

Antagoniści receptora serotoninowego 5-HT₃ i neurokininowego NK-1 w leczeniu wymiotów typu wczesnego i późnego związanych z chemioterapią

Antagonists of 5-HT₃ serotonin and NK-1 neurokinin receptors in the management of chemotherapy-related early and late vomiting

Adrianna Dadej, Daniela Dadej, Małgorzata Michałowska, Szymon Tomczak, Marianna Zajac, Anna Jelińska

Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Nudności i wymioty należą do najczęstszych działań niepożądanych obserwowanych podczas chemioterapii i radioterapii. Szacuje się, że nawet 80% chorych otrzymujących leczenie przeciwnowotworowe, u których nie wdrożono odpowiedniej profilaktyki przeciwwymiotnej, może doświadczyć nudności i wymiotów. Efektywna profilaktyka wpływa na poprawę jakości życia chorych i pozwala uniknąć powikłań wymiotów, związanych przede wszystkim z zaburzeniami gospodarki kwasowo-zasadowej i wodno-elektrolitowej. Celem niniejszego przeglądu jest przedstawienie charakterystyki leków z grupy antagonistów receptora serotoninowego 5-HT₃ oraz neurokininowego NK-1 stosowanych w leczeniu wymiotów typu wczesnego i późnego związanych z chemioterapią. W opracowaniu przedstawiony został mechanizm działania leków, ich podstawowe parametry farmakokinetyczne oraz najczęstsze działania niepożądane występujące podczas terapii. (*Farm Współ 2019; 12: 134-141*)

Słowa kluczowe: nudności, wymioty, antagoniści receptora 5-HT₃, antagoniści receptora NK-1, chemioterapia

Abstract

Nausea and vomiting are the most common adverse effects accompanying chemotherapy and radiotherapy. It is estimated that the problem affects up to 80 percent of patients receiving anticancer medication without prophylaxis against vomiting. Prophylactic measures aiming to counter vomiting improve the patient's life quality and prevent complications resulting from disturbing the balance of acids, bases, water and electrolytes in the body. The purpose of this review is to characterize drugs from the group of antagonists of 5-HT₃ serotonin and NK-1 neurokinin receptors used in the management of chemotherapy-related early and late vomiting. The action mechanism and basic pharmacokinetic parameters of the drugs as well as their most common unwanted effects are also presented. (*Farm Współ 2019; 12: 134-141*)

Keywords: nausea, vomiting, 5-HT₃ receptor antagonists, NK-1 receptor antagonists, chemotherapy

Nudności (łac. *nausea*) definiowane są jako subiektywne, nieprzyjemne i niebolesne uczucie potrzeby zwymiotowania [1]. Często towarzyszą im objawy ze strony autonomicznego układu nerwowego, takie jak: błądź skóry, ślinotok czy wzmożona potliwość [2]. Wymiotami (łac. *vomitus*), z kolei, nazywamy gwałtowne opróżnienie treści żołądka przez usta spowodowane silnymi skurczami mięśni brzucha i klatki piersiowej. Nudności i wymioty mogą pojawiać się niezależnie, jednak najczęściej występują równocześnie

i są ze sobą powiązane. Często współtowarzyszą innym objawom, wśród których należy wymienić: ból w nadbrzuszu, odbijanie, zgagę i jadłowstręt [1].

Nudności i wymioty mają charakter fizjologiczny, gdy występują w odpowiedzi na szkodliwe substancje pojawiające się w żołądku, co ma miejsce w przypadku zatrucia. Częściej jednak nudności i wymioty mają podłoże patologiczne i występują w przebiegu innych chorób. Wśród najważniejszych należy wymienić: choroby ośrodkowego układu nerwowego (np.

migrena, nowotwory i inne guzy mózgu, zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, krwawienia wewnątrzczaszkowe, choroby błędnika), choroby związane z przewodem pokarmowym (np. niezżyt żołądkowo-jelitowy, niedrożność jelita cienkiego, choroba wrzodowa, zapalenie wyrostka robaczkowego lub pęcherzyka żółciowego, nadwrażliwość pokarmowa), choroby gruczołów wewnątrzwydzielniczych czy układu moczowego. Nudności i wymioty mogą również wystąpić w przebiegu ciąży oraz w okresie pooperacyjnym. Jednak najczęściej wymioty występują jako niepożądane działanie leków, między innymi cytostatyków, niektórych leków immunosupresyjnych, niesteroidowych leków przeciwzapalnych, diuretyków czy antybiotyków [1].

W powstawaniu wymiotów uczestniczy ośrodek wymiotny położony w rdzeniu przedłużonym oraz strefa chemoreceptorowa zlokalizowana w dnie komory IV. Ośrodek wymiotny jest pobudzany przez bodźce pochodzące z narządów jamy brzusznej i klatki piersiowej, narządu przedsionkowego w uchu wewnętrznym, ośrodków korowych oraz wspomnianej strefy chemoreceptorowej. Ta jest z kolei pobudzana przez substancje chemiczne, między innymi leki i toksyny bakteryjne [1]. Patomechanizm nudności i wymiotów na poziomie molekularnym wyjaśnia teoria receptorowa. Zakłada ona aktywację receptorów w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym poprzez neurotransmitery, takie jak: serotonina, dopamina, histamina, norepinefryna, neurokinina, substancja P [2].

Krótkotrwałe wymioty zwykle nie powodują poważnych konsekwencji zdrowotnych. Przy dłuższej trwających wymiotach, często dochodzi do odwodnienia organizmu oraz zaburzeń równowagi kwasowo-zasadowej, zwykle zasadowicy metabolicznej. Wymioty powodują bowiem utratę kwasu solnego wytwarzanego w żołądku. W przebiegu wymiotów rozwijają się również zaburzenia równowagi elektrolitowej, zwykle hipokaliemia lub/i hipochloremia. Przewlekłe wymioty mogą być przyczyną niedożywienia, przewlekłych zaburzeń metabolicznych oraz pęknięcia ściany przełyku (zespół Mallory'ego-Weissa). Podczas wymiotów może dojść do zachłyśnięcia i w konsekwencji do rozwoju zachyłstowego zapalenia płuc (zespół Mendelzona) [1].

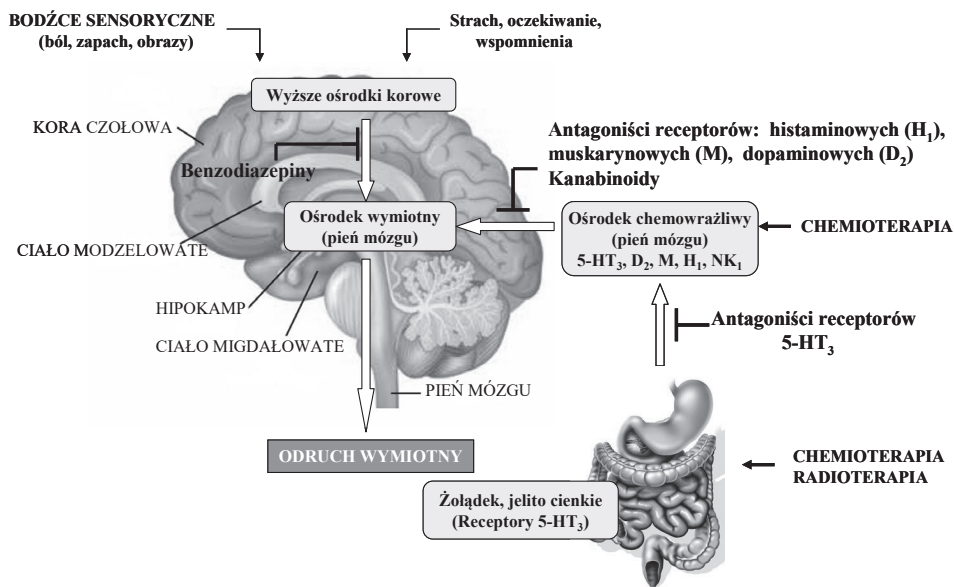
Szacuje się, że nudności i wymioty występują nawet u 70 – 80% chorych onkologicznych, którzy nie otrzymują profilaktycznego leczenia przeciwwymiotnego podczas chemioterapii i radioterapii [3]. Uważa się, że objawy te negatywnie wpływają na jakość życia i wraz ze zmęczeniem, zmianą smaku i utratą włosów stanowią

podstawowe działania niepożądane chemioterapii [2].

Nudności i wymioty indukowane chemioterapią ze względu na czas występowania dzielą się na trzy podstawowe grupy. Do pierwszej z nich zaliczane są wymioty antycypacyjne nazywane też psychogennymi. Pojawiają się przed rozpoczęciem terapii lub krótko po podaniu leków i są związane z wcześniejszymi negatywnymi doświadczeniami chorego w kontekście przyjmowania chemioterapii oraz przekonaniem, że nudności i wymioty są nieuniknionym działaniem niepożądanym. Wymioty tego typu mogą być prowokowane poprzez m.in. smak, zapach, widok lub niepokój związany z planowaną terapią. Drugą grupę stanowią wymioty wczesne. Są to ostre dolegliwości, pojawiające się do 24 h po podaniu chemioterapeutyku, z największym nasileniem po 5-6 h. Są ściśle związane z bezpośrednim działaniem leku cytotoksycznego na przewód pokarmowy. Trzecią grupę stanowią wymioty opóźnione, pojawiające się po co najmniej 24 h od podania cytostatyku i utrzymujące się do 5-7 dni. Największe nasilenie dolegliwości w tej grupie przypada na 2-3 dzień leczenia [4].

Do głównych neuroprzebiegów uczestniczących w powstawaniu wymiotów typu wczesnego należą serotonina i pobudzane przez nią receptory 5-HT₃ (receptor serotoninowy 3) oraz dopamina wraz z receptorami D₂ (receptor dopaminowy 2). W wymiotach typu późnego główną rolę odgrywa substancja P, która oddziałując z receptorami NK-1 (receptor neurokininowy 1) prowadzi do aktywacji ośrodka wymiotnego w ośrodkowym układzie nerwowym za pośrednictwem neurokininy. W mniejszym stopniu, w powstawaniu wymiotów typu późnego biorą udział inne neuroprzebiegi, jak dopamina i adrenalina lub inne mechanizmy bezpośrednio pobudzające OUN [3] (rycina 1).

Przestrzeżenie zaleceń umożliwia wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego nawet u 80% chorych, a wymiotów typu późnego u 40-50% pacjentów. Podstawową zasadą jest wdrożenie odpowiedniej profilaktyki przed rozpoczęciem chemioterapii lub radioterapii. Największą skuteczność leczenia wraz z minimalizacją działań niepożądanych osiąga się kojarząc kilka leków przeciwwymiotnych w możliwie najniższych dawkach. Wybór leków przeciwwymiotnych powinien uwzględniać potencjał emetogenny stosowanej chemioterapii i radioterapii. W wymiotach wczesnych za najbardziej efektywne uznaje się skojarzenie antagonistów receptorów 5-HT₃ z deksametazonem, a w razie potrzeby dołączenie dodatkowych



Rycina 1. Mechanizm powstawania wymiotów wywołanych chemio- i radioterapią oraz punkty uchwytu działania leków przeciwwymiotnych

Figure 1. Mechanism of vomiting induced by chemo- and radio-therapy and targets for anti-emetic drugs

leków, takich jak antagoniści receptora dopaminowego, leki przeciwhistaminowe, pochodne fenotiazyny lub benzodiazepiny. Odpowiednia kontrola wymiotów typu wczesnego oraz zastosowanie leków z grupy antagonistów receptora NK-1 zmniejsza ryzyko wystąpienia wymiotów typu późnego [5].

Cytostatyki ze względu na działanie emetogenne podzielone są na cztery grupy. Do pierwszej należą wysoce emetogenne substancje, wywołujące wymioty u ponad 90% chorych. Zaliczyć tu należy cisplatynę i karmustynę w dużych dawkach, cyklofosfamid w dawce powyżej 1500 mg/m², dakarbazynę, chlormetynę, streptozocynę oraz terapię łączoną antracyklinami i cyklofosfamidem [6]. Silne działanie emetogenne wywiera również radioterapia całego ciała [5]. Do grupy drugiej zaliczane są cytostatyki o umiarkowanym działaniu wymiotnym (30-90% chorych doświadcza wymiotów i nudności), takie jak karboplatyna, oksaliplatyna, doksorubicyna, irynotekan oraz cyklofosfamid w niższych dawkach. Trzecia i czwarta grupa charakteryzuje się odpowiednio niskim lub minimalnym działaniem emetogennym. Leki o niskim potencjale wywołują wymioty u 10-30% chorych i są reprezentowane przez leki wykorzystywane w terapii celowanej (panitumumab, pertuzumab), immunologiczne (ipilu-

mumab, atezolizumab) oraz pemetreksed. Wśród leków o minimalnym działaniu emetogennym, wywołującym wymioty u mniej niż 10% chorych znajdują się trastuzumab, bewacyzumab, pembrolizumab, niwolumab i winorelbina [6].

W zależności od potencjału emetogennego stosowanego cytostatyku wdraża się odpowiedni schemat leczenia przeciwwymiotnego. Chorzy stosujący leki przeciwnowotworowe o minimalnym działaniu emetogennym otrzymują leki przeciwwymiotne tylko, jeśli wystąpią objawy, nie podaje się im leków profilaktycznie. Chemioterapia lekami o niskim potencjale emetogennym wymaga podania choremu deksametazonu w dawce 4-8 mg w pierwszym dniu leczenia przeciwnowotworowego. Zastosowanie antagonisty receptora 5-HT₃ w pierwszym dniu oraz deksametazonu (8 mg) w trzech pierwszych dniach wskazane jest w przypadku chemioterapii o średnim potencjale emetogennym. Natomiast stosowanie cytostatyków o wysokim ryzyku wywołania wymiotów wymaga skojarzonego stosowania antagonisty receptora 5-HT₃, antagonisty receptora NK-1 oraz deksametazonu (12 mg) w pierwszym dniu leczenia, antagonisty receptora NK-1 oraz deksametazonu w dawce 8 mg przez kolejne dwa dni leczenia i deksametazonu (8 mg) w czwartym dniu podawania

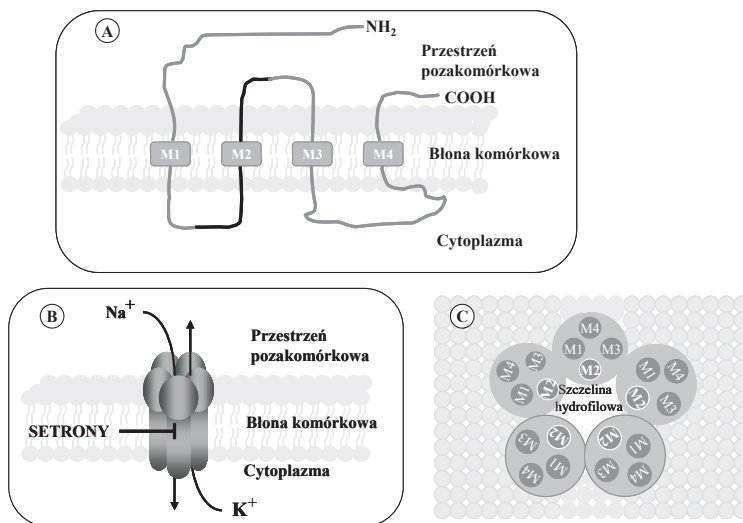
chemioterapeutyku. Ostatnio wskazuje się na możliwość zwiększenia skuteczności profilaktyki przeciwwymiotnej w tej grupie przez dołączenie czwartego leku – olanzapiny [3].

W leczeniu i profilaktyce wymiotów, ze względu na mechanizm wyzwalania wymiotów typu wczesnego lub późnego, podstawową rolę odgrywają antagoniści receptora 5-HT₃ oraz antagoniści receptora NK-1, często w postaci terapii łączonej z deksametazonem i olanzapiną. W celu zwiększenia skuteczności terapii można włączyć kolejne leki uzupełniające, jak antagonistów receptora D2 czy pochodne fenotiazyny [4-6].

Główną grupą stosowaną w terapii wymiotów typu wczesnego są antagoniści receptora 5-HT₃, nazywane setronami, do których zaliczamy: ondansetron, granisetron, dolasetron, palonosetron i tropisetron. Działają one poprzez mechanizm centralny wywołując blokadę receptorów 5-HT₃ w strefie chemoreceptorowej oraz przez mechanizm obwodowy i związaną z nim blokadę receptorów w obrębie splotu śródściennego przewodu pokarmowego i w zakończeniach nerwu błędnego [2]. Palonosetron jest lekiem wysoce selektywnym wobec receptorów 5-HT_{3A}, granisetron wykazuje duże powinowactwo do wszystkich receptorów 5-HT₃. Z kolei ondansetron poza wymienionymi receptorami wiąże się również z receptorami serotoninowymi 5-HT_{1B}

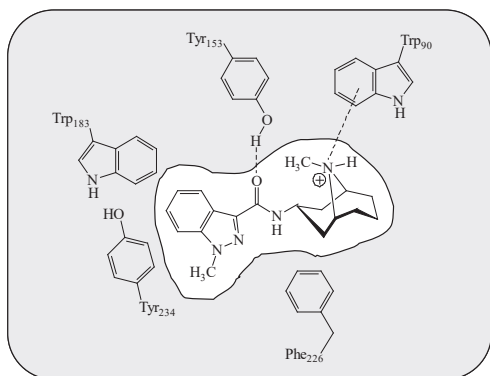
i 5-HT_{1C}, α1-adrenergicznym i opioidowym μ, jednakże wydaje się, że znaczenie kliniczne tych różnic jest niewielkie [7].

Receptory 5-HT₃ zostały odkryte w 1957 roku i pierwotnie nazwano je receptorami serotoninowymi M (nazwa pochodziła od morfiny, która miała zdolność ich blokowania). Kolejne badania doprowadziły w latach 90. ubiegłego wieku do odkrycia pierwszego leku będącego antagonistą receptorów 5-HT₃, ondansetronu [8]. Receptory serotoninowe 5-HT₃ są receptorami jonotropowymi, stanowiącymi nieselektywne kanały jonowe zależne od liganda, które mają zdolność regulacji przemieszczania się jonów obdarzonych pojedynczym ładunkiem. W wyniku ich aktywacji następuje szybki przepływ jonów sodowych i potasowych przez błonę komórkową zgodnie z gradientem stężeń. Receptor 5-HT₃ jest pentamerem złożonym z pięciu identycznych podjednostek (receptor homopentameryczny) lub z pięciu podjednostek w dwóch rodzajach (receptor heteropentameryczny) [8,9] (rycina 2). Wiązanie ligandu następuje w obrębie N-końcowej części cząsteczki oraz wewnątrzkomórkowej pętli pomiędzy fragmentami M3 i M4. W wyniku przyłączenia ligandu następuje obrót N-końców podjednostek, które tworzą receptor, w kierunku przeciwnym do ruchu wskazówek zegara, skutkujący otwarciem kanału jonowego. Wiązanie liganda



Rycina 2. Budowa pentametrycznego receptora 5-HT₃ oraz działanie setronu. A – topologia podjednostki w błonie; B – widok receptora z boku; C – rzut z góry 5 podjednostek

Figure 2. The structure of the pentameric 5-HT₃ receptor and action of the setron. A - membrane subunit topology; B - side view of the receptor; C - top view of 5 subunits



Rycina 3. Model wiązania granisetronu z receptorem 5-HT₃

Figure 3. Model of granisetron binding to the 5-HT₃ receptor

z receptorem 5-HT₃ jest możliwe dzięki oddziaływaniom w postaci wiązania π - π pomiędzy pierścieniem aromatycznym liganda a resztami Tyr234 i Trp183 receptora, wiązaniom wodorowym pomiędzy grupą karbonylową liganda a grupami hydroksylowymi Tyr153 i Ser227 receptora oraz interakcjom między protonowanym azotem układu heterocyklicznego a resztą aminokwasową Trp90 receptora w postaci wiązania kation-elektrony π [9] (rycina 3).

W budowie antagonistów receptora 5-HT₃ wyróżnia się 3 podstawowe elementy strukturalne warunkujące ich aktywność farmakologiczną (Tabela I). Pierwszym z nich jest pierścień indolowy podstawiony w pozycji 3. Fragment ten może zostać wymieniony pierścieniem indazolowym, jak w cząsteczce granisetronu lub układem trójpierścieniowym, który zawiera

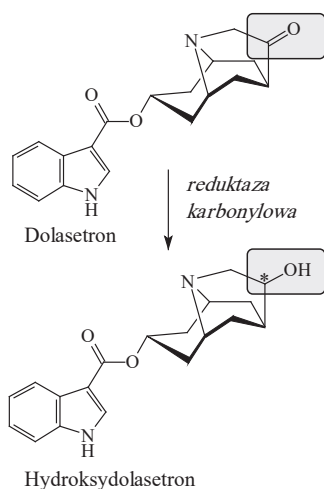
Tabela I. Budowa chemiczna setronów i antagonistów receptora NK-1 stosowanych w leczeniu wymiotów
Table I. Chemical structure of setrons and NK-1 receptor antagonists used in the treatment of vomiting

Związek	Budowa chemiczna	Związek	Budowa chemiczna
Setrony, antagoniści receptora 5-HT ₃		Antagoniści receptora NK-1	
Ondansetron		Aprepitant	
Tropisetron		Fosaprepitant	
Granisetron		Netupitant	
Dolasetron		Rolapitant	
Palonosetron			

element piperydynonu charakterystyczny dla palonosetronu. Drugim typowym ugrupowaniem jest zasadowy pierścień heterocykliczny imidazolu (ondansetron), tropanu (tropisetron), granatanu (granisetron) lub chinuklidyny (dolasetron). Trzecim charakterystycznym elementem budowy jest łącznik estrowy w cząsteczkach tropisetronu i dolasetronu, łącznik amidowy w strukturze granisetronu i palonosetronu lub łącznik stanowiący grupę karbonylową w budowie ondansetronu [9].

Setrony wykazują szczególną skuteczność w leczeniu ostrych nudności i wymiotów. Palonosetron jest również wskazany w terapii wymiotów opóźnionych wywołanych lekami przeciwnowotworowymi o wysokim i umiarkowanym potencjale emetogennym [2,6].

Antagoniści receptora 5-HT₃ po podaniu doustnym dobrze wchłaniają się z przewodu pokarmowego, przy czym biodostępność jest najwyższa dla palonosetronu i wynosi 97%, dla dolasetronu 76%, natomiast dla pozostałych leków z tej grupy przyjmuje wartość około 60%. Dolasetron jest prolekiem, który ulega szybkiemu metabolizmowi z udziałem reduktazy karbonylowej do aktywnej postaci, hydrodolasetronu (rycina 4). Setrony wiążą się z białkami osocza w około 60-76%. Ich metabolizm przebiega w wątrobie z udziałem izoenzymów cytochromu P450 (hydrodolasetron CYP2D6 i CYP3A4/5; granisetron CYP3A4/5 i CYP1A1; ondansetron CYP3A4/5, CYP1A2 i CYP2D6; palonosetron CYP2D6) [7]. Podstawową drogą metabolizmu jest hydroksylacja pierścienia indolu, a następnie sprzężanie powstałego metabolitu z kwasem glukuronowym



Rycina 4. Metaboliczna aktywacja dolasetronu
Figure 4. Metabolic activation of dolasetron

i siarkowym. W mniejszym stopniu metabolizm przebiega na drodze reakcji *N*-oksydacji i *N*-demetylacji [9]. 53% podanej dawki dolasetronu ulega eliminacji z moczem w postaci niezmienionej. Eliminacja granisetronu odbywa się w 11% w postaci niezmienionej z moczem, w 48% jako metabolity z moczem i w 38% jako metabolity z kałem [8]. Czas połowicznego rozpadu u pacjentów onkologicznych wynosi 4 h dla ondansetronu, 7,5 h dla dolasetronu, 9-11 h dla granisetronu i aż 128 h dla palonosetronu. Dla tego ostatniego czas biologicznego półtrwania u zdrowych pacjentów wynosi 24-64 h [7].

Antagoniści receptora 5-HT₃ są lekami dobrze tolerowanymi, rzadko wywołują działania niepożądane. Do najczęstszych należą bóle głowy oraz zaparcia. Rzadziej występują biegunka, dyspepsja, nadmierne uspokojenie [10], a także przemijające, nieznaczne podwyższenie stężenia enzymów wątrobowych. Dolasetron, ondansetron i granisetron mogą powodować, zwykle bezobjawowe, zmiany w zapisie EKG w postaci wydłużenia odcinków PR i QT. Niekiedy zmiany te mogą prowadzić do poważnych arytmii, dlatego zaleca się monitorowanie stanu kardiologicznego chorego podczas stosowania wyżej wymienionych leków [3]. Ze względu na negatywny wpływ na pracę serca preparaty zawierające dolasetron w postaci dożylniej oraz ondansetron w dawce 32 mg podawanej dożylnie zostały wycofane. Obecnie zaleca się dawkowanie dla ondansetronu 8 mg dożylnie lub 8 mg doustnie dwa razy dziennie, dla granisetronu 1 mg dożylnie lub 2 mg doustnie, dla dolasetronu 100 mg doustnie, dla tropisetronu 5 mg dożylnie lub doustnie oraz dla palonosetronu 0,25 mg dożylnie lub 0,5 mg doustnie [11].

Grupą leków najczęściej stosowaną w terapii wymiotów typu późnego są antagoniści receptora neurokininowego 1, reprezentowani przez aprepitant, fosaprepitant (prolek), netupitant oraz rolapitant.

Receptor neurokininowy 1 należy do rodziny receptorów metabotropowych związanych z białkiem G. Zbudowane są one z polipeptydu o strukturze α -helisy, siedmiokrotnie przenikającej błonę komórkową, z końcem aminowym na zewnątrz komórki, a karboksylowym od strony cytoplazmy. Ligand przyłączony do receptora wywołuje zmianę konformacji części wewnątrzkomórkowej, w wyniku której aktywacji ulega białko G i następuje dalsze przekazanie sygnału [12]. W kontekście leczenia przeciwwymiotnego ważna jest ich lokalizacja w jelitach i ośrodkowym układzie nerwowym [13].

Biodostępność leków z tej grupy po podaniu doustnym przyjmuje wartości powyżej 60% [14-16], a stężenie maksymalne we krwi u osób zdrowych jest osiągane po 3-5 h [13]. Fosaprepitant ulega w organizmie szybkiej przemianie do aktywnego metabolitu – aprepitantu [17]. Antagoniści receptora NK-1 wiążą się z białkami osocza w 97-99,8%. Ich metabolizm przebiega w wątrobie z udziałem izoform cytochromu P450. Aprepitant i fosaprepitant ulegają przemianom pod wpływem CYP3A4, CYP1A2 oraz CYP2C19. Metabolizm aprepitantu polega na utlenianiu pierścienia morfolinowego wraz z łańcuchami bocznymi z powstaniem metabolitów o niewielkim działaniu farmakologicznym. W metabolizmie rolapitantu i netupitantu uczestniczy głównie izoforma enzymu CYP3A4. Dodatkowo w przemianach netupitantu uczestniczą formy CYP2D6 i CYP2C9. Aprepitant ulega eliminacji w postaci metabolitów z moczem i w kale. Netupitant wydalany jest w postaci zmetabolizowanej w kale (70,7%), jedynie 1% ulega wydalaniu z moczem w postaci niezmięnionej. Czas połowicznego rozpadu wynosi: 9-13 h dla aprepitantu, 169-183 h dla rolapitantu [14-16] oraz 96 h dla netupitantu [13, 18].

Leki z grupy antagonistów NK-1 są zwykle dobrze tolerowane. Profil działań niepożądanych jest zbliżony do opisanych wyżej setronów. Po podaniu doustnym obserwowano zmęczenie, nadmierne uspokojenie, bóle głowy, zaparcia i czkawkę [13]. Podaż dożylna związana jest z ryzykiem wystąpienia reakcji nadwrażliwości, włącznie z wstrząsem anafilaktycznym, w związku z czym zaleca się ścisłą obserwację chorego w czasie i po zakończeniu infuzji. Ze względu na wysoką częstość tego powikłania zawieszono dystrybucję

roztworu dożylnego rolaprepitantu. Postaci dożylne antagonistów NK-1 mogą wywoływać także działania niepożądane w miejscu podania, takie jak ból, obrzęk, zaczerwienienie i zapalenie żył. Powikłania miejscowe pojawiają się głównie po podaniu fosaprepitantu, co najprawdopodobniej wynika z obecności syntetycznego, niejonowego związku powierzchniowo czynnego – polisorbatu 80 w roztworze do podania dożylnego. Jak dotąd nie opisano wyżej wymienionych działań niepożądanych po dożylnym podaniu netupitantu [18].

Nudności i wymioty związane z chemioterapią stanowią jedno z głównych powikłań leczenia przeciwnowotworowego. Przyczyniają się do pogorszenia jakości życia chorych, a także mogą prowadzić do poważnych powikłań. W terapii niezbędne są leki umożliwiające skuteczną profilaktykę nudności i wymiotów. Antagoniści receptora 5-HT₃ oraz receptora NK-1 dzięki wysokiej skuteczności oraz dobrej tolerancji stanowią podstawowe grupy leków stosowanych w profilaktyce przeciwwymiotnej.

Konflikt interesów / Conflict of interest
Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Adrianna Dadej
Katedra i Zakład Chemii Farmaceutycznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
ul. Grunwaldzka 6; 60-780 Poznań
☎ (+48 61)854 66 46
✉ adriannad@op.pl

Piśmiennictwo / References

- Kotynia J, Małecka-Panas E, Mokrowiecka A, et al. Objawy chorób układu pokarmowego. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2018. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018. p. 898-900.
- Leppert W, Woron J. Nudności i wymioty u chorych na nowotwory – zalecenia postępowania terapeutycznego. Med Paliat Prakt. 2016;10(3):98-111.
- Kawecki A, Krzakowski A. Chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting. Oncol Clin Pract. 2018;14.
- Janelins MC, Tejani MA, Kamen C, et al. Current pharmacotherapy for chemotherapy-induced nausea and vomiting in cancer patients. Expert Opin Pharmacother. 2013;14(6):757-66.
- Krzakowski M, Herman K, Maciejewski B, et al. Leczenie nowotworów. W: Gajewski P (red.). Interna Szczeklika 2018. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018. p. 2316-7.
- Razvi Y, Chan S, McFarlane T, et al. ASCO, NCCN, MASCC/ESMO: a comparison of antiemetic guidelines for the treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adult patients. Support Care Cancer. 2019;27(1):87-95.
- Perwitasari DA, Gelderblom H, Atthobari J, et al. Anti-emetic drugs in oncology: pharmacology and individualization by pharmacogenetics. Int J Clin Pharm. 2011;33(1):33-43.
- Smith HS, Cox LR, Smith EJ. 5-HT₃ receptor antagonists for the treatment of nausea/vomiting. Ann Palliat Med. 2012;1(2):115-20.
- Muszalska I. Leki przeciwwymiotne. W: Zajac M, Jelińska A, Muszalska I. Chemia leków z elementami chemii medycznej dla studentów farmacji i farmaceutów. Poznań: Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego; 2018.

10. Gilmore J, D'Amato S, Griffith N. Recent advances in antiemetics: new formulations of 5HT₃-receptor antagonists. *Cancer Manag Res.* 2018;10:1827-57.
11. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patients. *Ann Oncol.* 2016;27:119-33.
12. Garcia-Recio S, Gascón P. Biological and Pharmacological Aspects of the NK1-Receptor. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
13. Navari RM, Schwartzberg LS. Evolving role of neurokinin 1-receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Onco Targets Ther.* 2018;11:6459-78.
14. Charakterystyka produktu leczniczego Emend [https://ec.europa.eu/health/documents/ community-register/2004/200410228714/anx_8714_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2004/200410228714/anx_8714_pl.pdf) (dostęp 7.12.2019)
15. Charakterystyka produktu leczniczego Varuby [https://www.ema.europa.eu/en/documents /product-information/varuby-epar-product-information_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/varuby-epar-product-information_pl.pdf) (dostęp 7.12.2019)
16. Charakterystyka produktu leczniczego Akynzeo https://www.ema.europa.eu/en/ documents/product-information/akynzeo-epar-product-information_pl.pdf (dostęp 7.12.2019)
17. Colon-Gonzalez F, Kraft WK. Pharmacokinetic evaluation of fosaprepitant dimeglumine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2010;6(10):1277-86.
18. Karthaus M, Schiel X, Ruhlmann CH, et al. Neurokinin-1 receptor antagonists: review of their role for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2019;12(7):661-80.