

# Zasady profilaktyki nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią i radioterapią u chorych leczonych z powodu nowotworów układów krwiotwórczego i chłonnego

## Chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting — guidelines of prophylaxis in patients treated for myeloid and lymphoid neoplasms

Ewa Kalinka-Warzocha<sup>1</sup>, Krzysztof Warzocha<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Oddział Chemioterapii, Regionalny Ośrodek Onkologiczny, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Mikołaja Kopernika, Łódź  
<sup>2</sup>Klinika Hematologii, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

### Streszczenie

*Nudności i wymioty (NV) stanowią najczęstsze objawy niepożądane leczenia przeciwnowotworowego. W niniejszej pracy podsumowano obecny stan wiedzy na temat profilaktyki NV indukowanych chemioterapią lub radioterapią; omówiono leki stosowane w tym wskazaniu i zasady oceny ryzyka wystąpienia NV oraz przedstawiono praktyczne przykłady planowania terapii zgodnie z zaleceniami.*

**Słowa kluczowe:** nudności i wymioty, profilaktyka

*Hematologia 2014; 5, 4: 332–339*

### Abstract

*Nausea and vomiting (NV) constitute the most frequent adverse events of antineoplastic therapy. This paper summarizes the actual state-of-art in chemotherapy/radiotherapy induced NV, provides information about antiemetic drugs, gives tools to assess the risk of NV with practical examples of therapy planning according to guidelines.*

**Key words:** nausea and vomiting, prophylaxis

*Hematologia 2014; 5, 4: 332–339*

### Wprowadzenie

Nudności i wymioty (NV, *nausea and vomiting*) indukowane leczeniem należą do najczęstszych objawów niepożądanych terapii przeciwnowotworowej. Szacuje się, że występują nawet u 30–95% chorych leczonych cytostatykami. Wystąpienie NV powoduje obniżenie jakości życia i zaburzenia stanu odżywienia oraz opóźnia procesy rekonwa-

lescencji, pogarsza stan ogólny i samopoczucie, by wreszcie doprowadzić do negatywnego nastawienia chorego do terapii [1, 2].

### Patogeneza NV

Zasadniczą rolę w rozpoczęciu reakcji wymiotnej pełni ośrodek wyzwalający zlokalizowany w pniu mózgu w pobliżu komory IV i ośrodek wy-

miotny w jądrze pasma samotnego. Jądro pasma samotnego bierze czynnościowo udział w regulacji ciśnienia tętniczego, odruchu kaszlu, kichania oraz generowaniu odruchu wymiotnego i wymiotów. Tłumaczy to częściowo współwystępowanie z NV innych objawów wegetatywnych, takich jak ślinotok, tachykardia czy spadek ciśnienia tętniczego. Do pobudzenia czynności ośrodka wyzwalającego i wymiotnego dochodzi na drodze co najmniej jednego z dwóch mechanizmów — obwodowego i ośrodkowego. Mechanizm obwodowy (pośredni) wiąże się z reakcją komórek enterochromafinowych (EC, *enterochromaffin cells*) przewodu pokarmowego na bodźce uszkadzające, do których należą leki przeciwnowotworowe i radioterapia. Komórki EC znajdują się w nabłonku przewodu pokarmowego i wykazują czynności enteroendokrynną i neuroendokrynną. Ocenia się, że komórki EC zawierają około 90% serotoniny w organizmie. Wyrzut serotoniny powoduje pobudzenie receptorów 5-hydroksytryptaminowych (5-HT<sub>3</sub>) w przewodzie pokarmowym, ale przede wszystkim nerwu błędnego, który wstępująco przekazuje sygnał do ośrodka wyzwalającego i wymiotnego. Receptory 5-HT<sub>3</sub> na powierzchni struktur ośrodkowego układu nerwowego (OUN), odpowiedzialnych za wyzwolenie wymiotów, są także niezależnie pobudzane przez zwiększone wydzielanie serotoniny. Inne neurotransmitery, takie jak dopamina i substancja P, także pobudzają ośrodek wyzwalający przez swoje receptory, co stymuluje ośrodek wymiotny,

doprowadzając do NV. Mechanizm ośrodkowy (bezpośredni) polega na pobudzeniu struktur OUN przez cytostatyki [1–4].

Nudności i wymioty indukowane leczeniem przeciwnowotworowym dzieli się na:

- ostre (do 24 h od podania leków/radioterapii) — mechanizm zależy głównie od pobudzenia receptorów 5-HT<sub>3</sub>;
- późne (po 24 godzinach od podania leków/radioterapii) — zależne głównie od pobudzenia receptorów neurokininowych 1 (NK-1);
- przełamujące, występujące mimo prawidłowego leczenia profilaktycznego;
- wyprzedzające, występujące głównie krótko przed zastosowaniem leczenia — ich etiopatogeneza jest w przeważającej części psychogenna i najlepsze efekty terapeutyczne przynoszą: psychoterapia, techniki relaksacyjne, ewentualnie leczenie przeciwlękowe czy przeciwdepresyjne.

Stopień nasilenia NV określa się najczęściej według skali oceny toksyczności leczenia (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (tab. 1, 2).

## Postępowanie

Od wielu lat eksperci zgadzają się, że profilaktykę NV należy stosować od 1. dnia pierwszego cyklu chemioterapii. Planując właściwą profilaktykę NV, należy wziąć pod uwagę rodzaj leczenia

**Tabela 1.** Nasilenie nudności według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (źródło [15])

**Table 1.** Nausea grading according to *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (source [15])

Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
Utrata apetytu bez zmian zwyczajów żywieniowych	Zmniejszone spożycie pokarmów doustnych bez istotnego spadku masy ciała, odwodnienia czy niedożywienia	Nieadekwatne do zapotrzebowania spożycie kaloryczne pokarmów czy płynów, wskazane leczenie dojelitowe albo pozajelitowe lub hospitalizacja	–	–

**Tabela 2.** Nasilenie wymiotów według *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (źródło [15])

**Table 2.** Vomiting grading according to *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (source [15])

Stopień 1.	Stopień 2.	Stopień 3.	Stopień 4.	Stopień 5.
1–2 epizody (w odstępie ≥ 5 min) w ciągu doby	3–5 epizodów (w odstępie ≥ 5 min) w ciągu doby	6 lub więcej epizodów (w odstępie ≥ 5 min) w ciągu doby; wskazane leczenie dojelitowe albo pozajelitowe lub hospitalizacja	Konsekwencje zagrażające życiu; wskazana pilna interwencja	Zgon

**Tabela 3.** Uwzględniający emetogenność podział cytostatyków najczęściej stosowanych w leczeniu nowotworów układów chłonnego i krwiotwórczego (źródło [7])

**Table 3.** Classification of cytotoxic agents used frequently in myeloid and lymphoid neoplasms according to emetogenic potential (source [7])

Stopień emetogenności	Lek
Wysoki	Chlormetyna Cisplatyna w dawce > 50 mg/m <sup>2</sup> Cyklofosfamid w dawce > 1500 mg/m <sup>2</sup> Dakarbazyna Doksorubicyna w dawce > 60 mg/m <sup>2</sup> Ifosfamid w dawce > 10 g/m <sup>2</sup> Karmustyna w dawce > 250 mg/m <sup>2</sup> Prokarbazyna
Średni	Azacytydyna Bendamustyna Busulfan w dawce > 4 g/d. Cisplatyna w dawce ≤ 50 mg/m <sup>2</sup> Cyklofosfamid w dawce ≤ 1500 mg/m <sup>2</sup> Cytarabina > 200 mg/m <sup>2</sup> Daunorubicyna Doksorubicyna w dawce ≤ 60 mg/m <sup>2</sup> Imatynib Ifosfamid w dawce > 10 g/m <sup>2</sup> Interferon α w dawce > 10 mln j.m./m <sup>2</sup> Karboplatyna Karmustyna w dawce ≤ 250 mg/m <sup>2</sup> Lomustyna Melfalan Metotreksat w dawce > 250 mg/m <sup>2</sup>
Niski	Brentyksymab vedotin Cytarabina w dawce 100–200 mg/m <sup>2</sup> Etopozyd Gemcytabina Mitoksantron Pentostatyna Pralatreksat Romidepsyna Thiotepa
Minimalny	Alemtuzumab Asparaginaza Bleomycyna Bortezomib Cytarabina w dawce < 100 mg/m <sup>2</sup> Denileukin difitoks Fludarabina Kladrybina Ofatumumab Rytuksymab Winblastyna Winkrystyna

(radioterapia/chemioterapia) i emetogenny potencjał terapii — uwzględniając w przypadku schematów wielolekowych lek o najwyższym potencjale emetogennym jako determinujący schemat postępowania (tab. 3–5) [5]. Podstawą oceny ryzyka wystąpienia NV jest kilka dodatkowych czynników

**Tabela 4.** Postępowanie w poszczególnych grupach ryzyka nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią (źródło [13])

**Table 4.** Approach in specific groups according to risk of chemotherapy-induced nausea and vomiting (source [13])

Ryzyko nudności i wymiotów	Postępowanie
Wysokie	Antagonista receptora 5-HT <sub>3</sub> (dzień 1.) Deksametazon w dawkach 12 mg (dzień 1.) i 8 mg (dzień 2.–4.) Antagonista receptora NK-1 w dawkach 125 mg–80 mg–80 mg (dni 1.–3.)
Średnie	Antagonista receptora 5-HT <sub>3</sub> (dzień 1.) Deksametazon w dawce 12 mg (dzień 1.–4.)
Niskie	Deksametazon (dzień 1.)
Minimalne	Jedynie w przypadku wystąpienia dolegliwości

5-HT<sub>3</sub> — 5-hydroksytryptaminowy; NK-1 — neurokinina 1

osobniczych, takich jak: wiek, płeć, spożywanie alkoholu, wcześniejsza chemioterapia, choroba lokomocyjna czy wymioty w okresie ciąży. W przypadku stosowania chemioradioterapii o kwalifikacji do profilaktyki przeciwwymiotnej typowej dla schematów wysoce emetogennych decyduje zastosowanie cytostatyków o najwyższym ryzyku NV, a zatem w polskiej praktyce — cisplatyny w dawce co najmniej 70 mg/m<sup>2</sup> (tab. 3). W przypadku wielodniowych (3–5 dni) schematów z zastosowaniem cisplatyny ryzyko NV wynika z jej sumarycznej dawki na cykl (tab. 6) [1–4, 6–8].

W profilaktyce NV leków o wysokiej emetogenności zaleca się stosowanie skojarzenia trzech leków: antagonisty receptora NK-1, antagonisty receptora 5-HT<sub>3</sub> i deksametazonu (tab. 4). Ważnym elementem leczenia jest czas trwania profilaktyki w odniesieniu do każdego z tych leków. Dawkowanie leków zasługuje na szczególne podkreślenie, bowiem dane ankietowe w Polsce wskazują na nieuzasadnione podawanie setronów przez kilka dni po chemioterapii, natomiast deksametazon jest stosowany krócej niż wynika z zaleceń. Deksametazonu nie należy podawać w przypadku zastosowania schematów chemioterapii wysoce emetogennych zawierających steroidy (tab. 6). Obecnie zalecana dawka ondansetronu wynosi 8 mg 2 razy/dobę doustnie (*p.o.*, *per os*) lub 0,15 mg/kg mc. dożylnie (*i.v.*, *intravenous*) przed chemioterapią. Antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub> są lekami równie skutecznymi w formie *p.o.* i *i.v.*, o ile zachowa się prawidłowe dawkowanie.

**Tabela 5.** Postępowanie w poszczególnych grupach ryzyka nudności i wymiotów indukowanych radioterapią (źródła [7, 13])**Table 5.** Approach in specific groups according to risk of radiotherapy-induced nausea and vomiting (sources [7, 13])

Ryzyko nudności i wymiotów	Obszar napromieniany	Postępowanie
Wysokie	Całe ciało (TBI, <i>total body irradiation</i> )	Antagonista receptora 5-HT <sub>3</sub> i deksametazon w dawce 12 mg przed każdą frakcją i do 24 h po ostatniej
Średnie	Nadbrzusze	Antagonista receptora 5-HT <sub>3</sub> przed każdą frakcją
Niskie	Dolna część klatki piersiowej, miednica, ośrodkowy układ nerwowy z rdzeniem	Antagonista receptora 5-HT <sub>3</sub> przed każdą frakcją
Minimalne	Głowa z szyją, kończyny, czaszka, pierś	Antagonista receptorów dopaminowych w przypadku wystąpienia wymiotów, a następnie profilaktyka przed każdą pozostałą frakcją

5-HT<sub>3</sub> — 5-hydroksytryptaminowy; NK-1 — neurokinina 1**Tabela 6.** Profilaktyka nudności i wymiotów u chorego leczonego według schematu R-DHAP (rytuksymab, deksametazon, cytarabina, cisplatyna) (źródło [7, 13, 14])**Table 6.** Approach to prophylaxis of nausea and vomiting in a patient treated with R-DHAP (rituximab, dexamethasone, cytarabine, cisplatin) (source [7, 13, 14])

Dzień cyklu	Planowane leczenie przeciwnowotworowe	Ryzyko NV	Postępowanie
1.	Rytuksymab Cisplatyna w dawce 100 mg/m <sup>2</sup> /24 h Deksametazon w dawce 40 mg	Wysokie	Aprepitant w dawce 125 mg, ondansetron w dawce 16 mg <i>i.v.</i> 30 min przed podaniem cisplatyny; deksametazon jest składową schematu chemioterapii i dlatego do profilaktyki NV nie należy dodawać steroidów, ale deksametazon (co najmniej 12 mg) powinien być podany najpóźniej 30 min przed cisplatyną
2.	Deksametazon w dawce 40 mg Arabinozyd cytozyny w dawce 2 g/m <sup>2</sup> × 2	Średnie	Przed pierwszym wlewem arabinozydu cytozyny podać ≥ 12 mg deksametazonu (z dawki dobowej 40 mg) i ondansetron (16 mg przed chemioterapią lub 2 × 8 mg), ponadto 80 mg aprepitantu (kontynuacja z dnia 1.)
3.	Deksametazon w dawce 40 mg	Minimalne	Aprepitant w dawce 80 mg (kontynuacja z dnia 1.); deksametazon jest składową schematu chemioterapii i dlatego do profilaktyki nie należy dodawać steroidów, ale co najmniej 8 mg z tej dawki należy podać rano
4.	Deksametazon w dawce 40 mg	Minimalne	Deksametazon jest składową schematu chemioterapii i dlatego do profilaktyki nie należy dodawać steroidów, ale co najmniej 8 mg z tej dawki należy podać rano

NV (*nausea and vomiting*) — nudności i wymioty; *i.v.* (*intravenous*) — dożylnie

W planowaniu dawkowania ondansetronu należy uwzględnić dane dotyczące bezpieczeństwa, zakończone ostrzeżeniem, aby nie przekraczać jednorazowej dawki 16 mg. Jest to spowodowane epizodami zaburzenia przewodnictwa po podaniu 32 mg ondansetronu dożylnie, skutkującego wydłużeniem odstępu QT, co może predysponować do wystąpienia nieprawidłowego i groźnego dla życia częstoskurczu typu *torsades de pointes*. Dlatego obecnie maksymalną dopuszczalną dawką jednorazową ondansetronu jest 16 mg z zalecanym maksymalnym podawaniem 3 dawek co 4 godziny w ilości 0,15 mg/kg mc. [1–4, 6–8, 9].

W ostatnich latach udowodniono, że alternatywnym schematem profilaktyki w przypadku stosowania schematów o wysokim ryzyku NV jest podawanie olanzapiny w dawce 10 mg *p.o.* w dniach 1.–4. cyklu wraz z palonosetronu w dawce 0,25 mg *i.v.* 1. dnia i deksametazonem w dawce 20 mg *i.v.* 1. dnia.

Warto jest rozważyć zastosowanie inhibitorów pompy protonowej lub antagonistów receptora H<sub>2</sub> w standardowych dawkach; udowodniono bowiem, że towarzyszące chemioterapii nadmierne wydzielanie się soków żołądkowych może być przyczyną nudności. Pacjent powinien być poinformowany



o konieczności spożywania pokarmów lekkostrawnych w małych porcjach, najlepiej o temperaturze zbliżonej do pokojowej [2, 7, 10].

### Nudności i wymioty przełamujące

Nierozwiązanym problemem pozostaje występowanie NV mimo adekwatnej profilaktyki przeciwwymiotnej. W takim przypadku zaleca się ponowną, wnikliwą ocenę kategorii ryzyka przed podaniem kolejnego cyklu chemioterapii, z uwzględnieniem leków i chorób towarzyszących. Na szczególną uwagę zasługuje wykluczenie przerzutów do OUN, niedrożności przewodu pokarmowego czy stosowania dużych dawek leków opioidowych, a także zaburzeń elektrolitowych i metabolicznych (hiperurykemia, hiponatremia, hiperkalcemia, hiperglikemia, niewydolność nerek). Po wykluczeniu tych i podobnych przyczyn niepowodzenia profilaktyki rozważa się także dodanie lorazepamu (0,5–2,0 mg co 4–6 h *p.o.* lub *i.v.* w dniach 1.–4.), alprazolamu czy olanzapiny [1–4, 9]. W przypadku nieskuteczności profilaktyki przeciwwymiotnej olanzapinę można podać w dawce 2,5–5,0 mg 2 razy/dobę *p.o.* z zachowaniem ostrożności u osób starszych i chorujących na cukrzycę. Przy NV przełamujących można także zastosować metoklopramid (10–40 mg *p.o.* lub *i.v.*, 4–6 razy/d.). W przypadku wystąpienia NV przełamujących zaleca się rozważenie zastosowania profilaktyki NV w zwiększonych dawkach lub z zastosowaniem leków przeciwwymiotnych z innych grup przy kolejnych cyklach chemioterapii [9–12].

### Grupy leków przeciwwymiotnych

#### Antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub> — setrony

Setrony stanowią grupę leków, która okazała się przełomem w profilaktyce NV indukowanej leczeniem przeciwnowotworowym. W Polsce w praktyce najczęściej stosowanymi lekami z tej grupy są ondansetron i palonosetron. Ondansetron jest najczęściej stosowanym lekiem z grupy setronów. Zalecana dawka dla dorosłych wynosi 8 mg *p.o.* lub *i.v.*, 0,5–2 godziny przed chemioterapią o wysokim i średnim potencjale emetogennym oraz 8 mg po 12 godzinach lub 16 mg *i.v.* w 1. dniu w przypadku schematów o wysokim ryzyku NV. Nie należy przekraczać dawki 16 mg przy podawaniu *i.v.* z powodu ryzyka wydłużenia odstępu QT i groźnych dla życia zaburzeń rytmu serca. Dawkowanie u osób w podeszłym wieku z zaburzeniami czynności nerek nie wymaga modyfikacji. Natomiast umiarkowana i ciężka niewydolność wątroby wiąże się z koniecznością ograniczenia dobowej dawki

ondansetronu do 8 mg. Z powodu ryzyka znacznej hipotonii tego leku nie należy łączyć z apomorfiną. Nie wykazano, aby przedłużone stosowanie ondansetronu po upływie 24 godzin od podania chemioterapii obniżało częstość czy nasilenie NV i dlatego takie postępowanie nie jest uzasadnione. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ondansetronu są zaparcia, bóle głowy, uczucie gorąca lub zaczerwienienie skóry oraz czkawka. Łączne podawanie leków przeciwwymiotnych i selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), które zmniejszają aktywność przeciwwymiotną antagonisty 5-HT<sub>3</sub> — ondansetronu, powoduje częstsze występowanie ostrych wymiotów mimo właściwej profilaktyki przeciwwymiotnej. Co więcej, zastosowanie antagonisty NK-1 — aprepitantu nie równoważy wpływu tych leków przeciwdepresyjnych, co jest prawdopodobnie spowodowane synergistycznym działaniem SSRI i antagonistów NK-1 na szlak serotoniny [1–4, 6, 7, 10, 13, 14].

Palonosetron jest antagonistą wiążącym się z receptorem 5-HT<sub>3</sub> silniej niż inne setrony, a jego okres półtrwania wynosi około 40 godzin (znacznie dłużej niż innych antagonistów 5-HT<sub>3</sub>). W opublikowanych badaniach wykazano, że palonosetron jest skuteczniejszy w odniesieniu do profilaktyki NV, zwłaszcza późnych, niż inne setrony stosowane przed podaniem chemioterapii o wysokim i średnim potencjale emetogennym. Dowiedziono także, że profil bezpieczeństwa palonosetronu nie różni się od profilu bezpieczeństwa ondansetronu. Lek ten u dorosłych jest stosowany w postaci pojedynczej dawki 250 µg podawanej *i.v.* w 30 sekund, w 1. dniu cyklu chemioterapii, 30 minut przed podaniem cytostatyków. Palonosetron można bezpiecznie łączyć z kortykosteroidami i metoklopramidem. Nie stwierdzono konieczności zmniejszenia dawki u osób w podeszłym wieku ani z zaburzeniami czynności wątroby czy nerek. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi palonosetronu są bóle głowy (9%) i zaparcia (5%) [7, 11, 13].

#### Antagoniści receptora NK-1

Jedynym obecnie dostępnym w Polsce lekiem z grupy antagonistów receptora NK-1 jest aprepitant. W przeprowadzonych badaniach udowodniono, że dołączenie aprepitantu do ondansetronu i deksametazonu w przypadku chemioterapii o wysokim potencjale emetogenności zmniejsza odsetek chorych, u których występują NV od pierwszego cyklu przez wszystkie kolejne. Aprepitant jest stosowany w profilaktyce NV, w przypadku stosowania chemioterapii przeciwnowotworowej

o wysokim ryzyku wymiotów, *p.o.* 1 godzinę przed chemioterapią w 1. dobie w dawce 125 mg oraz po 80 mg rano w 2. i 3. dobie (niezależnie od posiłków). Deksymetazon w dawce 12 mg jest podawany jednocześnie 30 minut przed chemioterapią w 1. dobie oraz po 8 mg rano od 2. do 4. doby. Ondansetron zaleca się podawać *i.v.* w dawce 16 mg 30 minut przed chemioterapią w 1. dobie. Schemat trójlekowy profilaktyki NV (antagonista NK-1, antagonist 5-HT<sub>3</sub> i deksymetazon) zaleca się rutynowo przy stosowaniu schematów chemioterapii opartej na cisplatynie w dawce powyżej 70 mg/m<sup>2</sup> oraz w przypadku leczenia według schematów zawierających antracyklinę i cyklofosfamid w raku piersi. Nie zaleca się stosowania profilaktyki trójlekowej NV w przypadku innych schematów zawierających antracykliny i cyklofosfamid (np.: CHOP, cyklofosfamid, doksorubicyna, winkrystyna i prednizon). Nie udowodniono bowiem, aby leczenie oparte na antracyklinach i cyklofosfamidzie, poza grupą chorych na raka piersi, powodowało wysokie (> 90%) ryzyko wystąpienia NV. Nie stwierdzono konieczności zmniejszenia dawki aprepitantu u osób w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności wątroby czy nerek. Najczęstsze działania niepożądane wynikające ze stosowania aprepitantu (zawsze w skojarzeniu z setronem i deksymetazonem) obejmują czkawkę, zmęczenie i osłabienie, ból głowy, zaparcia, jadłowstręt oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej [1–4, 6–10, 13].

Aprepitant wpływa na cytochrom P450 (enzymy CYP3A4 i CYP2C), w wyniku czego może zmieniać metabolizm i stężenie leków, których metabolizm odbywa się głównie w wątrobie. Godnym zapamiętania jest fakt istotniejszych interakcji przy *p.o.*, a nie *i.v.* przyjmowaniu tych leków, co tłumaczy efekt pierwszego przejścia. Dlatego chorzy nie powinni łącznie z aprepitantem przyjmować pimozyd, terfenadyny, astemizolu czy cizaprydu — leki te są przeciwwskazane ze względu na potencjalnie groźne dla życia skutki interakcji. Problem interakcji związanych z wpływem na CYP3A4 dotyczy także cytostatyków, których metabolizm przebiega z udziałem tego enzymu; należą do nich: etopozyd, taksany, ifosfamid, irinotekan czy winorelbina, winblastyna i winkrystyna. Zaleca się także uwzględnienie modyfikacji metabolizmu leków antykoncepcyjnych czy warfaryny. Jednocześnie przyjmowanie warfaryny i aprepitantu może doprowadzić do obniżenia międzynarodowego wskaźnika znormalizowanego (INR, *international normalized ratio*), co ma szczególne znaczenie u chorych wymagających stałego utrzymania tego wskaźnika na odpowiednio wysokim poziomie. Natomiast

skojarzone podawanie aprepitantu i inhibitorów CYP3A4 (takich jak: ketokonazol, itrakonazol) lub induktorów (takich jak: karbamazepina, ryfampicyna czy fenytoina) zmienia stężenia tych leków i aprepitantu we krwi, co może wpłynąć na zmniejszoną lub zwiększoną toksyczność leczenia [7, 9].

### Inne leki przeciwwymiotne

Olanzapina (tiobenzodiazepina) jest zarejestrowana i refundowana w Polsce w leczeniu schizofrenii i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, ale jest również obiecującym lekiem zarówno w profilaktyce NV, jak i w leczeniu objawów przełamujących. Olanzapina działa jako antagonist receptorów dopaminergicznych i serotonergicznych (5-HT<sub>2A</sub> i 5-HT<sub>2C</sub>), muskarynowych (efekt antycholinergiczny), histaminowych H<sub>1</sub> (senność) oraz adrenergicznych α<sub>1</sub> (epizody hipotonii). Lek ten stosuje się w dawce 2 × 5 mg przez pierwszych 5 dni cyklu chemioterapii lub przez 3–5 dni w przypadku wystąpienia NV przełamujących. Olanzapina jest eliminowana w około 40% w mechanizmie pierwszego przejścia, pozostała część dawki doustnej dociera do krążenia ogólnego, a około 7% dawki jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. U chorych z upośledzoną funkcją wątroby (A lub B wg Child-Pugh) i nerek zaleca się rozpoczęcie leczenia w dawce dobowej 5 mg i możliwość jej zwiększenia jedynie przy ścisłym monitorowaniu funkcji wątroby i/lub nerek. Podobnie jak inne leki neuroleptyczne, olanzapina może wywoływać neutropenię, co należy wziąć pod uwagę zwłaszcza w przypadku leczenia NV przełamujących, zwłaszcza u chorych leczonych jednocześnie kwasem walproinowym (powszechnie stosowanym u chorych z przerzutami do OUN w celu zapobiegania napadom drgawkowym) [7, 9, 13].

### Deksymetazon

Deksymetazon jest kortykosteroidem, którego mechanizm działania przeciwwymiotnego nie został do końca wyjaśniony. Uważa się, że deksymetazon działa ośrodkowo poprzez aktywację receptorów kortykosteroidowych w jądrze pasma samotnego. Deksymetazon stanowi składową profilaktyki NV we wszystkich grupach ryzyka (tab. 4). Wydłużenie podawania deksymetazonu do 3–4 dni od podania chemioterapii zmniejsza częstość nudności i wymiotów [10].

### Metoklopramid

Metoklopramid to lek o działaniu przeciwwymiotnym i pobudzającym perystaltykę jelit, będący antagonistą receptorów dopaminowych, ale

**Tabela 7.** Profilaktyka nudności i wymiotów u chorego na ostrą białaczkę szpikową podczas leczenia indukującego (źródło [14])**Table 7.** Approach to prophylaxis of nausea and vomiting in a patient with acute myeloid leukemia during induction treatment (source [14])

Dzień cyklu	Planowane leczenie przeciwnowotworowe	Ryzyko NV	Postępowanie
1.	Daunorubicyna Arabinozyd cytozyny w dawce do 200 mg/m <sup>2</sup>	Średnie	Ondansetron 2 × 8 mg ( <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> ), deksametazon 12 mg rano
2.	Daunorubicyna Arabinozyd cytozyny w dawce do 200 mg/m <sup>2</sup>	Średnie	Ondansetron 2 × 8 mg ( <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> ), deksametazon 12 mg rano
3.	Daunorubicyna Arabinozyd cytozyny w dawce do 200 mg/m <sup>2</sup>	Średnie	Ondansetron 2 × 8 mg ( <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> ), deksametazon 12 mg rano
4.	Arabinozyd cytozyny w dawce do 200 mg/m <sup>2</sup>	Średnie	Ondansetron 2 × 8 mg ( <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> ), deksametazon 12 mg rano
5.	Arabinozyd cytozyny w dawce do 200 mg/m <sup>2</sup>	Średnie	Ondansetron 2 × 8 mg ( <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> ), deksametazon 12 mg rano
6.	Arabinozyd cytozyny w dawce do 200 mg/m <sup>2</sup>	Średnie	Ondansetron 2 × 8 mg ( <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> ), deksametazon 12 mg rano
7.	Arabinozyd cytozyny w dawce do 200 mg/m <sup>2</sup>	Średnie	Ondansetron 2 × 8 mg ( <i>i.v.</i> lub <i>p.o.</i> ), deksametazon 12 mg rano, przez 3 kolejne dni deksametazon 8 mg rano

*i.v.* (intravenous) — dożylnie; *p.o.* (per os) — doustnie

także pobudzającym receptory serotoninerdyczne 5-HT<sub>4</sub>, co powoduje przyspieszenie perystaltyki i wspomaga opróżnianie żołądka. Metoklopramid blokuje presynaptyczne receptory dopaminowe i dzięki temu ułatwia uwalnianie acetylocholino, która indukuje skurcz poprzez receptory muskarynowe M<sub>2</sub> w komórkach mięśni gładkich przewodu pokarmowego, co nasila aktywność propulsywną. Pobudza on również motorykę górnego odcinka przewodu pokarmowego. Przenika przez barierę krew–mózg, działa uspokajająco i przeciwwymiotnie, hamuje nudności. Po podaniu *p.o.* wchłania się szybko i prawie całkowicie z przewodu pokarmowego; po podaniu *i.v.* jego działanie rozpoczyna się po 1–3 min i utrzymuje się przez 1–2 godziny po podaniu. Lek jest wydalany z moczem, głównie w postaci niezmienionej. Stosowany długotrwale może nasilać objawy depresyjne i agranulocytozę.

### Podsumowanie

Prowadzenie właściwej profilaktyki NV to nie tylko poprawa jakości życia chorych; umożliwia również utrzymanie zaplanowanej intensywności dawki chemioterapii, co wiąże się ze skutecznością leczenia.

Reasumując, obecnie towarzystwa naukowe są zgodne co do tego, że skuteczna profilaktyka

przeciwwymiotna powinna być prowadzona od pierwszego cyklu leczenia; u chorych poddawanych chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym powinna być prowadzona z jednoczesnym zastosowaniem leków z dwóch grup — antagonistów NK-1, antagonistów 5-HT<sub>3</sub> oraz deksametazonu. W polskich warunkach refundacyjnych oznacza to, że poza przeciwwskazaniami do takiego postępowania lub brakiem zgody chorego nie ma przeszkód dla takiej profilaktyki w przypadku stosowania cisplasty w dużych dawkach (> 70 mg/m<sup>2</sup>) (tab. 4, 6).

Stosując schematy średniej emetogenności, warto zwrócić uwagę na konieczność podawania setronów jedynie w 1. dobie, z kontynuowaniem podawania deksametazonu przez łącznie 4 dni od ostatniego dnia chemioterapii (tab. 7).

W przypadku podawania cytostatyków o niskim ryzyku NV wystarcza pojedyncza dawka deksametazonu.

Poddawanie chorego radioterapii wymaga zastosowania profilaktyki NV zależnie od stopnia emetogenności (tab. 5). Podstawowymi lekami są w tym przypadku antagoniści receptora 5-HT<sub>3</sub>, gdyż głównym mechanizmem NV w trakcie napromieniania jest uszkadzający wpływ promieniowania jonizującego na tkanki, skutkujący wyrzutem serotoniny [5].

## **Piśmiennictwo**

1. Basch E., Prestrud A.A., Hesketh P.J. i wsp. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *J. Clin. Oncol.* 2011; 29: 4189–4198.
2. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat. Clin. Pract. Oncol.* 2008; 5: 32–43.
3. 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.
4. Wickham R. Evolving treatment paradigms for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer Control* 2012; 19: 3–9.
5. Maranzano E., Feyer P., Molassiotis A. i wsp. Evidence-based recommendations for the use of antiemetics in radiotherapy. *Radiother. Oncol.* 2005; 76: 227–233.
6. Farrell C., Brearley S.G., Pilling M., Molassiotis A. The impact of chemotherapy-related nausea on patients' nutritional status, psychological distress and quality of life. *Support. Care Cancer* 2013; 21: 59–66.
7. NCCN Guidelines<sup>TM</sup> Version 1.2012.
8. Navari R., Gray S., Kerr A. i wsp. Evaluation of potential inductive effects of aprepitant on cytochrome P450 3A4 and 2C9 activity. *J. Clin. Pharmacol.* 2004; 44: 215–223.
9. Zofran — charakterystyka produktu leczniczego.
10. Emend — charakterystyka produktu leczniczego.
11. Olanzapine versus aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a randomized trial. 2010 MASCC/ISOO Symposium, Vancouver, British Columbia, Canada, June 24–26, 2010, abstrakt 02-010.
12. Mir O., Durand J.P., Boudou-Rouquette P. i wsp. Interaction between serotonin reuptake inhibitors, 5-HT<sub>3</sub> antagonists, and NK1 antagonists in cancer patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a case-control study. *Support. Care Cancer* 2012; 29: 2235–2239.
13. Kawecki A., Krzakowski M. Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią. W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2013: 586–597.
14. Navari R.M. Prevention of emesis from multiple-day and high-dose chemotherapy regimens. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2007; 5: 51–59.
15. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0. [http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14](http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06-14).