Definice a příznaky ... 116
12.3.2 Vyšetření ... 117
12.3.3 Léčba míšní komprese ... 118

13 Léčba osteolytických ložisek zářením *(Šlampa P.)* ... **123**
13.1 Cílené zevní ozáření ... 123
13.2 Polotělové ozáření (hemibody irradiation, HBI) ... 124
13.3 Intersticiální brachyradioterapie ... 124

14 Nitrožilní léčebná aplikace radionuklidů *(Prášek J.)* ... **125**
14.1 Léčba bolesti u metastáz do skeletu radioaktivním stronciem a samariem ... 126
14.2 Terapie pomocí radioaktivního meta jodobenzyl guanidinu – ^{131}I – MIBG ... 126
14.3 Terapie radioaktivním ^{111}In/^{90}Y – značeným oktreotidem ... 126

15 Léčba bolesti – neurofyziologické základy vjemu bolesti a základní pravidla léčby bolesti *(Adam Z., Bednařík J., Ševčík P., Kalvodová L.)* ... **129**
15.1 Patofyziologie vzniku a vnímání bolesti ... 129
15.1.1 Látky vyvolávající bolest (algogenní látky) ... 129
15.1.2 Primární nociceptivní neurony spinálních ganglií ... 129
15.1.3 Přenos bolestivého vzruchu na úrovni zadních rohů míšních ... 130
15.1.4 Vzestupné vedení bolestivých impulzů z míšních rohů ... 131
15.1.5 Descendentní systém tlumení bolesti ... 132
15.1.6 Genetické vlivy na vnímání bolesti ... 133
15.2 Dělení bolesti dle mechanismu jejího vzniku a délky trvání ... 133
15.2.1 Nociceptivní bolest ... 134
15.2.2 Neuropatická bolest ... 134
15.2.3 Psychogenní bolest ... 137
15.2.4 Akutní a chronická bolest u onkologických nemocných ... 137
15.3 Psychické základy vnímání bolesti, vyjádření bolesti a léčby bolesti ... 137
15.3.1 Patofyziologické a psychické důsledky chronické bolesti u onkologických pacientů ... 137
15.3.2 Psychické následky chronické nádorové bolesti ... 138
15.3.3 Individuální zpracování nemoci a psychické obranné mechanismy ... 139
15.3.4 Placebový účinek jako případ kognitivně řízeného vnímání bolesti ... 139
15.3.5 Základy psychoonkologické léčby nádorové bolesti ... 140
15.4 Obecná pravidla diagnostiky příčin bolesti a její léčby ... 140
15.4.1 Hledání příčiny bolesti a možnosti kauzální léčby ... 140
15.4.2 Domluva s pacientem na optimální míře analgezie ... 141
15.4.3 Seznámení pacienta a jeho příbuzných s žádoucími i nežádoucími účinky zvolené léčby a písemné sestavení léčebného plánu ... 142
15.5 Organizace léčby onkologické bolesti ... 142
15.6 Obecné principy léčby analgetiky ... 144
15.6.1 Podávání analgetik v pevných časových intervalech – aplikace podle hodin 144
15.6.2 Dávkování dle křivky intenzity bolestí v průběhu dne ... 144
15.6.3 Analgetika jsou nasazována postupně podle síly jejich účinku ... 144
15.6.4 Maximální dávky analgetik ... 145
15.6.5 Způsoby podávání analgetik ... 145

16 Neopioidní analgetika – farmakologie a léčebné využití
(Adam Z., Ševčík P., Adamová Z., Bednařík J.) ... **147**
16.1 Dělení neopioidních analgetik ... 147
16.1.1 Kyselá antipyretická analgetika ... 147
16.1.2 Nekyselá antipyretická analgetika ... 147
16.1.3 Neopioidní analgetika bez antipyretického – antiflogistického účinku ... 148
16.2 Princip účinku antipyretických analgetik – blokáda cyklooxygenázy ... 148
16.2.1 Význam izoenzymů cyklooxygenázy (COX) ... 148
16.3 Analgetické a antipyretické působení neopioidních analgetik ... 152
16.3.1 Kyselá antipyretická analgetika ... 152
16.3.2 Nekyselá antipyretická analgetika ... 152
16.3.3 Analgetika bez antipyretického a antiflogistického účinku ... 152
16.3.4 Antipyretický účinek ... 152
16.4 Nežádoucí účinky antipyretických analgetik ... 153
16.4.1 Poškození zažívacího traktu ... 153
16.4.2 Postižení funkce ledvin ... 154
16.4.3 Myelotoxicita ... 154
16.4.4 Nežádoucí účinky v oblasti CNS ... 154
16.4.5 Kožní reakce ... 154
16.5 Kyselina acetylsalicylová ... 155
16.6 Ibuprofen ... 155
16.7 Diklofenak ... 156
16.8 Naproxen ... 157
16.9 Další kyselá antipyretická analgetika (antiflogistická analgetika) a jejich rozdělení dle míry inhibice jednotlivých izoenzymů cyklooxygenázy ... 157
16.9.1 Nespecifické blokátory izoenzymů cyklooxygenázy ... 157
16.9.2 Léky preferenčně inhibující cyklooxygenázu-2 ... 158
16.9.3 Léky specificky inhibující cyklooxygenázu-2 (koxiby) ... 159
16.9.4 Dělení nesteroidních antiflogistik dle délky účinku ... 159
16.10 Popis užívaných nekyselých antipyretických analgetik ... 161
16.10.1 Paracetamol ... 161
16.10.2 Pyrazolonové deriváty ... 162
16.11 Neopioidní analgetika flupirtin a nefopam ... 163

17 Opioidní analgetika *(Ševčík P., Adam Z.)* ... **165**
17.1 Opioidní receptory a jejich liganty, jejich fyziologický účinek a farmakologické využití ... 165
17.1.1 Endogenní opioidní mediátory ... 165
17.1.2 Opioidní receptory ... 165
17.1.3 Ligandy opioidních receptorů ... 166
17.2 Morfin ... 166
17.2.1 Farmakodynamika centrálních účinků ... 166
17.2.2 Farmakodynamika periferních účinků ... 168
17.2.3 Farmakokinetika ... 168
17.2.4 Vedlejší nežádoucí účinky morfinu a ostatních opioidů ... 168
17.2.5 Praktické provedení perorální léčby morfinem ... 171
17.2.6 Praktické provedení parenterální léčby morfinem ... 172
17.3 Další opioidní analgetika ze skupiny přirozených čistých agonistů (kodein a dihydrokodein) ... 174
17.3.1 Kodein ... 174
17.3.2 Heroin (diacetylmorfin) ... 174
17.3.3 Dihydrokodein ... 174
17.4 Syntetické deriváty opioidů ... 175

17.4.1 Petidin ... 175
17.4.2 Oxykodon ... 175
17.4.3 Hydromorfon ... 176
17.4.4 Loperamid a difenyloxylát ... 176
17.4.5 Levometadon (metadon) ... 177
17.4.6 Piritramid ... 177
17.4.7 Fentanyl pro i.v. aplikaci ... 177
17.4.8 Transdermální fentanyl (preparát Durogesic) ... 178
17.4.9 Alfentanil, sufentanil a remifentanil ... 178
17.4.10 Tramadol ... 178
17.4.11 Tilidin ... 179
17.5 Opioidní analgetika ze skupiny parciálních agonistů a smíšených agonistů-antagonistů (buprenofrin, pentazocin, nalbufin) ... 180
17.5.1 Buprenorfin v lingvetách a injekcích ... 180
17.5.2 Transdermální forma buprenorfinu – Transtec ... 180
17.5.3 Pentazocin ... 183
17.5.4 Nalbufin ... 183
17.6 Antagonisté opioidních receptorů ... 183
17.6.1 Naloxon ... 183
17.6.2 Naltrexon ... 183
17.7 Volba opioidů v různých indikacích ... 184
17.7.1 Akutní bolest ... 184
17.7.2 Chronická bolest ... 184
17.7.3 Bolesti dobře a špatně ovlivnitelné opioidy ... 184
17.8 Léčba opioidy a řízení vozidla ... 186
17.9 Platné právní normy pro práci s opioidy ... 187

18 Doplňující medikace při nádorových bolestech (adjuvantní analgetika neboli též koanalgetika) a invazivní postupy
(Bolelouckỳ Z., Ševčík P., Adam Z., Bednařík J., Sláma O.) ... **189**
18.1 Antidepresiva ... 190
18.1.1 Antidepresiva dalších generací ... 190
18.1.2 Popis klasických tricyklických antidepresiv ... 191
18.2 Antiepileptika ... 192
18.2.1 Gabapentin (Neurontin, Gabalept, Gabator) ... 193
18.2.2 Karbamazepin ... 194
18.2.3 Clonazepam ... 194
18.2.4 Fenytoin ... 194
18.3 Topická léčba ... 194
18.4 Antipsychotika (Neuroleptika) ... 194
18.5 Benzodiazepiny a hypnotika ... 195
18.6 Svalová relaxancia ... 195
18.7 Klonidin ... 196
18.8 Spazmolytika ... 196
18.8.1 Butylskopolamin ... 196
18.9 Oktreotid ... 196
18.10 Kortikosteroidy ... 197
18.11 Bisfosfonáty a kalcitonin ... 197
18.12 Antagonisté N-methyl-D-aspartátových (NMDA) receptorů ... 197
18.13 Alkohol ... 197
18.14 Kanabinoidy ... 197
18.15 Invazivní postupy ... 198
18.16 Pomocné léky ... 198

18.16.1 Antiemetika ... 198
18.16.2 Laxativa ... 198
18.16.3 Profylaxce vředové nemoci při léčbě nesteroidními antiflogistiky ... 200
18.17 Přehled dávkování léků u pacientů s renální insuficiencí ... 200

19 Analgosedace při krátkodobých diagnostických a léčebných výkonech
(Ševčík P., Adam Z.) ... **201**
19.1 Organizační a materiální předpoklady pro provedení analgosedace ... 201
19.1.1 Organizační pokyny pro pacienta ... 201
19.1.2 Materiální předpoklady pro provedení analgosedace ... 201
19.1.3 Odpovědnost za sledování pacienta ... 202
19.1.4 Praktické provedení, pokud jsou splněny výše uvedené předpoklady ... 202
19.2 Preparáty použitelné pro analgosedaci ... 202
19.2.1 Benzodiazepiny ... 202
19.2.2 Propofol ... 203
19.2.3 Opioidy ... 203
19.2.4 Ketamin ... 203
19.2.5 Kyslík ... 204
19.3 Monitorování pacienta ... 204
19.3.1 Pulzní oxymetrie ... 204
19.3.2 EKG ... 204
19.3.3 Sledování krevního tlaku ... 204
19.3.4 Venózní přístup ... 204
19.3.5 Dokumentace ... 204
19.4 Péče o pacienta po výkonu v analgosedaci ... 204

20 Bolest z pohledu psychiatrů *(Klabusayová M., Peška J., Klabusay M.)* ... **205**
20.1 Přetrvávající somatoformní bolestivá porucha (F 45.4) ... 205
20.1.1 Charakteristika ... 205
20.1.2 Pro stanovení diagnózy by měly být splněny tyto podmínky: ... 205
20.1.3 Začlenění poruchy v klasifikačních systémech – dělení somatoformních poruch dle MKN-10 ... 205
20.1.4 Diferenciální diagnóza ... 206
20.2 Psychofarmaka v léčbě bolestivých syndromů ... 206
20.2.1 Potenciální možnosti pro antidepresiva u chronických bolestivých syndromů ... 207
20.2.2 Antidepresiva využitelná v přetrvávající somatoformní bolestivé poruchy ... 207
20.2.3 Deprese a bolest ... 208
20.2.4 Organická nebo psychogenní bolest? ... 209
20.2.5 Kritéria pro psychogenní bolestivý syndrom ... 209
20.2.6 Bolest v rámci deprese ... 210
20.2.7 Medikamentózní léčba ... 210
20.2.8 Ve více než 80 % je antidepresivum lepší než placebo ... 211
20.2.9 Antidepresiva u chronické bolesti ... 211

21 Primární prevence nádorů – zevní vlivy podmiňující vznik nádorů nebo ochraňující před jejich vznikem, aneb jak snížit riziko vzniku maligní nemoci
(Fiala J., Adam Z., Chalupa P., Halámková J., Táborská E., Chlupová G.) ... **215**
21.1 Tabák, kouření ... 215
21.2 Výživové faktory ... 216
21.2.1 Specifika a členění výživových faktorů ... 216
21.3 Energetická bilance, obezita a fyzická aktivita ... 216
21.3.1 Epidemiologické souvislosti četnosti maligních nádorů a nadváhy ... 216

21.3.2 Patofyziologická souvislost obezity a nádoru s fyzickou nečinností 218
21.4 Elementární složky stravy 218
21.4.1 Vláknina 218
21.4.2 Jednoduché cukry 219
21.4.3 Tuky 219
21.4.4 Mikronutrienty 219
21.5 Potraviny, potravinové skupiny 220
21.5.1 Zelenina a ovoce 200
21.5.2 Maso 220
21.5.3 Výroba, skladování, uchovávání potravin, příprava stravy 221
21.5.4 Sýry se záměrně vytvořenou plísní 221
21.5.5 Vliv konzervační a tepelné úpravy potravin na jejich kancerogenitu 222
21.5.6 Alkohol 222
21.6 Pohybová aktivita 222
21.7 Rozšíření doporučení 1 uvedeného v tabulce 21.3 pro každodenní život 223
21.8 Infekce 224
21.8.1 HPV – lidský papilomavirus 224
21.8.2 Virus hepatitidy B 225
21.8.3 Virus hepatitidy C 225
21.8.4 Epsteina–Barrové virus 225
21.8.5 Humánní herpes virus 8 226
21.8.6 Virus humánní T-buněčné leukemie (human T cell leukemia/lymphoma virus) 226
21.8.7 Helicobacter pylori 226
21.8.8 Další infekční etiologická agens maligních chorob 227
21.9 Ionizující a UV záření 227
21.9.1 Prenatální radiologická diagnostika 227
21.9.2 Interval od ozáření do vzniku nádoru 227
21.9.3 Ultrafialové záření (ultraviolet irradiation – UV) 227
21.10 Chemická karcinogeneze 227
21.10.1 Dioxiny 229
21.10.2 Problémy dusičnanů (nitrátů) a dusitanů (nitritů) v potravě a v pitné vodě 230
21.11 Profesionální expozice 230
21.12 Reprodukční faktory 231
21.13 Hereditární dispozice a familiární výskyt určitých nádorů 231
21.14 Chemoprofylaxe 231
21.14.1 Inhibice metabolismu kyseliny arachidonové v rámci chemoprofylaxe nádorů 232
21.14.2 Prevenci karcinomu prsu preparáty s antiestrogenním účinkem 233
21.14.3 Přehled chemoprofylaktických studií fáze III testující vitaminovou a další suplementaci. 234
21.14.4 Závěry pro praxi 236

22 Sekundární prevence zhoubných nádorů, aneb jak snížit riziko úmrtí na maligní onemocnění *(Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Čermák A., Zavoral M., Kalábová R., Chovanec J., Crha J., Skřičková J., Dvořák K., Adamová Z., Král Z., Červinek L., Chlupová J., Halámková J., Vokurka J.)* **245**
22.1 Definice pojmů a obecné informaci o prevenci maligních chorob 245
22.1.1 Primární prevence 245
22.1.2 Sekundární prevence – metodické možnosti 245
22.1.3 Terciální prevence 247
22.2 Teoretické poklady pro rozhodnutí o použití onkologických preventivních kontrol (screeningu) 247
22.2.1 Definice pojmů 247

22.2.2 Efektivita nákladů ... 250
22.2.3 Informace, které vedou k doporučení preventivního screeningového programu ... 250
22.3 Karcinom prsu ... 251
22.3.1 Doporučený screening v ČR ... 251
22.3.2 Doporučení pro členské státy EU z roku 2000 ... 251
22.3.3 Doporučení dle American Cancer Society z roku 2004 ... 251
22.3.4 Screeningové a diagnostické metody ... 253
22.3.5 Důkazy účinnosti screeningových mamografických programů ... 254
22.4 Karcinom konečníku a tlustého střeva ... 255
22.4.1 Doporučený screening v ČR ... 255
22.4.2 Doporučení pro pacienty s nezvýšeným rizikem pro EU z roku 2000 ... 258
22.4.3 Doporučení pro pacienty dle ACS (American Cancer Society) ... 258
22.4.4 Doporučení Rakouské hematoonkologické společnosti ... 259
22.4.5 Screeningové a diagnostické metody ... 259
22.4.6 Důkazy účinnosti ... 260
22.5 Karcinom prostaty ... 262
22.5.1 Doporučený screening a navazující vyšetřování v ČR ... 262
22.5.2 Doporučení pro členské státy EU z roku 2000 ... 263
22.5.3 Doporučený screening dle ACS z roku 2004 ... 263
22.5.4 Screeningové a diagnostické metody ... 264
22.5.5 Důkazy účinnosti ... 265
22.6 Karcinom plic ... 266
22.6.1 Preventivní kontroly zahrnující RTG snímkování a cytologii sputa nejsou doporučené pro screening ... 266
22.7 Karcinom čípku děložního ... 267
22.7.1 Doporučení České gynekologické společnosti pro screeningový program cervikálních prekanceróz (www.levret.cz) ... 267
22.7.2 Doporučený screening pro členské státy EU z roku 2000 ... 267
22.7.3 Doporučený screening dle ACS z roku 2004 ... 267
22.7.4 Metody preventivních kontrol a diagnostiky ... 268
22.7.5 Důkazy účinnosti ... 268
22.8 Karcinom endometria ... 268
22.8.1 Doporučený screening pro definované skupiny žen s vyšším rizikem ... 269
22.9 Karcinom vaječníků ... 269
22.9.1 Co víme o preventivních kontrolách zaměřených na tuto nemoc ... 269
22.10 Testikulární nádory ... 270
22.10.1 Doporučené preventivní kontroly ... 270
22.11 Maligní melanom a nemelanomové nádory kůže ... 270
22.11.1 Screeningová doporučení ... 271
22.11.2 Diagnostické metody ... 271
22.12 Preventivní prohlídky definované Vyhláškou č. 56/1997 Sb., kterou se stanoví obsah a časové rozmezí preventivních prohlídek ve znění vyhlášky č. 193/2000 Sb., a vyhlášky č. 372/2002 Sb. ... 271
22.13 Prevencia vo SR *(Mistrík M.)* ... 272
22.14 Individuální preventivní prohlídky nad rozsah screeningových programů uvedených ve vyhlášce ... 274
22.15 Shrnutí informací o sekundární prevenci ... 275

23 Léčba infekcí nemocných s maligními chorobami obecně a odkaz na doporučené postupy 283

Predslov

Malígne choroby majú vzostupný trend, je nutné ich hrozbu brať vážne, neignorovať ich. Každý lekár by se mal pripraviť na stretnutie s nimi u svojich pacientov, ale nielen u nich, ohrozujú jeho blízkych i jeho samého. Preto je dôležité maximálne využiť informacie i primárnu a sekundárnu prevenciu.

Jedným z dôvodov narastania počtu malígnych chorôb je starnutie populácie, ďalším je meniaci sa svet v ktorom žijeme.

Pri očakávanom poklese kardiovaskulárnej morbidity a mortality bude narastať dôležitosť erudície v manažmente malignít a ich prevencii. Stále širší okruh lekárov sa stretne s otázkami, na ktoré nájde odpoveď v tejto knihe. A aj zvedavý pacient – laik porozumie mnohému, a ocení informácie o možnostiach kontroly bolesti, výžive či prínose preventívnych prehliadok. Veľakrát sa ani u špecialistu nedočká zrozumiteľnej odpovede na mnohé praktické a životne dôležité otázky.

Veľkú šancu na podstatné zvýšenie efektivity terapie ponúka racionálny skríning v rámci periodických preventívnych vyšetrení. Včasný záchyt in situ proliferujúcej malignity umožňuje využiť dobové kuratívne liečebné prístupy. Je zrejmé, že hlavne na poli prevencie (nielen z hľadiska rozsahu ale aj jej kvality) stále výrazne zaostávame za vyspelými krajinami. Preventívne prehliadky majú svoj prínos i svoje náklady. Preto je zreteľné, že odoporučený rozsah skríningu je u nás menší ako v krajinách s väčšou ekonomickou silou.

Tu by mohla významne pomôcť informovaná a zanietená odborná a laická verejnosť. A hlavne kompetentná zdravotnícka administratíva.

V ostatných rokoch (desaťročiach) sme svedkami významného pokroku v poznatkoch o kostnom postihnutí pri malignite. K dispozícii máme celý rad dobových diagnostických metód, ktoré zásadne menia algoritmy vyšetrovacích postupov. Okrem nových biochemických markerov a klasického röntgenu je tu počítačová tomografia, magnetická rezonancia, scintigrafia skeletu pomocou ^{99m}Technecium sestamibi alebo pozitívna elektronová tomografia.

Súčasne sa významne rozšírili aj terapeutické možnosti dostupnosťou širokej a pestrej palety liečiv, vrátane cielenej terapie pomocou monoklonových protilátok. Integrálnu súčasť štandardnej a komplexnej liečby kostnej nádorovej choroby predstavujú bisfosfonáty. Pre klinickú prax sú dôležité nielen teoretické informácie o týchto liekoch, ale aj číslami z metanalýz dokumentovaná ich účinnosť a prehľad ich indikácií a doporučení pre praktickú liečbu. Veľkým prínosom je erudovaná ortopedická liečba hroziacich alebo rozvinutých komplikácií, radioterapia a liečebná rehabilitácia.

Pokiaľ už malígna choroba vznikne, tak si každý pacient kladie otázku: Ak budem mať bolesti, budú sa dať zmierniť? Rozsiahla kapitola o liečbe bolesti odráža prudký rozvoj farmakológie aj v tejto oblasti. Súčasne prináša praktické informácie o farmakológii liekov, ktoré sa používajú na liečbu bolesti, ale aj praktické doporučenia. Svoje miesto má taktiež psychoterapia pri liečbe bolesti.

Príliš často sa vyskytujú práve rezervy v rámci adekvátnej kontroly bolesti. Pritom neposkytnutie primeranej analgetickej terapie je možno považovať za zanedbanie základnej zdravotnej starostlivosti o trpiaceho chorého. Navyše, zlepšenie kvality často limitovaného prežitia chorých je možné s úspechom dosiahnuť celým radom bežne dostupných liečiv, prípadne ich kombináciami, čo minimalizuje ich vedľajšie účinky. Napriek hmatateľným pokrokom v terapii malignít a metastazujúcich nádorov sme stále príliš často veľmi málo úspešní. Veľa, veľmi veľa ostáva urobiť. Oveľa viac, ako sa dosiahlo doteraz.

M. Mistrík

BA 28.2.2005

Úvod

Maligní choroby nejsou nijak vzácné. V průběhu života vznikne nejméně jedna maligní nemoc u každého třetího obyvatele naší republiky a každý čtvrtý obyvatel této země na maligní chorobu zemře.

Americká onkologická společnost udává, že u mužů je doživotní riziko vzniku malignity 44,70 % a úmrtí na malignitu: 23,61 %. U žen je doživotní riziko vzniku malignity 38 %, úmrtí na malignitu 25 %.

V grafech 1 a 2 informujeme o incidenci nejčastějších maligních chorob v ČR. Graf 3 přináší nelichotivá čísla o průměrném 5letém přežití onkologických pacientů v Evropě. V této tabulce je ČR za evropským průměrem. Je otázka proč. Domníváme se, že příčinou bude spíše pozdní diagnostika než způsoby léčby.

Graf 4 informuje o pořadí ČR dle incidence maligních chorob. Další grafy 5, 6, 7 a 8 informují o umístění ČR v žebříčku incidence některých maligních chorob a graf 9 o vzestupu incidence těchto chorob v posledních letech.

Tato data dokazují, že jde o velmi vážného nepřítele, takže je jeho hrozbu nutno brát vážně a teoreticky se na setkání s tímto nepřítelem připravit.

O tom, co je možné dělat, aby se zmenšilo riziko vzniku manifestní maligní choroby, informují kapitoly 20 a 21, věnované primární a sekundární prevenci. Oblast hereditárních nádorů zde však neprobíráme, odkazujeme zájemce na podrobnou kapitolu v knize *Obecná onkologie a podpůrná léčba, Adam, Vorlíček, Koptíková - Grada 2003.*

Pokud však již manifestní maligní choroba vznikne, velmi často postihuje skelet a trápí nemocného intenzivními bolestmi, omezuje jeho pohyb a někdy způsobuje dokonce paraparézu či paraplegii.

Kapitoly 1 až 20 této publikace jsou zaměřeny i na možnosti komplexní podpůrné léčby při metastatickém kostním postižení.

- Hlavním cílem (*primary endpoint* v dnešní medicínské hantýrce) této publikace je tedy shrnutí možností podpůrné a paliativní léčby při postižení kostí (kapitoly 1 až 20).
- Druhým hlavním cílem je nabídnout přesné informace o možnosti primární a sekundární prevence (kapitoly 21 a 22).
- Prvním vedlejším cílem *(secondary endpoint)* této publikace je podrobně informovat o lécích ze skupiny bisfosfonátů a nastavit zrcadlo jejich účinnosti.
- Druhým vedlejším cílem je poskytnout čtenáři čerstvý pohled na farmakologii analgetik z pozice roku 2005. I když analgetikům byly věnovány četné články v českých lékařských časopisech, v roce 2005 není k dispozici aktuální farmakologická monografie z této oblasti.

Tyto cíle uvádíme na vysvětlení asymetricky většího rozsahu kapitoly o bisfosfonátech a analgeticích.

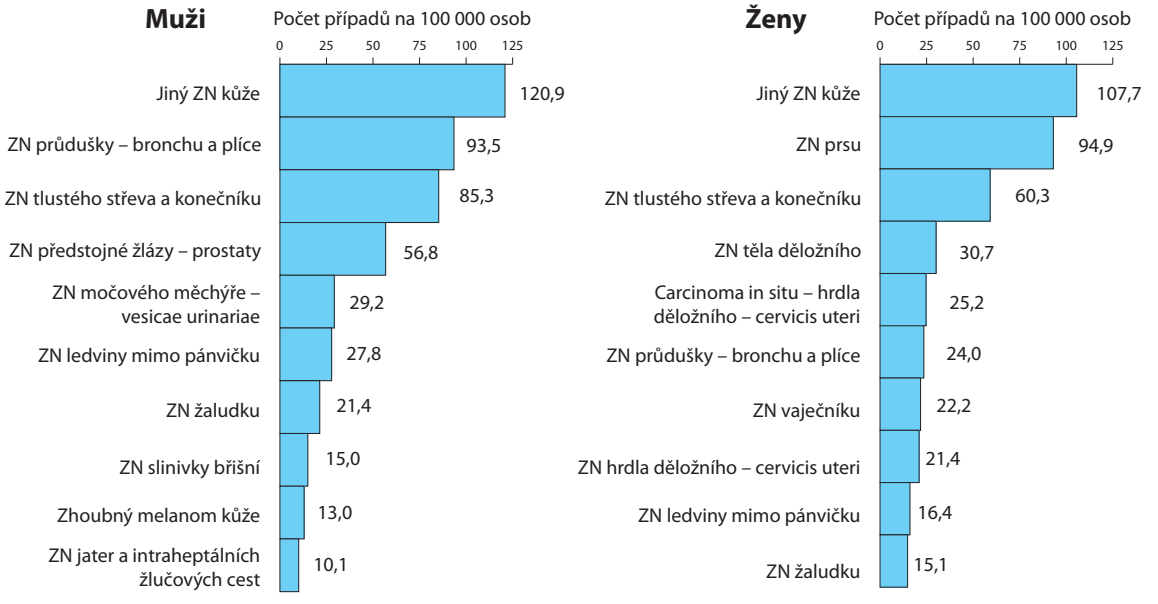
Doufáme, že publikace přinese užitečný přehled informací pro všechny lékaře, ošetřující tyto nemocné, ale možná v ní najdou poučení i nelékaři.

A ještě jedna drobnost. Uvědomili jsem si, že pokud lékaři chtějí psát přehled o klinických studiích, hodnotit je a dělat z nich závěry pro praxi, musí mít úplné vzdělání přes plánování a statistické hodnocení klinických studií, nebo musí mít za spoluautora odborníka na tuto oblast vědy. A proto jsou spoluautoři této publikace odborníci na klinické studie z CBA – Centrum biostatistiky a analýz LF a PřF Masarykovy univerzity v Brně, a jsou autory závěrečného hodnocení nových preparátů bisfosfonátů.

Autoři

Graf 1

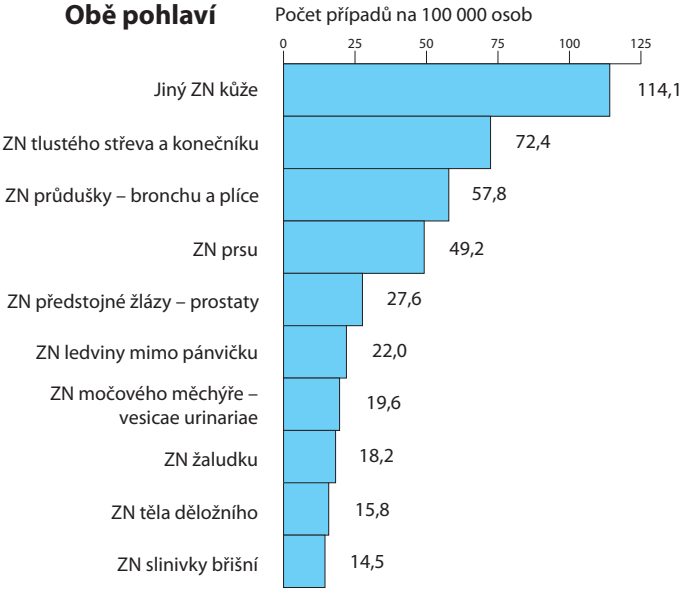
Nejčastější onkologické diagnózy v ČR – rok 1999



Zdroj: ÚZIS ČR

Graf 2

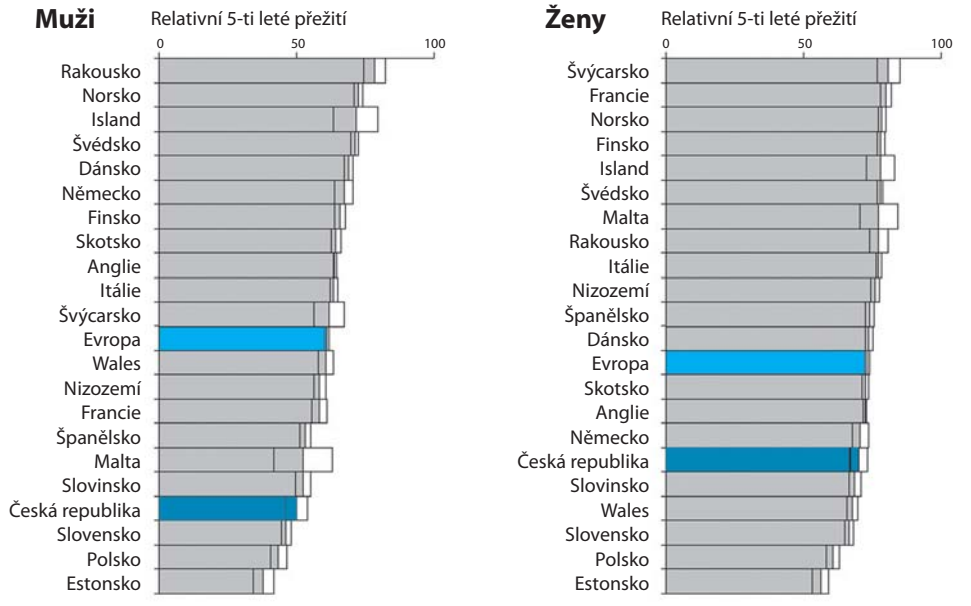
Nejčastější onkologické diagnózy v ČR – rok 1999



Zdroj: ÚZIS ČR

Graf 3

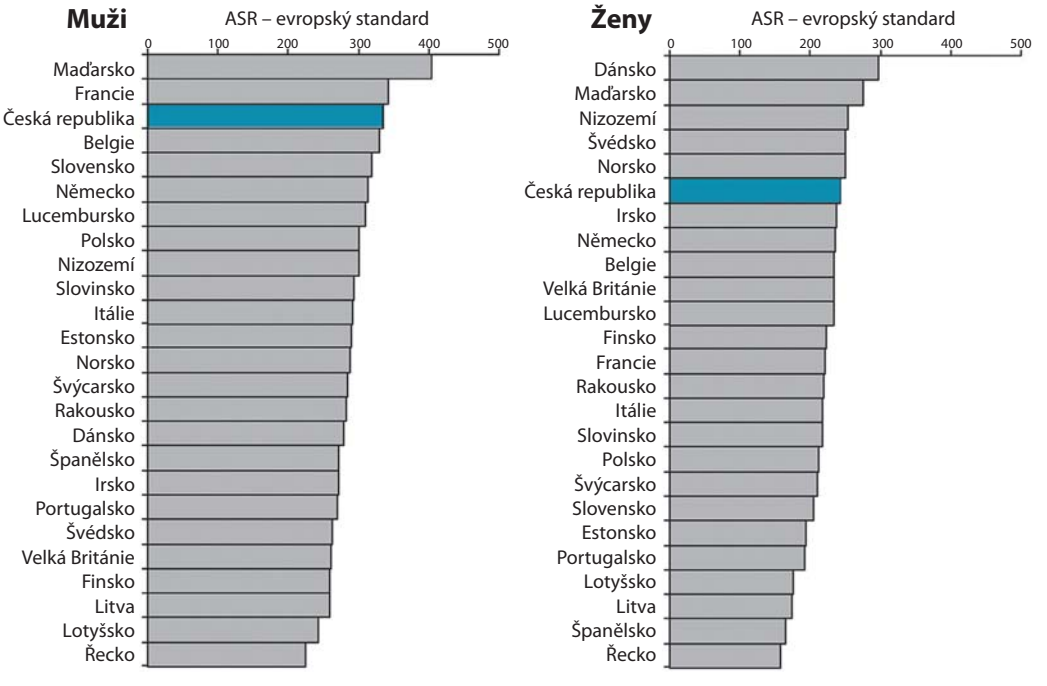
Relativní 5-ti leté přežití pacientů všech onkologických diagnóz – věk 15–44 let, data za období 1990–1994



Zdroj: EUROCARE-3

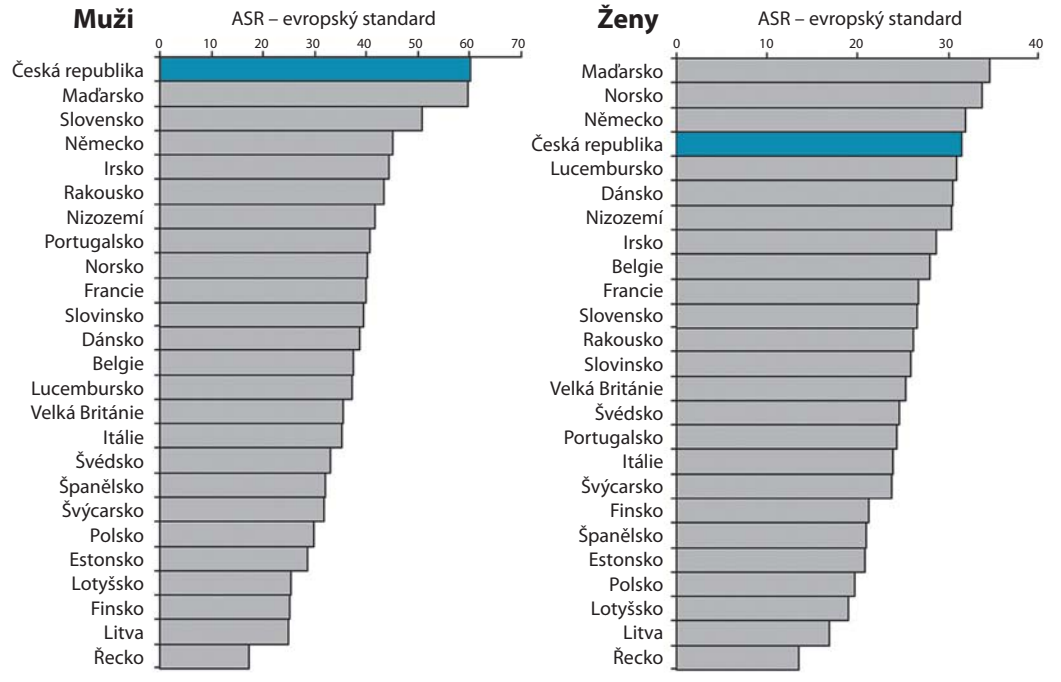
Graf 4

Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích: **Všechny novotvary kromě ZN kůže**



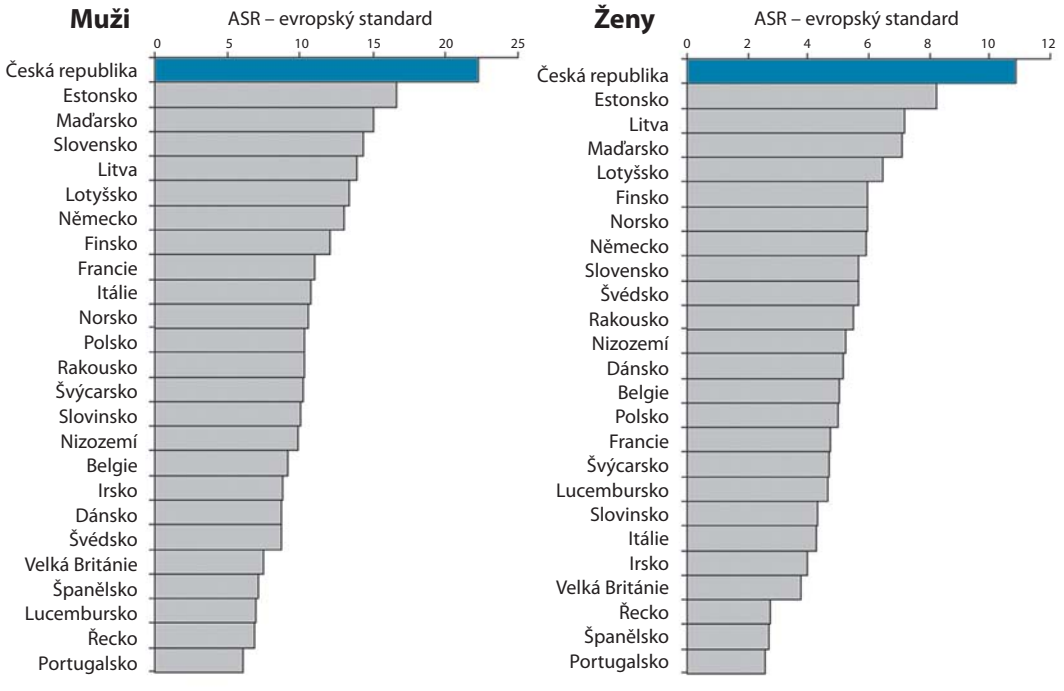
Zdroj: Globocan 2000

Graf 5 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích: **ZN tlustého střeva a konečníku**



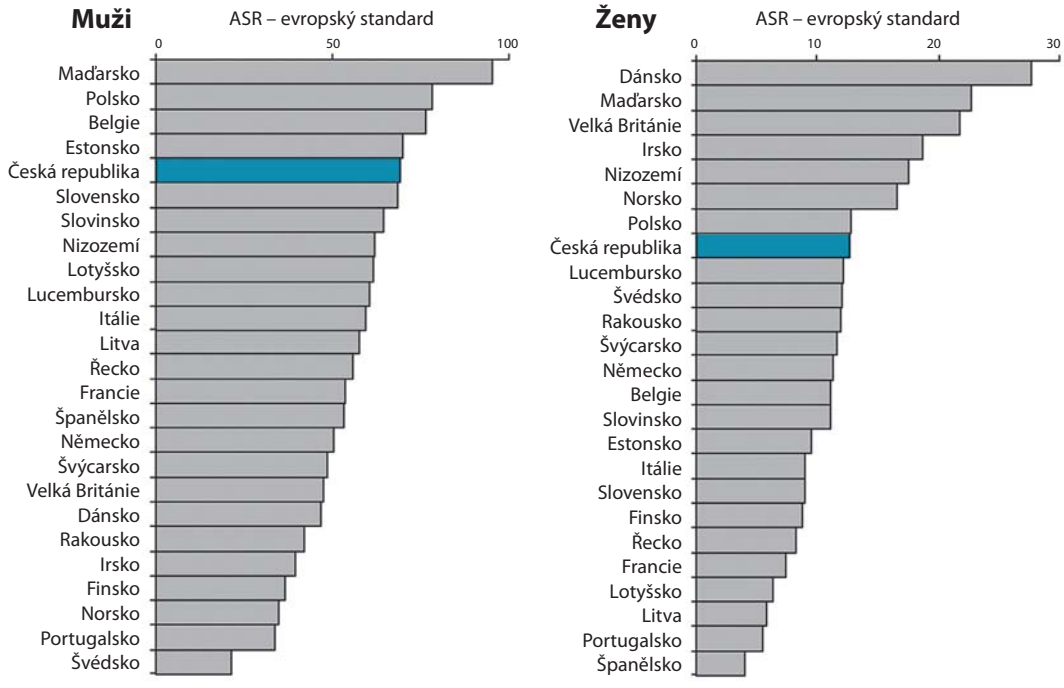
Zdroj: Globocan 2000

Graf 6 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích: **ZN ledviny**



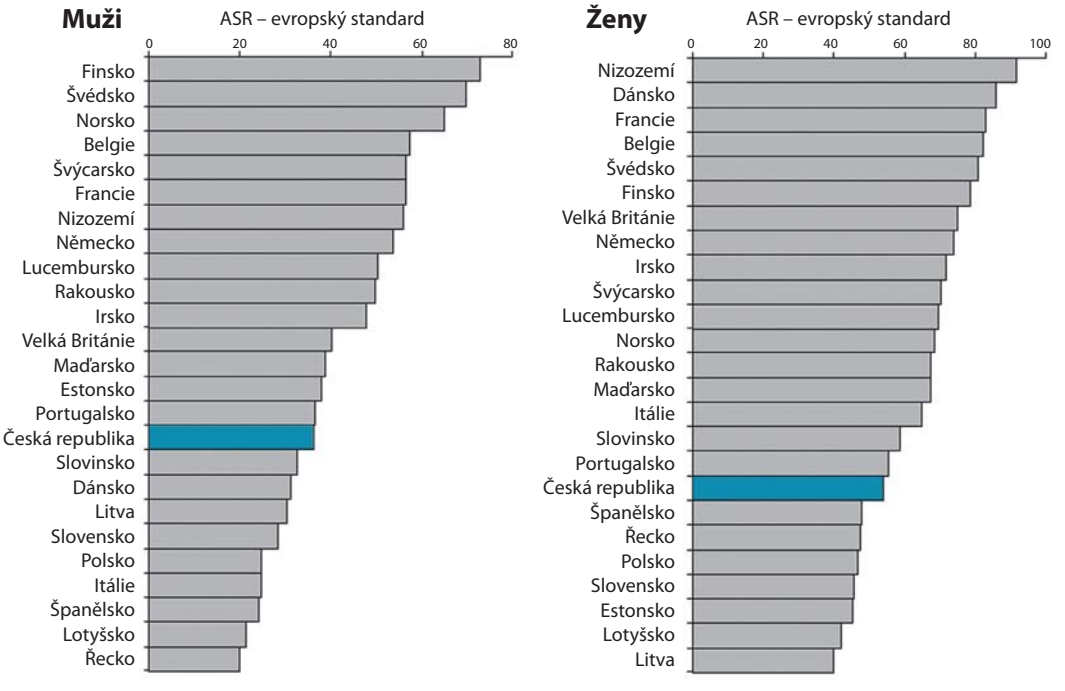
Zdroj: Globocan 2000

Graf 7 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích:
ZN bronchu a plíce



Zdroj: Globocan 2000

Graf 8 Incidence zhoubných nádorů ve vybraných evropských zemích:
ZN prostaty **ZN prsu**



Zdroj: Globocan 2000