

Received: 16.03.2011

Accepted: 24.03.2011

Published: 29.04.2011

Charakterystyka leków przeciwwymiotnych stosowanych u pacjentów w trakcie leczenia cytostatycznego z powodu choroby nowotworowej ze szczególnym uwzględnieniem preparatu aprepitant

Antiemetic drugs used during anticancer chemotherapy, with special emphasis on aprepitant

Характеристика противорвотных лекарств применяемых пациентами во время цитостатического лечения в связи с раковым заболеванием и обращением особенного внимания на апрепитант

Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego. Kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. n. med. Jerzy Stelmachów

Correspondence to: Katedra i Klinika Położnictwa, Chorób Kobięcych i Ginekologii Onkologicznej II Wydziału Lekarskiego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego, ul. Kondratowicza 8 E, 03-242 Warszawa

Source of financing: Department own sources

Streszczenie

Nudności i wymioty to objawy występujące u 70% leczonych pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową, mające ogromny wpływ na ich jakość życia i codzienną aktywność. Nasilenie nudności i wymiotów zależy od następujących czynników: rodzaju chemioterapeutyku, dawki leku, programu leczenia oraz drogi podania leku, a także od wieku, płci, nadużywania alkoholu. Do nowych leków przeciwwymiotnych należy EMEND, którego substancją czynną jest aprepitant. Charakteryzuje się on działaniem antagonistycznym do receptora neurokininy 1 (NK1). *In vivo* receptor NK1 jest pobudzany przez połączenie z substancją P i to związanie powoduje wystąpienie uczucia nudności oraz wymioty. EMEND, wykazując działanie blokujące tę reakcję, uniemożliwia przyłączenie się substancji P do receptora NK1. Jednocześnie aprepitant nie wykazuje powinowactwa do receptora serotoninowego, dopaminowego ani dla kortykosteroidów. Pomimo ogromnego rozwoju w zakresie leczenia chemioterapeutycznego chorych na nowotwory złośliwe nie dokonał się znaczny postęp w zakresie leczenia nudności i wymiotów – objawów niepożądanych leczenia cytostatykami istotnie obniżających jakość życia pacjentów. Z tego względu w roku 2009 przedstawiciele dwóch towarzystw naukowych – European Society for Medical Oncology (ESMO) oraz Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) – spotkali się w Perugii w celu wypracowania konsensusu w postępowaniu profilaktycznym i leczniczym w tej grupie chorych. W trakcie spotkania doprowadzono do przedstawienia zaleceń w postępowaniu profilaktycznym i leczniczym w tej grupie chorych. Zalecenia te w zależności od celu profilaktyki przedstawiono w poniższym tekście.

Słowa kluczowe: leki przeciwwymiotne, aprepitant, rak jajnika, chemioterapia, leczenie operacyjne

Summary

Nausea and vomiting are symptoms occurring in 70% of patients treated for late-stage cancer, exerting a tremendous impact on their quality of life and everyday activity. Severity of nausea and vomiting depends on the following factors: type and dose of cytostatic agent, treatment protocol and way of administration, as well as on the patient's age, gender and alcohol abuse. Novel antiemetic drugs include EMEND, containing aprepitant as active substance. It acts by blocking neurokinin 1 receptor (NK1). *In vivo*, NK1 receptor is activated by binding substance P, which results in feeling of nausea and vomiting. EMEND blocks this reaction by preventing binding of substance P to the NK1 receptor. Furthermore, this agent does not show any affinity to serotonin-, dopamine- or corticosteroid-associated receptors. In spite of a noticeable progress in cancer chemotherapy, no worthwhile improvement has been obtained in the treatment of nausea and vomiting – well known adverse effects of cytostatics, considerably compromising the patients' quality of life.

Therefore, in 2009, representatives of two scientific societies – the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) – have met in Perugia, Italy, in order to develop a consensus concerning preventive and therapeutic management in this group of patients. This meeting has produced recommendations for prevention and treatment of chemotherapy-associated nausea and vomiting. These guidelines, depending on goal of prevention, are presented in the paper.

Key words: antiemetic drugs, aprepitant, ovarian cancer, chemotherapy, surgical treatment

Содержание

Тошнота и рвота являются симптомами появляющимися у 70% пациентов лечащихся с развитой болезнью связанной с новообразованиями, которые имеют огромное влияние на качество их жизни и повседневную активность. Усиление тошноты и рвоты зависит от следующих факторов: типа химиотерапевтики, дозы принимаемых лекарств, программы лечения и способа подачи лекарства, а также возраста, пола, злоупотребления спиртных напитков. К числу новых противорвотных лекарств относится ЭМЕНД, активное вещество которого это апрепитант. Он характеризуется антагонистическим воздействием на рецептор нейрокинина 1 (НК1). *In vivo* рецептор НК1 стимулируется посредством соединения с веществом П, связь которого вызывает появление чувства тошноты и рвоты. Этот препарат, вызывая действие, которое блокирует упомянутую реакцию, делает невозможным присоединение субстанции П к рецептору НК1. Одновременно апрепитант не проявляет родственных связей с серотониновым рецептором, допаминовым, а также с кортикостероидами. Несмотря на огромное развитие в области химиотерапевтического лечения больных страдающих злокачественными новообразованиями не произошел значительный прогресс в области лечения тошноты и рвоты – нежелательных симптомов лечения при использовании цитостатиков существенно ухудшающих качество жизни пациентов. Принимая это во внимание в 2009 году представители двух научных организаций – Европейского Общества Медицинской Онкологии (сокращенное название на английском языке ЭСМО) и Международной Ассоциации Специалистов в области Симптоматической Терапии Злокачественных Новообразований (сокращенное название на английском языке МАСКК) – встретились в г. Перуджа для разработки консенсуса в профилактическом и терапевтическом поведении в рассматриваемой группе больных. Во время этой встречи ее участники разработали рекомендации относительно профилактического и терапевтического поведения относительно упомянутой группы больных. Эти рекомендации в зависимости от цели профилактики представлены в публикуемом тексте.

Ключевые слова: лекарства противорвотные, апрепитант, рак яичника, химиотерапия, лечение операционное

Nudności i wymioty to objawy występujące u 70% leczonych pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Stanowią one istotny problem leczniczy ze względu na fakt, że mają ogromny wpływ na jakość życia pacjentów i ich codzienną aktywność⁽¹⁾. Występują także u blisko połowy chorych w schyłkowych stadiach takich chorób nienowotworowych, jak niewydolność serca, przewlekła obturacyjna choroba płuc czy niewydolność nerek^(2,3). Częstość występowania zwiększa się wraz ze stopniem zaawansowania choroby⁽⁴⁾. Nasilenie nudności i wymiotów zależy od:

- rodzaju chemioterapeutyku;
- dawki leku;
- programu leczenia oraz drogi podania leku;
- wieku, płci, nadużywania alkoholu⁽⁵⁾.

Nudności definiuje się jako subiektywne, nieprzyjemne uczucie zlokalizowane w gardle bądź w nadbrzuszu, któremu towarzyszy zespół objawów wegetatywnych, takich jak bledość skóry, potliwość, ślinotok oraz tachykardia⁽⁶⁻⁸⁾. Zwykle po nudnościach następują wymioty. Są one odruchowym, wstecznym przemieszczeniem treści żołądkowej do jamy ustnej i na zewnątrz, w wyniku skurczów przepony oraz mięśni brzucha⁽⁶⁻⁸⁾. Klinicznie nudności i wymioty dzieli się na przepowiadające, ostre i późne. Granicą między dwoma ostatnimi jest okres 24 godzin od zadziałania czynnika sprawczego. Nudności

Nausea and vomiting occurs in 70% of the patients managed for advanced cancer and pose a considerable therapeutic problem, as it has an enormous impact on the patients' quality of life and daily activities⁽¹⁾. It also occurs in nearly half of the patients with end stages of such non-cancer conditions as heart failure, chronic obstructive pulmonary disease and renal failure^(2,3). The incidence of nausea and vomiting increases with the severity of the underlying condition⁽⁴⁾. The severity of nausea and vomiting depends on the following factors:

- type of the chemotherapeutic agent;
- dose of the chemotherapeutic agent;
- treatment schedule and route of administration;
- age, sex, alcohol abuse⁽⁵⁾.

Nausea is defined as a subjective unpleasant feeling localized in the pharynx or epigastrium accompanied by a syndrome of autonomic signs and symptoms, such as pallor, sweating, salivation and tachycardia⁽⁶⁻⁸⁾. Nausea is often followed by vomiting. Vomiting is a reflex retrograde movement of the gastric contents to and out the oral cavity resulting from contractions of the diaphragm and abdominal muscles⁽⁶⁻⁸⁾. Clinically, nausea and vomiting is divided into anticipatory, acute and late. Acute nausea and vomiting occurs within 24 hours and late nausea and vomiting more than 24 after exposure to the

i wymioty przepowiadające występują jeszcze przed jego działaniem. Nudności i wymioty mogą mieć charakter dolegliwości opóźnionych (zwykle nie są one poprzedzone objawami ostrymi), przetrwałych (trwają powyżej kilku dni) oraz opornych (gdy nie reagują na stosowane środki farmakologiczne)⁽⁹⁾.

Patogeneza występowania tych towarzyszących zwykle zaawansowanej chorobie nowotworowej objawów jest dobrze udokumentowana. Odruchy aferentne i eferentne skutkujące pojawieniem się nudności i wymiotów są integrowane przez dwa odrębne ośrodki zlokalizowane na poziomie centralnego układu nerwowego. Pierwszym z nich jest strefa chemoreceptorowa, zlokalizowana w dnie komory czwartej mózgu, gdzie bariera krew-mózg jest słabo wykształcona. Jest ona pobudzana przez substancje krążące w płynie mózgowo-rdzeniowym oraz we krwi, jak również przez włókna nerwu błędnego i przedsionkowego^(2,6,8). W obrębie tej strefy znajdują się receptory dla dopaminy (D_2), serotoniny (5-HT₃), acetylocholiny (ACh) oraz opioidów (μ_2)⁽⁶⁾. Informacje ze strefy chemoreceptorowej, kory mózgu, wzgórza, podwzgórza, nerwu językowo-gardłowego oraz nerwów trzewnych docierają do ośrodka wymiotnego zlokalizowanego w rdzeniu przedłużonym. Stacją przekaźnikową jest jądro szlaku samotnego, w którym znajdują się receptory dla serotoniny (5-HT₃), dopaminy (D_2) oraz histaminy (H_1). Efektem pobudzenia receptorów w strefie chemoreceptorowej oraz w ośrodku wymiotnym jest odruch wymiotny wywołany poprzez synchroniczne zaistnienie kilku czynników: pojawienia się perystaltyki w górnym odcinku przewodu pokarmowego, relaksacji wpustu żołądka i przełyku, skurczu mięśni międzyżebrowych, przepony oraz mięśni brzusznych, co w efekcie daje wyrzut treści żołądkowej przez usta przy zamkniętej głośni⁽¹⁰⁾. Zidentyfikowano 17 neurotransmiterów oraz receptorów w obrębie strefy chemoreceptorowej oraz jądra pasma samotnego⁽¹¹⁾. Znanych jest 5 receptorów dla dopaminy, z czego udowodnioną rolę w patogenezie nudności i wymiotów ma receptor D_2 . Antagonizm wobec tego receptora był podstawą działania leków przeciwwymiotnych starej generacji, takich jak haloperidol czy metoklopramid. Trwają badania nad rolą receptora D_3 na modelach zwierzęcych⁽⁵⁾. Spośród receptorów serotoninowych największe znaczenie ma 5-HT₃, którego antagonistą selektywnym jest ondansetron. Działanie przeciwwymiotne metoklopramidu w pewnym stopniu opiera się także na blokowaniu tego receptora. Oprócz wyżej wymienionych receptorów ważną rolę odgrywają też receptory histaminowe, acetylocholinowe, kanabinoidowe, endorfinowe oraz receptory dla kwasu gamma-aminomasłowego⁽⁵⁾. W odróżnieniu od innych leków przeciwwymiotnych, których działanie opiera się na antagonizmie w stosunku do odpowiednich receptorów, działanie kanabinoidów polega na pobudzaniu receptora CB1⁽⁵⁾.

Pomimo ogromnego rozwoju w zakresie chemioterapii chorych na nowotwory złośliwe nie dokonał się znaczny postęp w zakresie leczenia nudności i wymiotów – objawów niepożądanych leczenia cytostatykami istotnie obniżających jakość życia. Z tego względu w roku 2009 przedstawiciele dwóch towarzystw naukowych – European Society for Medical Oncology (ESMO) oraz Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) – spotkali się w Perugii w celu wypracowania

triggering factor. Anticipatory nausea and vomiting occurs before exposure to the triggering factor. Nausea and vomiting may also be described as delayed (not preceded by acute manifestations), persistent (lasting more than several days) or refractory (not responding to pharmacological agents)⁽⁹⁾.

The pathogenesis of nausea and vomiting, which usually accompanies advanced cancer, is well documented. Afferent and efferent reflexes resulting in the development of nausea and vomiting are integrated by two separate centers localized in the central nervous system. The first one is referred to as the chemoreceptor trigger zone and is localized on the floor of the fourth ventricle, where the blood-brain barrier is poorly developed. It is stimulated by substances circulating in the cerebrospinal fluid and in the blood and by fibers of the vagal and vestibular nerves^(2,6,8). Receptors for dopamine (D_2), serotonin (5-HT₃), acetylcholine (ACh) and opioids (μ_2) are present in this area⁽⁶⁾. Information from the chemoreceptor trigger zone, cortex, thalamus, hypothalamus, glossopharyngeal nerve and the visceral nerves reach the vomiting center localized in the medulla oblongata. The signals are switched in the nucleus of the solitary tract, where receptors for serotonin (5-HT₃), dopamine (D_2) and histamine (H_1) are found. Stimulation of the receptors in the chemoreceptor trigger zone and the vomiting center is the gag reflex triggered by simultaneous appearance of several factors: appearance of upper gastrointestinal tract peristalsis, relaxation of the gastric cardia and the esophagus and contraction of intercostal muscles, the diaphragm and abdominal muscles, which results in expulsion of the gastric contents through the mouth against a closed glottis⁽¹⁰⁾.

Seventeen neurotransmitters and receptors have been identified in the chemoreceptor trigger zone and the nucleus of the solitary tract⁽¹¹⁾. Five dopamine receptors are known and the D_2 receptor has been proved to play a role in the pathogenesis of nausea and vomiting. The antagonist activity at this receptor was the underlying mechanism of action of old-generation antiemetics, such as haloperidol or metoclopramide. Studies investigating the role of the D_3 receptor on animal models are ongoing⁽⁵⁾. Of the serotonergic receptors the most important role is played by the 5-HT₃ receptor. Ondansetron is its selective antagonist. The antiemetic effects of metoclopramide are partially also based on inhibition of this receptor. In addition to the receptors mentioned above, an important role is also played by histamine, acetylcholine, cannabinoid, endorphin and gamma-aminobutyric acid (GABA) receptors⁽⁵⁾. In contrast to the other antiemetics, whose action is based on the antagonism for respective receptors, the effects of cannabinoids are a result of stimulation rather than inhibition of the CB1 receptor⁽⁵⁾.

Despite the impressive development of cancer chemotherapy no significant progress has been made in the management of nausea and vomiting, a chemotherapy-induced side effect that considerably reduces the quality of life of cancer patients. This is why representatives of numerous scientific societies – the European Society for Medical Oncology (ESMO) and the Multinational Association of Supportive Care in Cancer

Potencjał emetogeny chemioterapeutyku <i>Emetogenic potential</i>	Lek <i>Chemotherapeutic agent</i>
Wysoki (>90%) <i>High (>90%)</i>	Cisplatyna <i>Cisplatin</i> Streptozocyna <i>Streptozocin</i> Cyklofosfamid ≥ 1500 mg/m² <i>Cyclophosphamide ≥ 1500 mg/m²</i> Karmustyna <i>Carmustine</i> Dakarbazyna <i>Dacarbazine</i>
Średni (30-90%) <i>Moderate (30-90%)</i>	Oksaliplatyna <i>Oxaliplatin</i> Cytarabina > 1 g/m² <i>Cytarabine > 1 g/m²</i> Karboplatyna <i>Carboplatin</i> Ifosfamid <i>Ifosfamide</i> Cyklofosfamid < 1500 mg/m² <i>Cyclophosphamide < 1500 mg/m²</i> Doksorubicyna <i>Doxorubicin</i> Daunorubicyna <i>Daunorubicin</i> Epirubicyna <i>Epirubicin</i> Idarubicyna <i>Idarubicin</i> Irynotekan <i>Irinotecan</i> Azacytydyna <i>Azacitidine</i>
Niski (10-30%) <i>Low (10-30%)</i>	Paklitaksel <i>Paclitaxel</i> Docetaksel <i>Docetaxel</i> Mitoksantron <i>Mitoxantrone</i> Doksorubicyna liposomalna <i>Liposomal doxorubicin</i> Topotekan <i>Topotecan</i> Etopozyd <i>Etoposide</i> Pemetreksed <i>Pemetrexed</i> Metotreksat <i>Methotrexate</i> Mitomycyna <i>Mitomycin</i> Gemcytabina <i>Gemcitabine</i> 5-fluorouracyl <i>5-fluorouracil</i> Trastuzumab <i>Trastuzumab</i> Panitumumab <i>Panitumumab</i>

Tabela 1. Potencjał emetogeny chemioterapeutyków według Roili i wsp. – wytyczne MASCC i ESMO⁽¹²⁾

Table 1. The emetogenic potential of chemotherapeutic agents according to Roila et al. – MASCC and ESMO guidelines⁽¹²⁾

Potencjał emetogeny chemioterapeutyku <i>Emetogenic potential</i>	Lek <i>Chemotherapeutic agent</i>
Minimalny (<10%) <i>Minimal (<10%)</i>	Bleomycyna <i>Bleomycin</i> Busulfan <i>Busulfan</i> 2-chlorodeoksyadenozyna <i>2-chlorodeoxyadenosine</i> Fludarabina <i>Fludarabine</i> Winblastyna <i>Vinblastine</i> Winkrystyna <i>Vincristine</i> Winorelbina <i>Vinorelbine</i> Bewacyzumab <i>Bevacizumab</i>

Tabela 1. Potencjał emetogeny chemioterapeutyków według Roili i wsp. – wytyczne MASCC i ESMO⁽¹²⁾ (cd.)

Table 1. The emetogenic potential of chemotherapeutic agents according to Roila et al. – MASCC and ESMO guidelines⁽¹²⁾ (cont.)

(MASCC) – convened in Perugia in 2009 to reach a consensus on the prevention and treatment of nausea and vomiting in this patient group⁽¹²⁾.

Data on the emetogenic potential of chemotherapeutic agents have been compiled by Hesketh et al.⁽¹³⁾ and modified by Grunberg et al.⁽¹⁴⁾ Table 1 lists chemotherapeutic agents by their potential for triggering nausea and vomiting⁽¹²⁾.

Treatment with ionizing radiation may also cause nausea and vomiting. Levels of risk of these manifestations depending on the area of treatment are summarized in table 2^(12,15).

The principles of antiemetic management of patients receiving cancer chemotherapy are as follows:

- antiemetics should be used each time chemotherapy is given;
- the oral and intravenous routes of administration for antiemetics are equivalent;
- the choice of the drug should depend on the severity of symptoms;
- it should always be borne in mind that these symptoms may also be caused by other factors, such as:
 - a) subileus or ileus,
 - b) vestibular dysfunction,
 - c) central nervous system metastases,
 - d) electrolyte disturbances,
 - e) uremia,
 - f) psychiatric disorders⁽¹⁶⁾.

During the meeting in Perugia in 2009 the representatives of the ESMO and the MASCC presented recommendations on the prevention and management of nausea and vomiting in this group of patients. These recommendations, depending on the purpose of prophylaxis, are summarized in tables 3 and 4.

konsensusu w postępowaniu profilaktycznym i leczniczym w tej grupie chorych⁽¹²⁾.

Potencjał emetogeny chemioterapeutyków został opracowany przez Hesketha i wsp.⁽¹³⁾, a następnie zmodyfikowany przez Grunberga i wsp.⁽¹⁴⁾ W tabeli 1 przedstawiono wykaz leków w zależności od ich potencjału wywoływania nudności i wymiotów⁽¹²⁾.

Leczenie promieniami jonizującymi także może być przyczyną wystąpienia nudności i wymiotów. Stopień ryzyka pojawienia się tych dolegliwości w zależności od napromieniowanego obszaru przedstawia tabela 2^(12,15).

Zasady postępowania przeciwwymiotnego u pacjentów leczonych cytostatykami z powodu nowotworów złośliwych są następujące:

- każdorazowo podczas podawania leków cytostatycznych należy stosować preparaty antiemetogenne;
- drogi doustna i dożylna podania leku przeciwwymiotnego są równoważne;
- wybór leku powinien być uzależniony od stopnia nasilenia dolegliwości;
- zawsze należy mieć na uwadze możliwość powodowania tych samych dolegliwości przez inne czynniki, takie jak:
 - a) pod- lub niedrożność jelit,
 - b) zaburzenia funkcji błędnika,
 - c) przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego,
 - d) zaburzenia elektrolitowe,
 - e) mocznica,
 - f) zaburzenia psychiczne⁽¹⁶⁾.

W trakcie spotkania w Perugii w 2009 roku przedstawiciele European Society for Medical Oncology (ESMO) oraz Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC) przedstawili zalecenia w postępowaniu profilaktycznym i leczniczym w tej grupie chorych. Zalecenia te w zależności od celu profilaktyki zaprezentowano w tabelach 3 i 4.

CHARAKTERYSTYKA GRUP LEKÓW PRZECIWWYMIOTNYCH ORAZ ICH PRZEDSTAWICIELI

METOKLOPRAMID

Działanie przeciwwymiotne metoklopramidu jest sumą blokowania receptora dopaminowego w strefie chemoreceptorowej

Potencjał emetogeny <i>Emetogenic potential</i>	Obszar napromieniany <i>Area of treatment</i>
Wysoki <i>High</i>	Radioterapia całego ciała <i>Total body irradiation</i>
Średni <i>Moderate</i>	Radioterapia połowy ciała <i>Half body irradiation</i> Radioterapia nadbrzucha oraz miednicy <i>Upper abdomen and pelvis</i> Radioterapia polem płaszczowym <i>Mantle field radiotherapy</i> Radioterapia czaszki i rdzenia kręgowego <i>Craniospinal radiotherapy</i>
Niski <i>Low</i>	Radioterapia klatki piersiowej <i>Thorax</i> Radiochirurgia czaszki <i>Cranium</i>
Minimalny <i>Minimal</i>	Radioterapia piersi <i>Breasts</i> Radioterapia regionu głowy i szyi <i>Head and neck irradiation</i> Radioterapia kończyn <i>Extremities</i>

Tabela 2. Stopień ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów w zależności od napromieniowanego obszaru⁽¹⁵⁾

Table 2. Levels of risk of nausea and vomiting with radiotherapy depending on the area of treatment⁽¹⁵⁾

CHARACTERISTICS OF ANTIEMETIC DRUG CLASSES AND THEIR REPRESENTATIVES

METOCLOPRAMIDE

The antiemetic action of metoclopramide is a net effect of its antagonistic activity at dopamine receptors in the chemoreceptor trigger zone of the central nervous system and its prokinetic activity resulting from its agonistic activity at 5-HT₄ receptors. It also shows a weak antagonistic activity at 5-HT₃ receptors⁽⁷⁾. Thanks to stimulating peristalsis of the upper gastrointestinal tract, contracting the sphincter muscle of the gastric cardia and relaxing the pylorus, metoclopramide is useful in the treatment of post-operative patients. It has also been proved to be effective in the treatment of chemotherapy- or radiotherapy-induced vomiting.

Grupa ryzyka <i>Risk group</i>	Profilaktyka <i>Prophylaxis</i>
Wysokie <i>High</i>	Antagonista serotoninowego receptora 5-HT ₃ + deksametazon + aprepitant <i>5-HT₃ receptor antagonist + dexamethasone + aprepitant</i>
Antracyklina + cyklofosfamid (AC) <i>Anthracycline + cyclophosphamide (AC)</i>	Antagonista serotoninowego receptora 5-HT ₃ + deksametazon + aprepitant <i>5-HT₃ receptor antagonist + dexamethasone + aprepitant</i>
Średnie (poza AC) <i>Moderate (other than AC)</i>	Palonosetron + deksametazon <i>Palonosetron + dexamethasone</i>
Niskie <i>Low</i>	Deksametazon <i>Dexamethasone</i>
Minimalne <i>Minimal</i>	Bez wskazań do rutynowej profilaktyki <i>No indications for routine prophylaxis</i>

Tabela 3. Zalecenia w profilaktyce wczesnych nudności i wymiotów⁽¹²⁾

Table 3. Recommendations on the prophylaxis of early nausea and vomiting⁽¹²⁾

Grupa ryzyka <i>Risk group</i>	Profilaktyka <i>Prophylaxis</i>
Wysokie <i>High</i>	Deksametazon + aprepitant <i>Dexamethasone + aprepitant</i>
Antracyklina + cyklofosfamid (AC) <i>Anthracycline + cyclophosphamide (AC)</i>	Aprepitant <i>Aprepitant</i>
Średnie (poza AC) <i>Moderate (other than AC)</i>	Deksametazon <i>Dexamethasone</i>
Niskie <i>Low</i>	Bez wskazań do rutynowej profilaktyki <i>No indications for routine prophylaxis</i>
Minimalne <i>Minimal</i>	Bez wskazań do rutynowej profilaktyki <i>No indications for routine prophylaxis</i>

Tabela 4. Zalecenia w profilaktyce opóźnionych nudności i wymiotów⁽¹²⁾Table 4. Recommendations on the prophylaxis of delayed nausea and vomiting⁽¹²⁾

ośrodkowego układu nerwowego oraz działania prokinetycznego, które wynika z agonizmu w stosunku do receptora 5-HT₄. Wykazuje on także słabe antagonistyczne działanie na receptor 5-HT₃⁽⁷⁾. Ponieważ pobudza perystaltykę górnego odcinka przewodu pokarmowego, a jednocześnie powoduje skurcz mięśnia zwieracza wpustu żołądka i rozkurcz odźwiernika, jest lekiem użytecznym w terapii pacjentów po zabiegach operacyjnych. Ma także udowodnione działanie w leczeniu wymiotów w przebiegu terapii cytostatykami oraz radioterapii. Alternatywnym do metoklopramidu lekiem prokinetycznym jest domperidon, którego działanie przeciwwymiotne jest prawdopodobnie nieco słabsze, co wynika z faktu, że lek ten nie przenika przez barierę krew-mózg⁽⁷⁾. Dawka skuteczna to 10-14 mg doustnie lub dożylnie co 4-6 godzin⁽¹⁶⁾.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA 5-HT₃

Przedstawicielami tej grupy leków są między innymi ondansetron, palonosetron, tropisetron, granisetron oraz dolasetron. Leki te mają działanie zarówno obwodowe (poprzez receptory w trzewnym układzie nerwowym), jak i ośrodkowe (przez receptory w obrębie jądra pasma samotnego i strefy chemoreceptorowej)⁽⁷⁾. Antagoniści receptorów 5-HT₃ dla serotoniny odznaczają się wysoką skutecznością terapii nudności i wymiotów wywoływanych stosowaniem cytostatyków, co zostało potwierdzone badaniami^(7,11,17). Obecnie zaleca się podawanie ondansetronu i jego pochodnych jako leków przeciwwymiotnych w przebiegu chemioterapii, radioterapii, jak również gdy obserwowane są objawy, które mogą świadczyć o masowym uwalnianiu serotoniny w obrębie włókien trzewnych, między innymi w przypadku przeszkody i zastoju w przewodzie pokarmowym czy niewydolności nerek⁽⁷⁾. Przyjęto następujące zasady stosowania:

- podawanie najniższej skutecznej dawki;
- dożylna i doustna droga podania leku uznane są za równoważne;
- działania niepożądane leków z tej grupy są zbliżone i porównywalne;
- podaje się łącznie z deksametazonem oraz antagonistą receptora NK1⁽¹²⁾.

Dawka skuteczna to: dolasetron – 100 mg doustnie dziennie lub 1,8 mg/kg dożylnie, lub 100 mg dożylnie; granisetron – 1-2 mg

Domperidone is an alternative prokinetic agent to metoclopramide. The antiemetic effects of the former are probably slightly weaker, as the drug does not pass the blood-brain barrier⁽⁷⁾. The effective dose is 10-14 mg PO or IV every 4-6 hours⁽¹⁶⁾.

5-HT₃ RECEPTOR ANTAGONISTS

Representatives of this drug class include ondansetron, palonosetron, tropisetron, granisetron and dolasetron. These agents have both central and peripheral actions. The former are mediated by the receptors in the visceral nervous system, while the latter by the receptors in the nucleus of the solitary tract and the chemoreceptor trigger zone⁽⁷⁾. 5-HT₃ receptor antagonists are highly effective in the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting, as confirmed by relevant studies^(7,11,17). Current recommendations advocate the use of ondansetron and its derivatives as antiemetics during chemotherapy, radiotherapy and when the patient develops symptoms suggestive of a massive release of serotonin in the visceral fibers, e.g. in cases of intestinal obstruction and retention or in cases of renal failure⁽⁷⁾. The following principles have been adopted:

- the lowest effective dose is given;
- the oral and intravenous routes of administration are considered equivalent;
- the adverse effects of individual agents from this drug class are similar and comparable;
- they are given in combination with dexamethasone and an NK1 receptor antagonist⁽¹²⁾.

The effective doses are as follows: dolasetron 100 mg PO qd or 1.8 mg/kg IV or 100 mg IV; granisetron 1-2 mg PO qd or 1 mg PO bid or 0.01 mg/kg (up to 1 mg) IV or in a transdermal patch containing 32.3 mg; ondansetron 16 mg PO or 8 mg IV daily⁽¹⁶⁾.

GLUCOCORTICOSTEROIDS

Glucocorticosteroids are used in the prevention of emesis in patients before each chemotherapy course⁽⁶⁾. Studies have shown that dexamethasone increases the antiemetic effects of such antiemetics as metoclopramide, 5-HT₃ receptor antagonists and NK1 receptor antagonists^(5,18). Dexamethasone most likely acts by reducing permeability of the blood-brain barrier

doustnie dziennie lub 1 mg doustnie dwa razy dziennie, lub 0,01 mg/kg (maksymalnie 1 mg) dożylnie, lub przezskórnie plaster zawierający 32,3 mg; ondansetron – 16 mg doustnie lub 8 mg dożylnie dziennie⁽¹⁶⁾.

STEROIDY

Steroidy są stosowane w profilaktyce przeciwwymiotnej u pacjentów przed kolejnymi kursami chemioterapii⁽⁶⁾. Przeprowadzone badania pokazały, że deksametazon zwiększa działanie przeciwwymiotne leków antyemetycznych, takich jak metoklopramid czy antagoniści receptorów 5-HT₃ i NK1^(5,18). Działanie deksametazonu polega prawdopodobnie na zmniejszaniu przepuszczalności bariery krew-mózg dla substancji emetogennych w obrębie strefy chemoreceptorowej, gdzie bariera ta jest słabo wykształcona⁽⁷⁾. Dawka skuteczna deksametazonu wynosi 12 mg dziennie, doustnie lub dożylnie⁽¹⁶⁾.

HALOPERIDOL

Jest bardzo silnym antagonistą receptora D₂⁽²⁾. Znajduje zastosowanie w opiece paliatywnej⁽¹⁹⁾. Haloperidol jest rekomendowany w terapii nudności i wymiotów w przebiegu chorób metabolicznych, takich jak mocznica, przy stosowaniu cytostatyków, w nieżytach przewodu pokarmowego⁽⁷⁾. Za dawkę skuteczną uważa się 1-2 mg doustnie co 4-6 godzin⁽⁷⁾.

CYKLIZYNA

Należy do antagonistów receptora H₁ dla histaminy. Jej działanie polega na zmniejszaniu pobudliwości błędnika, blokowaniu połączeń przedsionkowo-mózdkowych oraz działaniu w ośrodku wymiotnym w centralnym układzie nerwowym^(8,20). Cyklizyna jest zalecana w zapobieganiu nudnościom i wymiotom na podłożu wzmożonego ciśnienia śródczaszkowego, choroby lokomocyjnej czy przeszkody w obrębie przewodu pokarmowego⁽⁶⁾.

LEVOMEPRMAZYNA

Jest lekiem, którego działanie opiera się na blokowaniu kilku receptorów: 5-HT₂, H₁, D₂, receptorów alfa-adrenergicznych oraz muskarynowych⁽⁷⁾. Może być stosowana, gdy zawodzą leki pierwszego rzutu lub gdy wiele przyczyn nudności i wymiotów nakłada się na siebie bądź nie są one jasno określone^(16,21).

BENZODIAZEPINY

Znajdują zastosowanie w połączeniu z psychoterapią w sytuacjach, gdy podłożem nudności i wymiotów jest stres pacjenta, reakcja behawioralna zależna od przebytej choroby bądź negatywne nastawienie do planowanych procedur⁽²²⁾. Dawka skuteczna to 2,5-5 mg olanzapiny doustnie dwa razy dziennie⁽¹⁶⁾.

to emetogenic substances within the chemoreceptor trigger zone, where this barrier is poorly developed⁽⁷⁾. The effective dose of dexamethasone is 12 mg PO or IV daily⁽¹⁶⁾.

HALOPERIDOL

Haloperidol is a very potent antagonist of D₂ receptors⁽²⁾. It is used in palliative care⁽¹⁹⁾. Haloperidol is recommended for the treatment of nausea and vomiting in the course of metabolic disorders, such as uremia, during chemotherapy, and in gastroenteritis⁽⁷⁾. The widely accepted effective dose is 1-2 mg PO every 4-6 hours⁽⁷⁾.

CYCLIZINE

Cyclizine is an H₁ histamine receptor antagonist. It acts by reducing the excitability of the labyrinth, blocking vestibulo-cerebellar connections and by affecting the vomiting center in the central nervous system^(8,20). Cyclizine is recommended for the prevention of nausea and vomiting secondary to increased intracranial pressure, motion sickness or gastrointestinal tract obstruction⁽⁶⁾.

LEVOMEPRMAZYNA

Levomepromazine acts by inhibiting several receptors: 5-HT₂, H₁, D₂, alfa-adrenergic and muscarinic receptors⁽⁷⁾. It may be used when first-line agents fail or where multiple causes of nausea and vomiting coexist or cannot be clearly defined^(16,21).

BENZODIAZEPINES

Benzodiazepines are used in combination with psychotherapy in cases of nausea and vomiting are caused by stress or behavioral response to the disease or by a negative attitude towards the planned procedures⁽²²⁾. The effective dose is 2.5-5.0 mg of olanzapine PO bid⁽¹⁶⁾.

CANNABINOIDS

Cannabinoids are used as antiemetics in patients receiving chemotherapy where other antiemetics fail. The use of cannabinoids is limited by their side effects, such as somnolence, euphoria, irritability, hallucinations, paranoid reactions, tachycardia⁽²³⁾. The effective dose of dronabinol is 5-10 mg PO every 4-6 hours and that of nabilone 1-2 mg PO bid⁽¹⁶⁾.

NK1 RECEPTOR ANTAGONISTS

Substance P is a neuropeptide, a tachykinin with multiple roles in the central and peripheral nervous systems. It is involved in pain perception, gag reflex, gastrointestinal motility and stress responses⁽²⁴⁾. Some of its effects result from binding with NK1 receptors. Inhibition of these receptors results in potent antiemesis. This drug class is represented by aprepitant and fosaprepitant, which may be used in nausea and vomiting caused

KANABINOIDY

Kanabinoidy znajdują zastosowanie jako antiemetyki u pacjentów poddawanych chemioterapii, gdy inne leki przeciwwymiotne zawodzą. Ograniczeniem w ich stosowaniu są działania niepożądane, takie jak senność, euforia, drażliwość, halucynacje, reakcje paranoidalne, tachykardia⁽²³⁾. Dawka skuteczna dronabinolu wynosi 5-10 mg doustnie co 4-6 godzin, a nabilonu 1-2 mg doustnie dwa razy dziennie⁽¹⁶⁾.

ANTAGONIŚCI RECEPTORA NK1

Substancja P jest neuropeptydem, tachykininą o wielu funkcjach spełnianych w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym. Bierze udział w odczuwaniu bólu, odruchu wymiotnym, motoryce przewodu pokarmowego oraz reakcji na stres⁽²⁴⁾. Jej działanie jest efektem wiązania się między innymi z receptorem NK1. Zablokowanie tego receptora przejawia się silnym działaniem antiemetycznym. Przedstawicielami tej grupy leków są aprepitant oraz fosaprepitant, który może być stosowany w przypadku nudności i wymiotów wywołanych przez cytostatyki bądź u pacjentów w okresie pooperacyjnym^(6,11,25). Wykazano synergistyczne działanie aprepitantu i ondansetronu oraz granisetronu w terapii nudności i wymiotów wywołanych przez chemioterapie^(5,11,20).

CHARAKTERYSTYKA PREPARATU APREPITANT

Substancją czynną preparatu EMEND jest aprepitant. Charakteryzuje się on działaniem antagonistycznym do receptora neurokininy 1 (NK1). *In vivo* receptor NK1 jest pobudzany poprzez połączenie z substancją P i to wiązanie powoduje wystąpienie uczucia nudności oraz wymioty. EMEND, wykazując działanie blokujące tę reakcję, uniemożliwia przyłączenie się substancji P do receptora NK1. Jednocześnie aprepitant nie wykazuje powinowactwa do receptora serotoninowego, dopaminowego ani dla kortykosteroidów⁽²⁶⁾.

Preparat został zarejestrowany w dawkach zawierających 40, 80 oraz 125 mg aprepitantu. Główną substancją pomocniczą jest sacharoza.

Wskazaniem do stosowania preparatu jest zapobieganie nudnościom i wymiotom spowodowanym leczeniem cytostatykami z powodu choroby nowotworowej u osób dorosłych, z zastosowaniem cisplatyny, leku o wysokim ryzyku powodowania wymiotów. Dowiedzono również jego skuteczności w przypadku podawania cytostatyków o umiarkowanym potencjale emetogennym (m.in. cyklofosfamidu, doksorubicyny lub epirubicyny). Preparat aprepitant może być również stosowany niezależnie od chemioterapii u pacjentów leczonych operacyjnie, w zapobieganiu nudnościom i wymiotom o umiarkowanym nasileniu. W takich przypadkach stosuje się lek w kapsułkach po 40 mg.

W przypadku stosowania chemioterapii, przy której ryzyko wystąpienia wymiotów jest duże, aprepitant podawany jest doustnie w dawce 125 mg na 1 godzinę przed chemioterapią w 1. dobie oraz rano w 2. i 3. dobie w dawce 80 mg. Preparat

by chemoterapią or in postoperative patients^(6,11,25). Synergistic effects have been shown for aprepitant in combination with ondansetron or with granisetron in chemotherapy-induced nausea and vomiting^(5,11,20).

CHARACTERISTICS OF APREPITANT

The active substance of EMEND is aprepitant. It is an antagonist of neurokinin 1 (NK1) receptors. Under *in vivo* conditions NK1 receptors are stimulated by the binding with substance P, which results in nausea and vomiting. EMEND blocks this reaction by preventing substance P from binding with the NK1 receptor. At the same time, aprepitant shows no affinity for serotonin, dopamine or corticosteroid receptors⁽²⁶⁾.

EMEND is authorized in three strengths: 40 mg, 80 mg and 125 mg of aprepitant. The main excipient is saccharose.

EMEND is indicated for the prevention of nausea and vomiting in adults induced by chemotherapy based on cisplatin, a highly emetogenic agent. Its efficacy has also been demonstrated with moderately emetogenic chemotherapeutic agents (e.g. cyclophosphamide, doxorubicin, epirubicin). Aprepitant may also be used outside the chemotherapy setting in patients undergoing surgery, for the prevention of moderate nausea and vomiting, in which cases the drug is given in 40 mg capsules.

In patients receiving highly emetogenic chemotherapy aprepitant is given orally at the dose of 125 mg one hour prior to chemotherapy on day 1 and on the morning of days 2 and 3 at the dose of 80 mg. The drug has been given in combination with other agents that decrease nausea and vomiting, such as glucocorticosteroids (dexamethasone) and 5-HT₃ receptor antagonists (ondansetron). Dexamethasone has been given 30 minutes prior to chemotherapy on day 1 and on the morning of days 2 to 4. The dose of dexamethasone has been selected after taking into consideration interactions between the active substances. Ondansetron has been given intravenously 30 minutes prior to chemotherapy on day 1. This regimen is illustrated in table 5^(12,16). Two phase 3 studies have been conducted comparing standard antiemetic prophylaxis using ondansetron 32 mg plus dexamethasone 20 mg on day 1 followed by dexamethasone 8 mg bid on days 2 to 4 with a regimen of ondansetron 32 mg, dexamethasone 12 mg and aprepitant 125 mg on day 1, followed by dexamethasone 8 mg on days 2 to 4 and aprepitant 80 mg on days 2 and 3. A third study has a similar design except that ondansetron in the control group was given orally at the dose of 8 mg bid on days 2 to 4. The primary endpoint was the lack of necessity to administer additional antiemetics and the lack of patient-reported symptoms over a period of 5 days. All the three studies showed a significantly better response in patients receiving the aprepitant-based regimen (73% vs 52%, $p < 0.001$; 63% vs 43%, $p < 0.001$ and 72% vs 61%, $p < 0.003$)⁽¹²⁾.

Prevention of late nausea and vomiting induced by highly emetogenic drugs. The cutoff point for differentiating early from late symptoms is 24 hours after chemotherapy administration. Roughly, nearly twice as many patients with early emesis will also develop late emesis compared to those without emesis in the early period after chemotherapy administration.

	1. doba Day 1	2. doba Day 2	3. doba Day 3	4. doba Day 4
Aprepitant <i>Aprepitant</i>	125 mg doustnie 125 mg PO	80 mg doustnie 80 mg PO	80 mg doustnie 80 mg PO	–
Deksametazon <i>Dexamethasone</i>	12 mg doustnie 12 mg PO	8 mg doustnie 8 mg PO	8 mg doustnie 8 mg PO	8 mg doustnie 8 mg PO
Ondansetron <i>Ondansetron</i>	32 mg dożylnie 32 mg IV	–	–	–

Tabela 5. Schemat leczenia w chemioterapii przeciwnowotworowej o wysokim ryzyku wymiotów

Table 5. Dosage regimen in highly emetogenic cancer chemotherapy

łączono z innymi preparatami zmniejszającymi nudności i wymioty, takimi jak kortykosteroidy (deksametazon) oraz antagoniści receptora 5-HT₃ (ondansetron). Deksametazon podawano 30 minut przed podaniem leków cytostaticznych w 1. dobie oraz rano od 2. do 4. doby. Dawkę deksametazonu dobrano z uwzględnieniem interakcji pomiędzy substancjami czynnymi. Ondansetron podawano dożylnie na 30 minut przed chemioterapią w 1. dobie. Schemat ten przedstawiono w tabeli 5^(12,16).

Zostały przeprowadzone dwa badania III fazy porównujące standardową profilaktykę antiemetogenną z zastosowaniem 32 mg ondansetronu i 20 mg deksametazonu w 1. dniu oraz 8 mg deksametazonu dwa razy dziennie w dobach 2.-4. ze schematem: 32 mg ondansetronu, 12 mg deksametazonu i 125 mg aprepitantu w 1. dobie, a następnie 8 mg deksametazonu w dniach 2.-4. i 80 mg aprepitantu w 2. i 3. dobie. Trzecie badanie było podobnie skonstruowane, z tą różnicą, że ondansetron w grupie kontrolnej był podawany doustnie w dawce 8 mg dwa razy dziennie w dniach 2.-4. Pierwszorzędowym punktem końcowym badania był brak konieczności podania dodatkowych leków przeciwwymiotnych oraz brak zgłaszania dolegliwości przez pacjenta w okresie 5 dni. We wszystkich 3 badaniach stwierdzono istotnie statystycznie lepszą odpowiedź w grupie pacjentów leczonych połączeniem z aprepitantem (73 vs 52%, $p < 0,001$; 63 vs 43%, $p < 0,001$; 72 vs 61%, $p < 0,003$)⁽¹²⁾.

W przypadku zapobiegania późnym nudnościom i wymiotom zależnym od podawania leków o wysokim potencjale emetogenności punktem odciążenia dla zróżnicowania objawów wczesnych i późnych są 24 godzinny od podania chemioterapii. W przybliżeniu prawie dwa razy tyle pacjentów, u których wystąpiły wymioty wczesne, będzie miało także późne, w porównaniu z tymi, u których nie wystąpiły wymioty we wczesnym okresie od podania chemioterapii. Skuteczność aprepitantu w stosunku do późnych wymiotów została potwierdzona w trzech podwójnie ślepych badaniach, które były opisane powyżej. W okresie od 2. do 5. doby badania stwierdzono brak objawów pod postacią wymiotów u 75, 68 i 74% w porównaniu z 56, 47 i 63% w grupach nieleczonych aprepitantem⁽¹²⁾.

W trakcie stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym ryzyku wymiotów aprepitant podawano doustnie na 1 godzinę przed chemioterapią w 1. dobie oraz rano w 2. i 3. dobie. Deksametazon podawano 30 minut przed chemioterapią w 1. dobie. Dawkę deksametazonu wybrano z uwzględnieniem interakcji pomiędzy substancjami czynnymi. Jedną kapsułkę 8 mg ondansetronu podawano 30 do 60 minut

The efficacy of aprepitant in late emesis has been confirmed in the three double-blind studies described above. The studies showed that between days 2 and 5 there was no vomiting in 75%, 68% and 74% compared to 56%, 47% and 63% in the groups not receiving aprepitant⁽¹²⁾.

During moderately emetogenic cancer chemotherapy aprepitant was given orally one hour prior to chemotherapy on day 1 and on the morning of days 2 and 3. Dexamethasone was given 30 minutes before chemotherapy on day 1. The dose of dexamethasone had been selected after taking into consideration interactions between the active substances. One 8 mg capsule of ondansetron was given 30 to 60 minutes before chemotherapy and a further 8 mg was given 8 hours after the first dose on day 1. The dosage regimen in this group of patients is given in table 6^(12,16).

The efficacy of aprepitant was studied in a total of 1960 adult patients receiving chemotherapy. The largest group consisted of 1094 patients receiving cisplatin, a highly emetic drug, while the remaining group of patients was treated with cyclophosphamide in combination with doxorubicin or epirubicin. The study compared the efficacy of aprepitant used in combination with dexamethasone and ondansetron with the efficacy of dexamethasone in combination with ondansetron. In the group of patients receiving cisplatin, 68% of the patients receiving EMEND did not report nausea and vomiting compared to 48% efficacy of treatment of nausea and vomiting in the compared group. In cases of moderately emetogenic chemotherapy, the benefit of using the product was observed in 51% of the patients compared with 43% of the patients receiving standard antiemetic treatment⁽²⁷⁾.

The study also included 1727 patients undergoing surgery, in whom the efficacy of aprepitant 40 mg PO in combination with ondansetron was compared. The product proved equally effective in the prevention of postoperative nausea and vomiting as ondansetron⁽²⁸⁾.

For the **prevention of nausea and vomiting in patients undergoing surgery** EMEND has been given at the dose of 40 mg 3 hours prior to anesthesia⁽²⁸⁾.

Adverse effects were also assessed. The most common adverse effect during aprepitant treatment was liver enzyme elevation. Headache, dizziness, hiccups, constipation, diarrhea, dyspepsia, bloating, anorexia, asthenia and fatigue were also observed^(26,29).

	1. doba Day 1	2. doba Day 2	3. doba Day 3
Aprepitant Aprepitant	125 mg doustnie 125 mg PO	80 mg doustnie 80 mg PO	80 mg doustnie 80 mg PO
Deksametazon Dexamethasone	12 mg doustnie 12 mg PO	–	–
Ondansetron Ondansetron	2×8 mg doustnie 8 mg PO × 2	–	–

Tabela 6. Schemat leczenia w chemioterapii przeciwnowotworowej o umiarkowanym ryzyku wymiotów

Table 6. Dosage regimen in moderately emetogenic cancer chemotherapy

przed chemioterapią, a kolejne 8 mg podawano po 8 godzinach od podania pierwszej dawki w 1. dobie. Schemat postępowania stosowanego w tej grupie chorych przedstawia tabela 6^(12,16). Badanie skuteczności aprepitantu przeprowadzono, oceniając łącznie 1960 dorosłych pacjentów leczonych cytostatykami. Największą grupę stanowiło 1094 spośród nich leczonych cisplatiną, lekiem o wysokim ryzyku powodowania wymiotów, zaś pozostała grupa pacjentek była leczona cyklofosfamidem wraz z doksorubicyną lub epirubicyną. Badanie polegało na porównaniu skuteczności preparatu aprepitant w skojarzeniu z deksametazonem wraz z ondansetronem oraz wyłącznie deksametazonem z ondansetronem. Okazało się, że w grupie pacjentów otrzymujących cisplatinę nudności oraz wymiotów nie zgłosiło 68% przyjmujących preparat EMEND; w grupie porównywanej odsetek ten wynosił 48%. W przypadku chemioterapii o umiarkowanym nasileniu powodowania nudności i wymiotów korzyść z zastosowania preparatu odniosło 51% pacjentów w porównaniu z 43% otrzymujących standardowe leczenie przeciwwymiotne⁽²⁷⁾.

Do badań włączono również 1727 pacjentów leczonych operacyjnie, u których porównywano skuteczność aprepitantu doustnie w dawce 40 mg z ondansetronem. Preparat okazał się równie skuteczny w profilaktyce nudności i wymiotów pooperacyjnych jak ondansetron⁽²⁸⁾.

W celu zapobiegania **nudnościom i wymiotom u operowanych** pacjentów preparat EMEND podawano doustnie w dawce 40 mg na 3 godziny przed znieczuleniem pacjenta⁽²⁸⁾.

Oceniane były również działania niepożądane. Najczęstszym obserwowanym w trakcie stosowania aprepitantu jest podwyższenie poziomu enzymów wątrobowych. Obserwowano również bóle i zawroty głowy, czkawkę, zaparcia, biegunkę, niestrawność, odbijanie, jadłowstręt, osłabienie i zmęczenie^(26,29).

Podstawowe przeciwwskazania do zastosowania leku dotyczą nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Należy zachować ostrożność przy jednoczesnym podawaniu leku z pimozydem, terfenadyną, astemizolem lub cyzaprydem, gdyż są one również metabolizowane, głównie przez CYP3A4 oraz substancje czynne o wąskim zakresie terapeutycznym, takie jak cyklosporyna, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamina, ergotamina, fentanil oraz chinidyna. Ponadto należy zachować szczególną ostrożność podczas stosowania produktu EMEND w skojarzeniu z irinotekaniem, ponieważ skojarzenie może prowadzić do nasilenia działania toksycznego⁽²⁶⁾.

The main contraindications include hypersensitivity to the active substance or any of the excipients. Caution should be exercised when the drug is used concurrently with pimozone, terfenadine, astemizole or cisapride, as they are also mainly metabolized by CYP3A4 and active substances with a narrow therapeutic window, such as cyclosporine, tacrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamine, ergotamine, fentanyl and quinidine. In addition, particular care should be taken when using EMEND in combination with irinotecan, as this combination may increase toxicity⁽²⁶⁾.

During concurrent use of EMEND and ergot alkaloids, which are also substrates of CYP3A4, plasma concentration of these active substances may increase. During concurrent use of aprepitant and warfarin prothrombin time expressed by the international normalized ratio (INR) may be decreased. It is recommended to avoid concomitant use of aprepitant and potent CYP3A4 inducers (e.g. rifampicin, phenytoin, carbamazepine, phenobarbital) because it increases plasma concentration of aprepitant. Caution should also be exercised during concomitant use of aprepitant with CYP3A4 inhibitors (e.g. ketoconazole, itraconazole, voriconazole, posaconazole, clarithromycin, telithromycin, nefazodone and protease inhibitors) because they may increase plasma aprepitant levels⁽²⁶⁾.

It is advised to find out whether the patient is taking herbal remedies containing St John's wort, as its concomitant use with aprepitant is not recommended.

Aprepitant contains saccharose as an excipient and patients with the hereditary disorders associated with fructose intolerance, glucose and galactose malabsorption or saccharase-isomaltase deficiency should not take this drug.

The use of aprepitant in patients 65 years of age or older does not require dose adjustments. Interestingly, renal dysfunction, even hemodialysis is not a contraindication for antiemetic treatment.

Aprepitant is authorized for use by patients over 18 years of age due to insufficient safety and efficacy data.

It is assumed that the selection of an antiemetic agent should be based on the analysis of the particular mechanism underlying nausea and vomiting, as the most effective course of action is one resulting from the suppression of the pathogenetic mechanism of nausea and vomiting. The establishment of any management guidelines is extremely difficult, as the development of nausea and vomiting in a particular patient results from an overlap of multiple factors, some of which still remain unclear.

Podczas jednoczesnego stosowania produktu EMEND i pochodnych alkaloidów sporyszu, które są substratami także CYP3A4, może wystąpić zwiększenie stężenia tych substancji czynnych w osoczu. Podczas jednoczesnego stosowania produktu aprepitant i warfaryny obserwuje się skrócenie czasu protrombinowego, wyrażonego wartością znormalizowanego współczynnika protrombinowego (INR). Zaleca się unikanie jednoczesnego przyjmowania aprepitantu z substancjami czynnymi, które silnie indukują CYP3A4 (np. ryfampicyną, fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem), ponieważ jednoczesne stosowanie powoduje zmniejszenie stężenia aprepitantu w osoczu. Ponadto należy zachować ostrożność przy jednoczesnym stosowaniu produktu aprepitant z substancjami czynnymi, które hamują aktywność CYP3A4 (np. ketokonazolem, itrakonazolem, worykonazolem, pozakonazolem, klarytromycyną, telitromycyną, nefazodonem oraz inhibitorami proteazy), ponieważ mogą przy jednoczesnym zastosowaniu spowodować zwiększenie stężenia aprepitantu w osoczu⁽²⁶⁾.

Przeciwwskazane jest jednoczesne przyjmowanie z preparatem aprepitant produktów ziołowych zawierających ziele dziurawca. Ponieważ preparat aprepitant zawiera sacharozę jako substancję pomocniczą, pacjenci z dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować tego leku.

Stosowanie aprepitantu u osób ≥ 65 lat nie wymaga modyfikacji dawki leku. Co ciekawe, również zaburzenia czynności nerek, nawet hemodializa, nie są przeciwwskazaniem do leczenia przeciwwymiotnego.

Aprepitant został zarejestrowany wyłącznie dla osób w wieku powyżej 18 lat ze względu na niewystarczającą ilość danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania i skuteczności.

Przyjmuje się, że wybór leku przeciwwymiotnego powinien być oparty na analizie mechanizmu, w którym dochodzi do wystąpienia nudności i wymiotów. Najskuteczniejsze jest działanie celowane, wynikające z zablokowania mechanizmu patogenetycznego nudności i wymiotów. Stworzenie wytycznych postępowania jest niezwykle trudne, gdyż zazwyczaj pojawienie się nudności i wymiotów u pacjenta wynika z nakładania się na siebie wielu czynników, których część wciąż nie jest do końca poznana.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Kris M.G.: Why do we need another antiemetic? Just ask. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21: 4077-4080.
2. Mannix K.A.: Palliation of nausea and vomiting. *CME Cancer Med.* 2002; 1: 18-22.
3. Solano J.P., Gomes B., Higginson I.J.: A comparison of symptom prevalence in far advanced cancer, AIDS, heart disease, chronic obstructive pulmonary disease and renal disease. *J. Pain Symptom Manage.* 2006; 31: 58-69.
4. Twycross R., Wilcock A.: Palliative care formulary. Wyd. 3. Palliativedrugs.com Limited, Nottingham 2007.
5. Herrstedt J.: Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008; 5: 32-43.

6. Davis M.P., Walsh D.: Treatment of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer* 2000; 8: 444-452.
7. Glare P.A., Dunwoodie D., Clark K. i wsp.: Treatment of nausea and vomiting in terminal ill cancer patients. *Drugs* 2008; 68: 2575-2590.
8. Twycross R., Back I.: Nausea and vomiting in advanced cancer. *Eur. J. Pall. Care* 1998; 5: 39-44.
9. Kielbiński M., Kawecki A., Krzakowski M. i wsp.: Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2009 r.
10. Harris D.G.: Nausea and vomiting in advanced cancer. *Br. Med. Bull.* 2010; 96: 175-185.
11. Naeim A., Dy S.M., Lorenz K.A. i wsp.: Evidence-based recommendations for cancer nausea and vomiting. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3903-3910.
12. Roila F., Herrstedt J., Aapro M. i wsp.: Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann. Oncol.* 2010; 21 (supl. 5): v232-v243.
13. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M. i wsp.: Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 103-109.
14. Grunberg S.M., Osoba D., Hesketh P.J. i wsp.: Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity – an update. *Support. Care Cancer* 2005; 13: 80-84.
15. Feyer P.C., Maranzano E., Molassiotis A. i wsp.: Radiotherapy-induced nausea and vomiting (RINV): antiemetic guidelines. *Support. Care Cancer* 2005; 13: 122-128.
16. NCCN Clinical Practice Guidelines Oncology. Antiemesis version 2.2010; www.nccn.org.
17. Eisenchlas J.H., Garrigue N., Junin M., De Simone G.G.: Low-dose levomepromazine in refractory emesis in advanced cancer patients: an open-label study. *Palliat. Med.* 2005; 19: 71-75.
18. Keeley P.W.: Nausea and vomiting in people with cancer and other chronic diseases. *Clin. Evid. (Online)* 2009; <http://bestpractise.bmj.com/>.
19. Critchley P., Plach N., Grantham M. i wsp.: Efficacy of haloperidol in the treatment of nausea and vomiting in the palliative patient: a systemic review. *J. Pain Symptom Manage.* 2001; 22: 631-634.
20. Stephenson J., Davies A.: An assessment of aetiology-based guidelines for the management of nausea and vomiting in patients with advanced cancer. *Support. Care Cancer* 2006; 14: 348-353.
21. Mannix K.A.: Palliation of nausea and vomiting. W: Doyle D., Hanks G., Cherny N.I., Calman K. (red.): *Oxford textbook of palliative medicine*. Wyd. 3, Oxford University Press, Oxford 2005: 459-468.
22. Aapro M.S., Molassiotis A., Olver I.: Anticipatory nausea and vomiting. *Support. Care Center* 2005; 13: 117-121.
23. Tramèr M.R., Carroll D., Campbell F.A. i wsp.: Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systemic review. *BMJ* 2001; 323: 16-21.
24. Meszaros J.: Leki wymiotne, przeciwwymiotne i prokinetyczne. W: Herman Z., Kostowski W. (red.): *Farmakologia. Podstawy farmakoterapii*. PZWL, Warszawa 2005: 680-681.
25. Abbrederis K., Lorenzen S., Rothling N. i wsp.: Chemotherapy-induced nausea and vomiting in the treatment of gastrointestinal tumor and secondary prophylaxis with aprepitant. *Onkologie* 2009; 32: 30-34.

26. Dando T.M., Perry C.M.: Aprepitant: a review of its use in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Drugs* 2004; 64: 777-794.
27. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J. i wsp.: Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23: 2822-2830.
28. Diemunsch P., Apfel C., Gan T.J. i wsp.: Preventing postoperative nausea and vomiting: post hoc analysis of pooled data from two randomized active-controlled trials of aprepitant. *Curr. Med. Res. Opin.* 2007; 23: 2559-2565.
29. Rapoport B.L., Jordan K., Boice J.A. i wsp.: Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support. Care Cancer* 2010; 18: 423-431.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Current Gynecologic Oncology”

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 40 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 120 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 50 dolarów.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 40 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając załączony blankiet i dokonując wpłaty w banku lub na poczcie.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Drogą mailową: redakcja@ginekologia.pl.
 - Telefonicznie lub faksem: tel.: 22 651 97 83, faks: 22 842 53 63.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Current Gynecologic Oncology”

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly costs 40 PLN. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) is 120 PLN. The cost of annual subscription for foreign subscribers is 50 USD.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 40 PLN per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed:
 - By filling-in attached form and making a payment by bank or post-office.
 - By making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to: Medical Communications Sp. z o.o., ul. Ojcowska 11, 02-918 Warszawa Deutsche Bank PBC SA 42 1910 1048 2215 9954 5473 0001 Please provide a precise address and nominative data.
 - By e-mail: redakcja@ginekologia.pl.
 - By phone or by fax: phone: +48 22 651 97 83, fax: +48 22 842 53 63.
 - Filling-in a subscription form, which may be found on the page www.ginekologia.pl/gazeta.
5. Customers wishing a VAT invoice, are requested to contact directly the Editor.