

 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, umísťování 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.





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 Červínek, 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 Skříčková, 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 Štourač, Ph.D., prof. RNDr. Eva Táborská, CSc.,
doc. MUDr. Miroslav Tomáška, 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, Vaniček 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 sestamibi ^{99m} (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., Tomiška 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 čelistí	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 (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Krejčí M.</i>).....	69
6.1	Producentem doporučené dávkování Bonefosu	69
6.1.1	Nitrožilní léčba hyperkalcemie	69
6.1.2	Perorální léčba maligních osteolytických 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 poškození ..	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 (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M.</i>)	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 (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Krejčí M., Pour L.</i>)	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 (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Pour L., Hájek R., Novotná H., Čermáková Z.</i>) .	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 (<i>Adam Z., Vorlíček J.</i>)	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 (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Sedláčková Š., Krejčí M.</i>)	99
11.2	Závěrečné zhodnocení zoledronatu a ibandronatu z pohledu statistika a odborníka hodnocení klinických studií (<i>Svobodník A.</i>)	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 (<i>Chaloupka R., Štourač P.</i>)	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 oktrotidem	126
15	Léčba bolesti – neurofyzilogické 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 bolesti 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	Levometaodon (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 (buprenorfin, pentazocin, nalbuřin)	180
17.5.1	Buprenorfin v lingvetaách a injekcích	180
17.5.2	Transdermální forma buprenorfinu – Transtec	180
17.5.3	Pentazocin	183
17.5.4	Nalbuřin	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 Doplnující medikace při nádorových bolestech (adjuvantní analgetika neboli též koanalgetika) a invazivní postupy

	<i>(Boleloucký Z., Ševčík P., Adam Z., Bednařik J., Sláma O.)</i>	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	Analgesedace při krátkodobých diagnostických a léčebných výkonech (Ševčík P., Adam Z.).....	201
19.1	Organizační a materiální předpoklady pro provedení analgesedace	201
19.1.1	Organizační pokyny pro pacienta	201
19.1.2	Materiální předpoklady pro provedení analgesedace	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 analgesedaci	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 analgesedaci	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	Chemoprolaxe	231
21.14.1	Inhibice metabolismu kyseliny arachidonové v rámci chemoprolaxe nádorů	232
21.14.2	Prevenici karcinomu prsu preparáty s antiestrogenním účinkem	233
21.14.3	Přehled chemoprolaktických 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 (<i>Adam Z., Vorlíček J., Mistrík M., Čermák A., Zavoral M., Kalábová R., Chovanec J., Crha J., Skříčková J., Dvořák K., Adamová Z., Král Z., Červinek L., Chlupová J., Halámková J., Vokurka J.</i>)	245
22.1	Definice pojmů a obecné informace 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 konečnicku 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 hematooonkologické 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	Prevenecia vo SR (<i>Mistrík M.</i>)	272
22.14	Individuální preventivní prohlídky nad rozsah screeningových programů uvedených ve vyhlášce	274
22.15	Shrnutí informací o sekundární prevenci	275

Predslov

Malígne choroby majú vzostupný trend, je nutné ich hrozbu brať vážne, neignorovať ich. Každý lekár by sa mal pripraviť na stretnutie s nimi u svojich pacientov, ale nielen u nich, ohrozujú jeho blízkych i jeho samého. Preto je dôležité maximálne využiť informácie 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 skrining v rámci periodických preventívnych vyšetrení. Včasný záchyt in situ proliferujúcej malignity umožňuje využiť dobové kuratívne liečebné prístupy. Je zrejme, 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 odporúčený rozsah skriningu 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}Techne-cium 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 doporučená. 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

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 analgetících.

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