

Κεφάλαιο 55

Θεραπεία ναυτίας και εμέτου από χημειοθεραπεία

Β. Μπαρμπούνης

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ναυτία και ο έμετος που προκαλούνται από τη χορήγηση χημειοθεραπευτικών φαρμάκων είναι μεταξύ των πλέον δυσάρεστων εμπειριών που αποκομίζουν οι ασθενείς από τη θεραπεία τους¹. Είναι η παρενέργεια που περισσότερο από οποιαδήποτε άλλη είναι συνδεδεμένη με την χορήγηση της χημειοθεραπείας. Καθώς ο αριθμός των ασθενών που λαμβάνουν χημειοθεραπεία αυξάνει ολοένα και περισσότερο, το πρόβλημα της ναυτίας και του εμέτου γίνεται πολύ μεγαλύτερο και καθίσταται η πλέον σοβαρή μορφή εξώμυελικής τοξικότητας.

Τα προβλήματα που προκαλεί η ναυτία και ο έμετος από τη χημειοθεραπεία στους ασθενείς διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες, τα σωματικά και τα ψυχολογικά, όπως περιγράφονται στους πίνακες 1 και 2.

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΝΑΥΤΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΕΤΟΥ

Ο έμετος είναι αντανακλαστικός μηχανισμός που έχει σκοπό την αποβολή από τον οργανισμό ερεθιστικών ή βλαπτικών ουσιών από τον στόμαχο. Ως ναυτία ορίζεται η αίσθηση της ανάγκης για έμετο. Υπάρχει και ο έμετος χωρίς αποβολή γαστρικού περιεχομένου (ξηρός έμετος). Ο ξηρός έμετος διαφέρει από τον πλήρη στο ότι δεν επέρχεται διάνοιξη της γαστροοισοφαγικής βαλβίδας και μπορεί να προηγείται ή να έπεται του κανονικού πλήρους εμέτου. Τα

αίτια που προκαλούν ναυτία και έμετο είναι πολλαπλά και ανόμοια μεταξύ τους, περιγράφονται δε στον πίνακα 3.

Πίνακας 1. Σωματικά προβλήματα προκαλούμενα από τη ναυτία και τον έμετο της χημειοθεραπείας

Αφυδάτωση
Ηλεκτρολυτικές διαταραχές
Υποχλωραιμική αλκάλωση
Ελαττωμένη αποβολή φαρμάκων
Κακή θρέψη
Ραγάδες στα τοιχώματα στομάχου-οισοφάγου
Ρήξη οισοφάγου
Πνευμονία από εισρόφηση
Παθολογικά κατάγματα

Πίνακας 2. Ψυχολογικά προβλήματα προκαλούμενα από την έμεση της χημειοθεραπείας

Άγχος – φόβος – κατάθλιψη
Αναμνηστική ναυτία και έμετος
Κακή συμμόρφωση του ασθενούς
Μείωση δόσεων φαρμάκων
Εγκατάλειψη θεραπείας
Προβλήματα στην εργασία του ασθενούς
Προβλήματα στην κοινωνική ζωή του ασθενούς

Στα τέλη του προ-προηγούμενου αιώνα (δέκατου ένατου) σύμφωνα με τις αντιλήψεις της εποχής είχε βρεθεί το κέντρο του εμέτου. Οι Borison και συν² εντόπισαν δύο περιοχές απαραίτητες για την ολοκλήρωση του αντανακλαστικού του εμέτου: το κέντρο του εμέτου, το οποίο βρίσκεται στην πλάγια περιοχή του δικτυωτού σχηματισμού στον προμήκη μυελό, και τη ζώνη ενεργοποίησης των χημειούποδοχέων (CTZ), η οποία

εντοπίζεται στο έδαφος της τέταρτης κοιλίας στην έξω λευκή πτέρυγα (area postrema). Οι δύο αυτές περιοχές συνδέονται μεταξύ τους με τη μονήρη δεσμίδα.

Πίνακας 3. Αίτια εμέτου σε ογκολογικούς ασθενείς μη σχετιζόμενα με χημειοθεραπεία

1. Γαστρεντερικά νοσήματα

- Γαστρίτιδα
- Ερεθιστικές ουσίες
- Εντερική απόφραξη
- Ενδοκοιλιακή φλεγμονή
- Ηπατίτιδα
- Παγκρεατίτιδα
- Εντερίτιδα

2. Λοιμώξεις

3. Πόνος

4. Μεταβολικά νοσήματα

- Ουραιμία
- Νόσος του Addison
- Υπερασβεστιαμία
- Διαβητική κετοοξέωση

5. Ενδοκρανιακά νοσήματα

- Αυξημένη ενδοκρανιακή πίεση (όγκοι-αιμορραγία)
- Κακοήθης υπέρταση

6. Διαταραχές αιθούσης και λαβυρίνθου

- Λαβυρινθίτιδα
- Αιθουσαία νευρωνίτιδα
- Ναυτία ταξιδιού

7. Εγκυμοσύνη

- Κακοήθης-έμεση
- Πρωινή έμεση

8. Διάφορα

- Φάρμακα-δηλητήρια
- Ακτινοβολία
- Ημικρανία
- Κυκλοφοριακή καταπληξία

Το κέντρο του εμέτου δεν αποτελεί συγκεκριμένη ανατομική οντότητα, αλλά είναι σύνολο πυρήνων και νευρώνων που ελέγχει και συντονίζει το αντανακλαστικό του εμέτου. Δέχεται μόνο ηλεκτρικά ερεθίσματα, τα οποία προέρχονται κυρίως από τρεις περιοχές: α) την

περιφέρεια, δηλαδή από το γαστρεντερικό σύστημα, τα σπλάγχνα, τον φάρυγγα, τα κρανιακά νεύρα, τα συμπαθητικά νεύρα, την αίθουσα και την παρεγκεφαλίδα, β) από κέντρα ευρισκόμενα στο στέλεχος και τον φλοιό, γ) τη ζώνη ενεργοποίησης των χημειούποδοχέων. Το επίπεδο λειτουργίας και η συνακόλουθη ενεργοποίηση του αντανακλαστικού ρυθμίζεται από θαλαμικά και υποθαλαμικά κέντρα.

Οι μηχανισμοί της ναυτίας και του εμέτου που προκαλούνται από τη χημειοθεραπεία, μπορούν να διακριθούν σε εκείνους οι οποίοι προκαλούν διέγερση της CTZ ζώνης, δηλαδή της ζώνης ενεργοποίησης των χημειούποδοχέων η οποία ευρίσκεται στον προμήκη μυελό στο έδαφος της 4^{ης} κοιλίας και χάρις στα διάκενα που υπάρχουν μεταξύ των τριχοειδών, μπορεί και έρχεται σε επαφή με παράγοντες που κυκλοφορούν στο αίμα. Και σε εκείνους που δρουν στην περιφέρεια, όπως είναι η καταστροφή του βλεννογόνου του γαστρεντερικού συστήματος, η διέγερση διαφόρων υποδοχέων νευροδιαβιβαστών του γαστρεντερικού, φλοιώδεις μηχανισμοί, κατευθείαν ενεργοποίηση δομών του εγκεφάλου, έμμεσοι ψυχογενείς μηχανισμοί, μηχανισμοί από την αίθουσα και φυσικά διαταραχές της γεύσης.

Σημασία έχει η ζώνη ενεργοποίησης των χημειούποδοχέων (Chemoreceptor trigger zone-CTZ) διότι η περιοχή αυτή στερείται αιματοεγκεφαλικού φραγμού. Έτσι τα εγκεφαλικά κύτταρα αυτής της περιοχής μπορούν να έρθουν σε επαφή με διάφορες ουσίες από το αίμα, το εγκεφαλονωτιαίο υγρό και τις νευρικές απολήξεις της περιοχής. Στην περιοχή αυτή έχουν βρεθεί πολλοί υποδοχείς νευροδιαβιβαστών. Μεταξύ των πλέον

σημαντικών αναφέρονται οι υποδοχείς της ντοπαμίνης, της ισταμίνης, της ακετυλχολίνης, της σεροτονίνης, της νευροκινίνης, των οπιούχων κλπ. Οι πλέον σημαντικοί από αυτούς αναφέρονται στον πίνακα 4. Η σημασία πολλών από τους υποδοχείς αυτούς δεν έχει γίνει ακόμη απόλυτα κατανοητή.

Ο μηχανισμός με τον οποίο προκαλούν έμετο τα κυτταροστατικά και η ακτινοθεραπεία δεν είναι γνωστός πλήρως. Υπάρχουν πολλές εργασίες σε πειραματικά πρότυπα με ζώα αλλά και κλινικές παρατηρήσεις πως υπάρχει σχέση μεταξύ χορήγησης χημειοθεραπείας και απελευθέρωσης σεροτονίνης από τα αργυρόφιλα κύτταρα του λεπτού εντέρου³. Η σεροτονίνη (5-HT) ανιχνεύεται εκτός από τους νευρώνες του ΚΝΣ, στα αργυρόφιλα κύτταρα του εντερικού

Πίνακας 4. Οι κυριότεροι υποδοχείς που σχετίζονται με τον έμετο. Οι αγωνιστές και οι ανταγωνιστές τους.

Υποδοχείς	Αγωνιστής	Ανταγωνιστής
Ντοπαμινεργικοί	Μορφίνη	Φαινοθειαζίνες, Βουτυροφαινόνες, Μετοκλοπραμίδη
Οπιούχων	Μορφίνη, Εγκεφαλίνες	Καναβινοειδή, Οπιούχα
Ισταμίνης	Ισταμίνη	Αναστολείς H1, H2, H3
Χολινεργικοί	Ακετυλχολίνη	Ατροπίνη
Σεροτονίνης	Σεροτονίνη	Ονδανσετρόνη, Γρανισετρόνη, Τροπισετρόνη, Δολασετρόνη, Παλονοσετρόνη
Νευροκινίνης	Νευροκινίνη	Απρεπιτάντη

Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα όπου η χορήγηση σισπλατίνης είχε ως συνέπεια την αύξηση των μεταβολικών προϊόντων της 5-HT στα ούρα⁴.

Πιθανότατα ο μηχανισμός της όψιμης έμεσης να είναι τελείως διαφορετικός. (Έμεση: το σύνολο της ναυτίας και του εμέτου οποιασδήποτε αιτιολογίας).

Η ΟΥΣΙΑ Ρ ΚΑΙ ΟΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΝΕΥΡΟΚΙΝΙΝΗΣ

Η έρευνα για αποτελεσματικότερα αντιεμετικά φάρμακα, οδήγησε στη

βλεννογόνου, στις προσαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού και στην περιοχή postrema του εγκεφάλου, όπου βρίσκεται η ζώνη ενεργοποίησης των χημειούποδοχέων (CTZ)

Διάφοροι αντνεοπλασματικοί παράγοντες αυτούσιοι ή οι μεταβολίτες τους, η ακτινοθεραπεία ή άλλα ερεθίσματα συντελούν στην απελευθέρωση 5-HT, η οποία ενεργοποιεί τους 5-HT₃ υποδοχείς των προσαγωγών ινών του πνευμονογαστρικού, οι οποίες με τη σειρά τους απάγουν το ερέθισμα στην CTZ ζώνη, όπου με τη βοήθεια 5-HT₃ υποδοχέων διεγείρουν το κέντρο του εμέτου για την έναρξη της διαδικασίας της έμεσης. Για την έναρξη της έμεσης είναι απαραίτητη η ύπαρξη 5-HT₃ υποδοχέων τόσο στην περιφέρεια στις απολήξεις του πνευμονογαστρικού όσο και κεντρικά.

διαπίστωση ότι μπορεί να προκληθεί έμετος στα ζώα, αν χορηγηθεί η ουσία Ρ σε κύτταρα της περιοχής του κέντρου του εμέτου αλλά και της μονήρους δεσμίδος στο στέλεχος του εγκεφάλου. Διαπίστωσαν επίσης ότι η δράση της ουσίας Ρ στην πρόκληση της εμετικής αντίδρασης, προκαλείται από τους υποδοχείς νευροκινίνης-1 (NK-1) στη μονήρη δεσμίδα. Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων NK-1, μπορούν να εμποδίσουν την πρόκληση εμέτου σε ερεθίσματα που

έχουν δράση τόσο κεντρικά όσο και περιφερικά, δηλαδή τόσο στο γαστρεντερικό όσο και στον εγκέφαλο.

Η ουσία P είναι ένας νευροδιαβιβαστής που βρίσκεται στον πυρήνα της μονήρους δεσμίδος. Πρακτικά είναι μία πρωτεΐνη του οργανισμού, η οποία έχει δράση νευροδιαβιβαστού που επηρεάζει τη λειτουργία του νευρικού συστήματος. Υψηλή πυκνότητα των υποδοχέων NK-1 της ουσίας P, βρίσκονται σε περιοχές του εγκεφάλου όπως είναι η ζώνη διέγερσης των χημειοποδοχέων, (CTZ) που εμπλέκονται στο αντανακλαστικό του εμέτου. Ο κύριος μηχανισμός του αποκλεισμού της δράσης των υποδοχέων NK-1, πιθανότατα είναι κεντρικός και συντελείται με αποκλεισμό των υποδοχέων της νευροκινίνης-1 όπου αναστέλλεται η λειτουργία της ουσίας P.

ΜΟΡΦΕΣ ΝΑΥΤΙΑΣ ΚΑΙ ΕΜΕΤΟΥ ΑΠΟ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ

Αν και ο μηχανισμός πρόκλησης και ο τρόπος απαρτίωσης, καθώς και άλλοι παράγοντες, είναι διαφορετικοί για τη ναυτία και για τον έμετο, επειδή συνυπάρχουν μετά από χορήγηση χημειοθεραπευτικών συνηθίζεται να περιγράφονται μαζί κάτω από τον συνοπτικό όρο έμεση. Για την καλύτερη κατανόηση του φαινομένου της έμεσης και συγκεκριμένα του έμετου από χημειοθεραπεία, διακρίνονται τρία είδη εμέτου, τα οποία φαίνεται πως διαφέρουν στο χρόνο έναρξης, τη διάρκεια και την παθογένεια και πιθανώς στην παθογένεια.

Ο άμεσος ή οξύς έμετος επέρχεται τις πρώτες 24 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, συνήθως μεταξύ 90' και 3 ωρών, κορυφώνεται στις 2-6 ώρες και είναι δόσοεξαρτώμενος. Για την πρόκλησή του οι 5-HT₃ υποδοχείς παίζουν καθοριστικό ρόλο.

Ο όψιμος ή καθυστερημένος έμετος επέρχεται συνήθως μετά τις πρώτες 24 ώρες, διαρκεί μέχρι και 7 ημέρες και το μέγιστο της έντασής του παρουσιάζεται την 2η και 3η ημέρα.

Όλα τα χημειοθεραπευτικά δεν παρουσιάζουν καθυστερημένη έμεση, συνήθως μόνο τα ισχυρά εμετογόνα: Το κυριότερο παράδειγμα είναι η σισπλατίνη. Η αιτιολογία του φαινομένου αυτού είναι πολυπαραγοντική και δεν ταυτίζεται με εκείνη της οξείας έμεσης. Η συμμετοχή των 5-HT₃ υποδοχέων στην αιτιοπαθογένειά του υφίσταται αλλά σε πολύ μικρότερο βαθμό από ό,τι στον οξύ έμετο. Πολλοί ερευνητές ισχυρίζονται πως η οξεία έμεση διαρκεί το πολύ 16 ώρες και μετά επισυμβαίνει η όψιμη. Υπάρχουν και άλλοι που θεωρούν ότι μερικά φάρμακα έχουν μια ενδιάμεση χρονικά έναρξη και διάρκεια μεταξύ οξείας και όψιμης έμεσης, την παρατεταμένη έμεση.

Ο χρόνος έναρξης της έμεσης από χημειοθεραπεία έχει παρατηρηθεί ότι στην οξεία έμεση η κορύφωση συμβαίνει 4-6 ώρες μετά το πέρας της χημειοθεραπείας και διαρκεί περίπου 12-16 ώρες. Αντίθετα, στην καθυστερημένη φάση της οξείας έμεσης η μέγιστη ένταση της ναυτίας και του εμέτου συμβαίνει στις 12-16 ώρες μετά τη χημειοθεραπεία και μπορεί να διαρκέσει έως 24 ώρες. Όσον αφορά την όψιμη ναυτία και έμετο, αυτή κατά κανόνα αρχίζει 24 ώρες μετά τη θεραπεία και μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από 5 ημέρες ενώ η κορύφωση της φθάνει στις 48-72 ώρες.

Ο όψιμος έμετος υστερεί σε ένταση από τον οξύ αλλά υπερέχει σε διάρκεια. Οι συνέπειές του είναι σοβαρότερες από του οξέος και συνίστανται σε διαταραχές ύδατος ή ηλεκτρολυτών, κακή θρέ-

ψη, αβιταμίνωση, δυσχέρεια στην κοινωνική ζωή, ελαττωμένο επίπεδο δραστηριότητας. Άρρωστοι με ικανοποιητικό έλεγχο οξέος έμετου παρουσιάζουν καθόλου ή σε πολύ μικρότερο βαθμό όψιμο έμετο συγκριτικά με εκείνους που είχαν έντονο οξύ έμετο.

Ο αναμνηστικός ή εξαρτώμενος ή προχημειοθεραπευτικός έμετος συμβαίνει συνήθως πριν από την έναρξη της θεραπείας με τη σκέψη του νοσοκομείου ή κάποιο άλλο ερέθισμα που συνδέεται με τη θεραπεία ή τον χώρο που γίνεται. Πρόκειται για εξαρτημένο αντανακλαστικό και σχετίζεται με ανεπαρκή έλεγχο της έμεσης σε προηγούμενες θεραπείες. Διαρκεί ημέρες ως και μήνες και η αντιμετώπισή του, όταν εγκατασταθεί, είναι δύσκολη. Προκειμένου για τον αναμνηστικό έμετο η πρόληψη είναι πολύ σημαντικότερη από την καταστολή και επιτυγχάνεται με ικανοποιητικό έλεγχο της οξείας έμεσης στις προηγούμενες θεραπείες.

Σε μία μεγάλη μετανάλυση που δημοσιεύθηκε και που παρουσίασε δεδομένα από 35 μελέτες στις οποίες συμμετείχαν 4.382 ενήλικες και παιδιά ασθενείς, 29% από αυτούς διαπιστώθηκε ότι είχαν αναμενόμενη ναυτία, ενώ 11% είχαν και αναμνηστικό έμετο. Ο μηχανισμός είναι εκείνος του εξαρτημένου αντανακλαστικού. Τόσο η αναμνηστική ναυτία όσο και ο αναμνηστικός έμετος, αφού εγκατασταθούν και εκδηλωθούν, είναι δύσκολο να ελεγχθούν με οποιοδήποτε αντιεμετικό φάρμακο από τα μέχρι τώρα γνωστά.

Έχουν δοκιμαστεί διάφορες στρατηγικές συμπεριφοράς και έχουν κάποια επιτυχία. Η συγκεκριμένη μορφή ναυτίας και έμετου δεν είναι πολύ καλά κατανοητή, όσον αφορά το μηχανισμό της

και γι αυτό παραμένει όχι καλά ελεγχόμενη.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΟΙ ΟΠΟΙΟΙ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΗ ΝΑΥΤΙΑ ΚΑΙ ΤΟΝ ΕΜΕΤΟ

Οι κυριότεροι παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τη ναυτία και τον έμετο και πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στο σχεδιασμό της θεραπείας ασθενών ή κλινικών μελετών περιγράφονται παρακάτω.

A. Χημειοθεραπευτικοί παράγοντες

Γενικά τα χημειοθεραπευτικά φάρμακα διακρίνονται ανάλογα με την εμετογόνο δράση τους σε υψηλής, μέτριας και χαμηλής εμετογόνου δυναμικότητας (πίνακας 5). Στη διαμόρφωση του εμετογόνου δυναμικού ενός φαρμάκου σημασία έχει η δοσολογία, με τις μεγαλύτερες δόσεις να έχουν και μεγαλύτερη εμετογόνο δράση⁵.

Άλλες διαφορές μεταξύ των εμετογόνων φαρμάκων είναι ο χρόνος έναρξης της έμεσης και η διάρκειά της. Υπάρχουν χημειοθεραπευτικά που προκαλούν έμετο ταχέως με χρόνος επέλευσης 30' ως 2 ώρες όπως είναι οι νιτροζουρίες και η μεχλωραιθαμίνη, με ενδιάμεσο χρόνο έναρξης όπως η σισπλατίνη, με έναρξη στις 2-6 ώρες και βραδείας έναρξης όπως η κυκλοφωσφαμίδη με έναρξη μεταξύ 8 – 12 ωρών.

Το φάρμακο με την πλέον ισχυρή εμετογόνο δράση είναι η σισπλατίνη. Δόσεις μεγαλύτερες των 50 mg/m² επιφέρουν κατά μέσο όρο 10,5 εμέτους το πρώτο 24ωρο.

Εμετογόνο δυναμικό συνδυασμένης χημειοθεραπείας

Προκειμένου ο κλινικός γιατρός να υπολογίσει το εμετογόνο δυναμικό της συνδυασμένης χημειοθεραπείας, πρέπει

Πίνακας 5. Εμετογόνος ισχύς των κυριότερων χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Υψηλή	Μέτρια υψηλή 60-90%	Μέτρια 30-60%
Σισπλατίνη ≥ 75 mg	Σισπλατίνη < 75 mg	Οξαλιπλατίνη
Δακαρβαζίνη ≥ 500 mg	Δακαρβαζίνη < 500 mg	Κυκλοφωσφαμίδη < 1 g
Καρμουστίνη > 200 mg	Κυκλοφωσφαμίδη > 1 g	Δοξορουβικίνη < 75 mg
Στρεπτοζοτοκίνη	Δοξορουβικίνη ≥ 75 mg	Μεθοτρεξάτη ≤ 250 mg
Μεχλωραιθαμίνη	Κυταραβίνη 1 gr	Επιρουβικίνη < 75 mg
Λομουστίνη > 60 mg	Καρμουστίνη < 200 mg	Καρβοπλατίνη < 250 mg
Κυκλοφωσφαμίδη > 1500 mg/m ²	Λομουστίνη < 60 mg	Ιφωσφαμίδη
	Καρβοπλατίνη > 400 mg	Προκαρβαζίνη
	Ακτινομυκίνη-D	Ετοποσίδη
	Επιρουβικίνη > 75 mg/m ²	5-Φθοριουρακίλη
	Ιρινοτεκάνη	Βινορελμπίνη από το στόμα
		Ιρινοτεκάνη εβδομαδιαίως
		Πακλιταξέλη
		Δοσεταξέλη
Μέτρια χαμηλή 10-30%	Χαμηλή <10%	
Μιτοξανδρόνη	Βινκριστίνη	
Πακλιταξέλη	Χλωραμβουκίλη	
Βινμπλαστίνη	Θειοτέπα	
Κυκλοφωσφαμίδη από το στόμα	Βλεομυκίνη	
Βουσουλφάνη από το στόμα	Φλουδαραβίνη	
Κυταραβίνη	Υδροξουρία	
Βλεομυκίνη		
Μεθοτρεξάτη > 50 mg/m ²		
Μιτομυκίνη		
Τοποτεκάνη		
Καπεσιταμπίνη		

να έχει υπόψη του τα παρακάτω: ότι οι παράγοντες της ομάδας που έχουν χαμηλό, δηλαδή λιγότερο από 10% εμετογόνου δυναμικό, δεν συμβάλλουν στο συνολικό εμετογόνου δυναμικό της συνδυασμένης χημειοθεραπείας. Η προσθήκη όμως ενός ή περισσότερων παραγόντων του επιπέδου 10-30%, αυξάνει το εμετογόνου δυναμικό του συνδυασμού κατά ένα επίπεδο πάνω από τον πλέον εμετογόνου παράγοντα του συνδυασμού, δηλαδή μεταβαίνει στο επίπεδο 30-60%. Η προσθήκη παραγόντων επιπέδου 60-90% ή και πάνω από 90%, αυξάνει το εμετογόνου δυναμικό του συνδυασμού κατά ένα επίπεδο ανά παράγοντα.

Για ευκολία θα μπορούσε κανένας να

χαρακτηρίσει τα φάρμακα χαμηλής δυναμότητας πρόκλησης ναυτίας και εμέτου, δηλαδή την ομάδα κάτω του 10% ως επίπεδο 1, την ομάδα 10-30% ως επίπεδο 2, την ομάδα 30-60% ως επίπεδο 3, την ομάδα 60-90% ως επίπεδο 4 και την ομάδα άνω του 90% ως επίπεδο 5.⁵Στις διάφορες όμως συναντήσεις ομοφωνίας οι χημειοθεραπευτικοί παράγοντες διακρίνονται όσον αφορά το εμετογόνου δυναμικό τους σε τέσσερις ομάδες α. σε εκείνους όπου η χορήγηση τους προκαλεί έμετο σε λιγότερους από 10% των ασθενών β. Σε εκείνους που προκαλούν έμετο στο 10-30% των ασθενών γ. σε εκείνους που προκαλούν έμετο στο 30-90% των ασθενών και δ. σε εκείνους που

χορηγούμενοι προκαλούν έμετο σε ποσοστό >90% των ασθενών.

B. Ο Ασθενής

Ένας αριθμός παραγόντων που σχετίζονται με τον ασθενή διαφοροποιούν τη διάρκεια και ένταση της έμεσης από τα διάφορα χημειοθεραπευτικά. Οι κυριότεροι από αυτούς τους παράγοντες είναι η ηλικία, το φύλο, η χρήση αλκοόλης, η εμπειρία έμεσης από προηγηθείσες θεραπείες και η εμπειρία ναυτίας και εμέτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, προκειμένου για θήλεις ασθενείς. Έχει παρατηρηθεί ότι οι άνω των 50 χρόνων ασθενείς έχουν μικρότερη ετοιμότητα για έμεση από ό,τι οι νεότεροι ασθενείς. Επίσης τα παιδιά παρουσιάζουν ευκολότερα εξωπυραμидικές αντιδράσεις από ότι οι μεγάλοι μετά από χορήγηση μετοκλοπραμίδης. Οι γυναίκες είναι λιγότερο ανθεκτικές από ότι οι άνδρες. Οι χρόνιοι χρήστες αιθυλικής αλκοόλης (>100 gr οινόπνευματος ημερησίως) έχουν αυξημένη αντίσταση στην πρόκληση έμεσης από χημειοθεραπεία.

Τέλος οι γυναίκες, οι οποίες είχαν πολλούς εμετούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους, παρουσιάζουν ιδιαίτερη ευαισθησία στη χορήγηση χημειοθεραπευτικών παραγόντων. Η σχέση αυτή δεν έχει εμφανή εξήγηση, αφού θεωρητικά οι δύο αυτές μορφές έμεσης έχουν διαφορετική αιτιοπαθογένεια.

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΑΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΝΑΥΤΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΜΕΤΟΥ

Πρώτος ο Moertel το 1963⁶ συνέκρινε την αντιεμετική δράση 5 παραγόντων. Η πρόοδος όμως έγινε σαφής όταν ανακαλύφθηκε το πειραματικό μοντέλο που προσομοίαζε στον άνθρωπο ως προς τη ναυτία και τον έμετο από κυτταροστατι-

κά.

Η αναγνώριση της σημασίας της ντοπαμίνης ως νευροδιαβιβαστή όσον αφορά τον έμετο προήλθε από την εντατική μελέτη της μετοκλοπραμίδης και της προχλωπεραζίνης. Οδήγησε δε στο συμπέρασμα ότι ο αποκλεισμός της ντοπαμίνης ελάττωνε τη ναυτία και τον έμετο με κεντρική δράση στην CTZ και περιφερικά με αύξηση της κινητικότητας του γαστρεντερικού και ταχύτερη κένωση του στομάχου. Η έλλειψή της στις προσαγωγές ίνες προς τον εγκεφαλικό φλοιό καθιστά τους αναστολείς της άχρηστους για τον αναμνηστικό έμετο. Για τον τελευταίο, ουσίες που δρουν κεντρικά όπως οι βενζοδιαζεπίνες είναι πιο χρήσιμες. Το γεγονός όμως ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων ντοπαμίνης D2 δεν ήταν η απαραίτητη προϋπόθεση για την αντιεμετική δράση της μετοκλοπραμίδης και ότι σε υψηλές συγκεντρώσεις αυτή δρα και σε έναν άλλο υποδοχέα οδήγησε στην αποκάλυψη των υποδοχέων σεροτονίνης. Η ανάπτυξη παραγόντων που τους αποκλείουν έδωσε νέα ώθηση στην έρευνα των αντιεμετικών, κυρίως γιατί στερούνται παντελώς των ανεπιθύμητων παρενεργειών που έχουν οι αποκλειστές των ντοπαμινεργικών υποδοχέων.

Στον πίνακα 6 αναφέρονται οι ομάδες των αντιεμετικών με τους κυριότερους παράγοντες κάθε ομάδας, ενώ στον πίνακα 7 αναφέρεται η δοσολογία των συνηθέστερων αντιεμετικών φαρμάκων.

Παράγωγα βενζαμιδών

Ο κύριος εκπρόσωπος αυτής της ομάδας είναι η μετοκλοπραμίδα. Προέρχεται από την προκαϊναμίδη, αλλά στερείται τελείως δράσης στο μυοκάρδιο. Αρχικά το 1963 ο Moertel και συν.⁶ την είχε απορρίψει ως μη δραστική.

Αργότερα το 1981 ο Gralla και συν ^{7,8} έδειξε ότι σε μεγάλες δόσεις ήταν απολύτως ασφαλής και επιπλέον δραστική έναντι του πλέον εμετογόνου φαρμάκου, της σισπλατίνης. Επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα υψηλότερα από 850 ng/ml σχετίζονται με ικανοποιητικό έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου από σισπλατίνη. Πάντως αναφέρονται αποτυχίες ακόμα και όταν επιτυγχάνονταν υψηλά σταθερά επίπεδα στο αίμα με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση. Δρα κυρίως με ανταγωνισμό των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης κεντρικά και διευκολύνοντας την έκλυση ακετυλοχολίνης από τις τελικές νευρικές απολήξεις στο γαστρεντερικό περιφερικά. Διευκολύνει την κένωση του στομάχου, καταστέλλει τη γαστρική χάλαση (πρόδρομο του εμέτου) και παρεμποδίζει τον έμετο από χορήγηση απομορφίνης.

Ενδεχομένως δε δρα και μέσω αποκλεισμού των σεροτονικών υποδοχέων, αφού η σεροτονίνη περισσότερο παρά η ντοπαμίνη ενέχεται στην πρόληψη του εμέτου από κυτταροστατικά, γεγονός που αποδείχθηκε και πειραματικά. Σε μέτριες δόσεις είναι πολύ δραστική έναντι των ισχυρών εμετογόνων. Η αποτελεσματικότητά της βελτιώνεται όταν η δόση ανέλθει σε 10mg/kg ΣΒ ημερησίως. Σε μεγάλες δόσεις ήταν η πλέον αποτελεσματική έναντι της σισπλατίνης ή του συνδυασμού κυκλοφωσφαμίδης και δοξορουβικίνης πριν από την εμφάνιση των 5-HT₃ ανταγωνιστών. Το πρόγραμμα που αποδίδει καλύτερα είναι η χορήγηση 3 mg/kg ΣΒ μετοκλοπραμίδης 30' πριν τη θεραπεία και επανάληψη της ίδιας δόσης 2 ώρες μετά. Άλλα προγράμματα που περιλαμβάνουν 2 mg/kg ΣΒ, χορηγούμενα κάθε 2 ώρες για 8 ώρες συνολικά, είναι εξίσου αποτελεσματι-

κά⁷.

Το φάρμακο συνοδεύεται και από σοβαρές παρενέργειες όπως διάρροια, ήπια καταστολή, ακαθισία, δυστονικά φαινόμενα και εξωπυραμιδικές εκδηλώσεις. Έχει υπολογισθεί ότι 10% των αρρώστων με υψηλές δόσεις μετοκλοπραμίδης θα έχουν παρενέργειες από το εξωπυραμιδικό σύστημα. Συνήθως όταν χορηγούνται μεγάλες δόσεις σισπλατίνης δεν χρησιμοποιείται μόνη της αλλά σε συνδυασμό με δεξαμεθαζόνη και διφαινυδραμίνη ή λοραζεπάμη.

Πίνακας 6. Οι ομάδες των αντιεμετικών με τους κυριότερους παράγοντες.

Παράγωγα βενζαμιδών	Μετοκλοπραμίδη Αλιζαπρίδη
Βουτυροφαινόνες	Δροπεριδόλη Αλοπεριδόλη Ντομπεριδόνη
Φαινοθειαζίνες	Προχλωπεραζίνη Χλωροπρομαζίνη Θειεθυλπεραζίνη Λεβομεπρομαζίνη
Βενζοδιαζεπίνες	Λοραζεπάμη Διαζεπάμη
Καναβινοειδή	Δ-9τετραϋδροκανναβινόλη Ναμπιλόνη Λεβοοναντροδόλη
Αντισταμινικά	Διφαινυδραμίνη Συκλιζίνη
Κορτικοστεροειδή	Μεθυλ-πρεδνιζολόνη Δεξαμεθαζόνη

Φαινοθειαζίνες

Οι κύριοι εκπρόσωποι της ομάδας είναι η προχλωπεραζίνη και η χλωροπρομαζίνη. Σε τυχαίοποιημένες μελέτες αποδείχθηκαν κατώτερες της μετοκλοπραμίδης και ισοδύναμες με την τετραϋδροκανναβινόλη. Χορηγούνται από το στόμα αλλά και ενδομυϊκά. Η δράση τους συνιστάται σε παρέμβαση στη ντοπαμινεργική νευροδιαβίβαση στην CTZ

περιοχή. Η αντιεμετική τους δράση δεν σχετίζεται με την αντιισταμινική ή αντιχολινεργική τους ιδιότητα.. Γι' αυτό το λόγο προτιμώνται η θειεθυλπεραζίνη και η προχλωπεραζίνη από τη χλωροπρομαζίνη παρά το γεγονός ότι με την αλογόνωση αυξάνουν οι εξωπυραμινικές εκδηλώσεις.

Τα κορτικοστεροειδή έχουν αναμφισβήτητες αντιεμετικές ιδιότητες χωρίς να είναι γνωστός ο μηχανισμός αυτής της δράσης. Τα δύο καλύτερα μελετημένα κορτικοστεροειδή είναι η δεξαμεθαζόνη και η μεθυλπρεδνιζολόνη. καμιά από τις δύο δεν φαίνεται να υπερέχει της άλλης⁹.

Κορτικοστεροειδή

Πίνακας 7. Δοσολογία αντιεμετικών φαρμάκων

Αντιεμετικό	Οδός χορήγησης	Δόση	Συχνότητα χορήγησης
Μετοκλοπραμίδη	iv	1-3 mg/kg	κάθε 2hx4
Αλιζαπρίδη	iv	3-4 mg/kg	κάθε 2hx3
Αλοπεριδόλη	iv	1-3 mg	κάθε 2-6h
	po	1-2 mg	κάθε 3-6h
Δροπεριδόλη	iv	0,5-5 mg	κάθε 4h
Δεξαμεθαζόνη	iv	4-20 mg	εφ' άπαξ
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	250-500 mg	εφ' άπαξ
	po	5-1 mg	κάθε 2-4h
	ορθό	25 mg	κάθε 4-6h
Χλωροπρομαζίνη	im/iv	10-20 mg	κάθε 3-6h
	po	25-50 mg	κάθε 3-6h
	im/iv	25 mg	κάθε 3-6h
Λοραζεπάμη	iv	1-2 mg/m ²	κάθε 4h
Τετραϋδροκανναβινόλη	po	5-1 mg/m ²	κάθε 3-4h

Πιθανώς δρουν μέσω της καταστολής της σύνθεσης των προσταγλανδινών, αν και δεν υπάρχουν πειραματικά δεδομένα. Έχει αποδειχθεί με διπλή τυφλή μελέτη ότι υπερετρούν σαφώς από την προχλωπεραζίνη σε ασθενείς που έλαβαν εμετογόνο χημειοθεραπεία χωρίς σισπλατίνη. Το εύρος των δόσεων ποικίλλει και είναι για τη δεξαμεθαζόνη 4-20 mg και τη μεθυλπρεδνιζολόνη 250-500 mg ανά δόση. Έχει υποστηριχθεί ότι δεν υπερέχουν οι μεγαλύτερες δόσεις δεξαμεθαζόνης από 8 mg iv. Σε πολύ ισχυρά εμετογόνα, όπως η σισπλατίνη, η προσθήκη της δεξαμεθαζόνης στη μετοκλοπραμίδη αυξάνει την αποτελεσματικότητα του συνδυασμού. Δεν αποτελού-

σαν φάρμακα πρώτης εκλογής, αλλά ήταν πολύ χρήσιμα σε συνδυασμούς 2-3 φαρμάκων. Χορηγούμενα για βραχεία χρονικά διαστήματα έχουν μικρή τοξικότητα, αν και άτομα με σακχαρώδη διαβήτη απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή. Είναι δυνατόν να προκαλέσουν λήθαργο, ζάλη, ευφορία, ερύθημα προσώπου, γενικευμένα οιδήματα. Όλα είναι ταχέως αναστρέψιμα.

Επιπροσθέτως η δεξαμεθαζόνη στον συνδυασμό υψηλής δόσης μετοκλοπραμίδης, δεξαμεθαζόνης και διφαινυδραμίδης ελαττώνει σημαντικά τις διάρροιες που προκαλούνται είτε από τη σισπλατίνη είτε από τη μετοκλοπραμίδη. Ανεξάρτητα από την πλήρη εξέγηση

του τρόπου δράσης η δεξαμεθαζόνη είναι σημαντικός παράγων στην αντιεμετική αγωγή γεγονός που οφείλεται στις πολλές μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες όπου αποδείχθηκε η αξία της τόσο στην οξεία όσο και στην όψιμη έμεση. Σε ασθενείς όμως οι οποίοι ελάμβαναν σισπλατίνη, φάνηκε ότι τα στεροειδή ως αντιεμετικά είχαν θέση και πως είχαν την ικανότητα να αντιμετωπίζουν τη ναυτία και τον έμετο, τουλάχιστον στους μισούς ασθενείς.

Αργότερα, διάφορες μελέτες και κυρίως εκείνες της ιταλικής ομάδας των Goedhals και συν¹⁰ και Roila,¹¹ έδειξαν ότι η δεξαμεθαζόνη, αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα στην αντιμετώπιση τόσο της οξείας όσο και της όψιμης έμεσης που οφείλεται σε ισχυρά εμετογόνα. Στη μελέτη του Grala και συνεργατών¹², φάνηκε ότι η προσθήκη δεξαμεθαζόνης στη γρανισετρόνη ή στην ονδανσετρόνη, βελτίωνε την αποτελεσματικότητά τους. Συγκεκριμένα η γρανισετρόνη είχε αποτελεσματικότητα 40,2% ενώ όταν προσετέθη δεξαμεθαζόνη, η αποτελεσματικότητα της έγινε 58,8% ενώ η ονδανσετρόνη χωρίς δεξαμεθαζόνη είχε ανταποκρίσεις της τάξεως 45% και με δεξαμεθαζόνη έγιναν 61,5% σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν ισχυρά εμετογόνα.

Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν και στις μελέτες της Perez, προκειμένου για μέτρια εμετογόνα.. Από αρκετές μελέτες φάνηκε ότι η δεξαμεθαζόνη είναι ισοδύναμη ή και ανώτερη των 5HT₃ αναστολέων για τον έλεγχο των μέτρια εμετογόνων φαρμάκων. Ενώ σε όλες τις μελέτες με μέτρια ή υψηλά εμετογόνα φάρμακα, η προσθήκη δεξαμεθαζόνης αυξάνει την αποτελεσματικότητα των σετρονών. Σε μία μεγάλη μετανάλυση,¹³ όπου συμμετείχαν ασθενείς από 35 με-

λέτες με συνολικό αριθμό 4.176, διαπιστώθηκε ότι η ωφέλεια της δεξαμεθαζόνης ήταν στατιστικά σημαντική $p < 0,0001$ και η χορήγησή της αυξάνει την πιθανότητα της μη έμεσης κατά 25-30%.

Έχει υπολογισθεί ότι στους 100 ασθενείς, 15 περισσότεροι δεν θα κάνουν εμετό από την προσθήκη της και έχει φανεί ότι στην οξεία φάση υπερέχει σαφώς της μετοκλοπραμίδης, ενώ είναι ισοδύναμη των σετρονών. Στην όψιμη φάση η ωφέλεια της δεξαμεθαζόνης είναι και εκεί στατιστικά σημαντική με 15-30% βελτίωση των αποτελεσμάτων που οφείλονται στις σετρονές, $p < 0,0001$.

Τα προβλήματα που προκύπτουν από την χορήγηση των κορτικοστεροειδών είναι απορρόθμιση του σακχαρώδους διαβήτου, μπορεί να προκαλέσουν ψύχωση, αναζωπύρωση του 12/δακτυλικού ή γαστρικού έλκους, καταστολή της κυτταροτοξικής δράσης των λεμφοκυττάρων με αποτέλεσμα διάφορες ευκαιριακές λοιμώξεις, πρόκληση αϋπνίας, ευφορίας και άγχους, ερύθημα προσώπου, κνησμός φάρυγγος και περινέου όταν χορηγούνται πολύ γρήγορα και εμφάνιση καταρράκτη μετά από μακροχρόνια χορήγηση καθώς και άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού

Δεξαμεθαζόνη

Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες γραμμές από τα πιο μεγάλα επιστημονικά σώματα, φαίνεται πως για την οξεία έμεση επαρκούν 20 mg δεξαμεθαζόνης χορηγούμενα εφάπαξ, ενώ για την όψιμη έμεση χρειάζονται 8 mg δύο φορές την ημέρα για 3-4 ημέρες. Αυτά ισχύουν για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου η οξεία έμεση αντιμετωπίζεται με 8 mg άπαξ ενώ η όψιμη έμεση ενδεχομένως απαιτεί 8 mg ημερησίως για 2-3 η-

μέρες ενώ υπάρχουν πολλοί ερευνητές οι οποίοι πιστεύουν ότι 4 mg πρωί-βράδυ είναι μία ικανοποιητική δόση.

Βενζοδιαζεπίνες

Οι βενζοδιαζεπίνες αυτές καθ' εαυτές δεν έχουν σημαντική αντιεμετική δράση. Η ενέργειά τους είναι συμπληρωματική σε άλλους αντιεμετικούς παράγοντες και κυρίως ελαττώνουν σημαντικά την ακαθισία, το άγχος και τα δυστονικά φαινόμενα της μετοκλοπραμίδης.

Η πλέον χρησιμοποιούμενη βενζοδιαζεπίνη είναι η λοραζεπάμη. Η υποκειμενική ανταπόκριση των αρρώστων είναι σημαντική και οφείλεται στην αγχολυτική της δράση και την προκαλούμενη από τη λοραζεπάμη αμνησία. Η συνήθης IV δόση του φαρμάκου είναι 1,0-1,5 mg/m². Το μειονέκτημά του είναι ότι η καταστολή από τη δράση του διαρκεί για αρκετές ώρες. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς πολλές φορές υποφέρουν από έντονη δυσφορία από τη λοραζεπάμη και αυτός είναι ο λόγος διακοπής της.

Άλλες ομάδες φαρμάκων με αντιεμετική δράση είναι τα καναβινοειδή, με κυριότερους εκπροσώπους τη δέλτα-9-τετραϋδροκανναβινόλη, τη δροναμιπρόνη και τη ναμπιρόνη. Παρά τη δραστηκότητά τους δεν έτυχαν ευρείας αποδοχής κυρίως λόγω των πολλών παρενεργειών τους. Οι βουτυροφαινόλες, με κυριότερους επίσης εκπροσώπους την αλοπεριδόλη και τη δροπεριδόλη, δεν έτυχαν και αυτές ευρείας αποδοχής στην αντιμετώπιση του εμέτου της χημειοθεραπείας.

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΝΑΥΤΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΜΕΤΟΥ ΑΠΟ ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ

Η 5-υδροξυτροπταμίνη ή σεροτονίνη (5-HT) είναι ένας νευροδιαβιβαστής που

βρίσκεται σε όλα τα μέρη του σώματός μας. Χημικά είναι αλκυλαμίνη της ινδόλης και οι μεγαλύτερες συγκεντρώσεις της ανιχνεύονται στους νευρώνες του Κ.Ν.Σ., τα περιφερικά νεύρα, την καρδιά και τα αργυρόφιλα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου. Η δράση της γίνεται εφικτή μέσω ενεργοποίησης των υποδοχέων της. Υπάρχουν πολλές ομάδες υποδοχέων της σεροτονίνης. Κάθε ομάδα είναι υπεύθυνη για μια λειτουργία διαφορετική ή για ένα σύνολο λειτουργιών. Μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι οι υψηλές δόσεις μετοκλοπραμίδης κατέστειλαν τους ντοπαμινεργικούς αλλά και τους σεροτονινικούς υποδοχείς στους εντερικούς νευρώνες. Οι υποδοχείς αυτοί είναι οι 5-HT₃ ή Μ σύμφωνα με παλαιότερη ταξινόμηση και είναι αυτοί που ενέχονται στην έναρξη της οξείας έμεσης. Τα κυριότερα φάρμακα αναφέρονται στον πίνακα 8 και τα μόριά τους συνετέθησαν στα εργαστήρια ξεκινώντας από διαφορετική μητρική ουσία και μερικές φορές έχοντας και διαφορετικό όργανο στόχο.

Πίνακας 8. Οι κυριότεροι ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων

Εκλεκτικοί

Ονδανσετρόνη
Γρανισετρόνη
Τροπισετρόνη
Δολασετρόνη
Παλονοσετρόνη

Μη εκλεκτικοί

Μετοκλοπραμίδη
Ρενζαπρίδη
Ζακοπρίδη

Οι κυριότερες ουσίες που χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη είναι τέσσερις, ondansetron, granisetron, tropisetron, dolasetron. και palonosetron. Και οι πέντε είναι αποτελεσματικές στην αντιμετώπιση της οξείας έμεσης, είναι ισχυ-

ροί, άκρως εκλεκτικοί ανταγωνιστές του 5HT₃ υποδοχέων (5HT₃ RA) με πολύ λίγες ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι κυριότερες από αυτές είναι η δυσκοιλιότητα, η κεφαλαλγία, η παροδική αύξηση των τρανσαμινασών και λιγότερο συχνά η διάρροια ή η αύπνια. Παρά το γεγονός ότι προβάλλονται κάποιες διαφορές, στην πραγματικότητα πρόκειται για ασφαλή και πολύ αποτελεσματικά φάρμακα. Οι κυριότερες διαφορές τους δεν πρόκειται να απασχολήσουν τον κλινικό γιατρό, εκτός από τη δοσολογία τους.

Ονδανσετρόνη

Είναι εκλεκτικός ανταγωνιστής των 5-HT₃ υποδοχέων. Συνετέθη το 1983 και η μελέτη του στην κλινική πράξη άρχισε το 1986 και ολοκληρώθηκε το 1988. Μεταβολίζεται ταχέως και πλήρως στο ήπαρ με N-απομεθυλίωση και υδροξυλίωση κατά την πρώτη του δίοδο. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 3,5 ώρες και αποβάλλεται κυρίως από τα ούρα. Προέρχεται από τροποποίηση του μορίου της σεροτονίνης. Διατίθεται σε IV και από του στόματος μορφή ενώ πρόσφατα είναι διαθέσιμη και σε υπόθετα καθώς και τροχίσκους αποσαθρούμενους στην στοματική κοιλότητα. Η δοσολογία της κυμαίνεται από 8 έως 32 mg ανάλογα με το εμετογόνο δυναμικό των χημειοθεραπευτικών παραγόντων.

Για συνδυασμούς που περιέχουν σισπλατίνη, η αποτελεσματικότητά της κυμαίνεται από 40-73% πλήρεις ανταποκρίσεις, ενώ για τα μέτρια εμετογόνα το ποσοστό των πλήρων ανταποκρίσεων είναι 60-85%. Σε μία μεταανάλυση φάνηκε ότι επί 500 ασθενών που έλαβαν σισπλατίνη το ποσοστό των πλήρων επιτυχιών ήταν 50%, ενώ για τα μέτρια εμετογόνα ήταν 73%¹⁴.

Γρανισετρόνη

Προέρχεται από τις βενζαμίδες και αναπτύχθηκε εξ αρχής για τον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου από χημειοθεραπεία. Έχει χρόνο ημίσειας ζωής 5 ώρες και σε κανονικές δόσεις έχει γραμμική συσχέτιση δόσης και αποτελέσματος, σε υψηλότερες όμως δόσεις η καμπύλη δόσης και αποτελέσματος επιπεδώνεται. Χορηγούνται συνήθως 3-9 mg. Σε διάφορες μελέτες με υψηλά εμετογόνα το ποσοστό πλήρων επιτυχιών ήταν 46-70%, ενώ για τα μέτρια εμετογόνα 70-76%. Η μεταανάλυση έδειξε 64% πλήρεις επιτυχίες για θεραπείες με σισπλατίνη και 76% για μέτρια εμετογόνα.

Τροπισετρόνη

Χημικώς πρόκειται για ινδόλη. Συνετέθη μέσω τροποποίησης του μορίου της κοκαΐνης και διαπιστώθηκε ότι είναι αποτελεσματική στον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου από χημειοθεραπεία. Έχει μακρά ημιπερίοδο ζωής περί τις 10 ώρες (T/2) και μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω του κυττοχρώματος P450 2D6. Έχει γραμμική συνάρτηση δόσης και αποτελέσματος. Η αποτελεσματικότητά της είναι 53% πλήρεις επιτυχίες για ασθενείς που έλαβαν σισπλατίνη.

Δολασετρόνη

Το dolasetron είναι μία σετρόνη, η οποία εισήχθη στην κλινική πράξη μετά από τις τρεις πρώτες και έχει δείξει ικανοποιητική, εφάμιλλη αποτελεσματικότητα με τις προηγούμενες. Έχει βιοδιαθεσιμότητα 70-81% χορηγούμενο από το στόμα, ενώ η σύνδεση με τις πρωτεΐνες είναι 69-77%. Ο χρόνος ημίσειας ζωής για τους ενήλικες είναι 7,5 ώρες, όσο περίπου δηλαδή και η τροπισετρόνη, ενώ για τους παιδιατρικούς ασθενείς 4,4 ώρες. Μεταβολίζεται μέσω των ενζύμων του

κυτοχρώματος p450 και η συνήθης χορηγούμενη δόση είναι τα 100 mg εφάπαξ, προκειμένου για την οξεία έμεση από υψηλά και μέτρια εμετογόνα. Η οδός απέκκρισης του είναι τόσο η ηπατική όσο και η νεφρική.

Παλονοσετρόνη

Πρόκειται για την τελευταία σετρόνη που έχει εισαχθεί στην κλινική πράξη. Έχει την μεγαλύτερη χημική συγγένεια σύνδεσης με τους 5-HT₃ υποδοχείς καθώς και τον μακρύτερο χρόνο ημίσειας ζωής T/2 περίπου 40 ώρες. Είναι αποτελεσματικό έναντι της οξείας έμεσης που οφείλεται σε μέτρια και υψηλά εμετογόνα και στην οξεία και όψιμη έμεση που οφείλονται σε μέτρια εμετογόνα. Σε κλινικές μελέτες εμφανίζεται ισοδύναμο της ονδανσετρόνης και δολασετρόνης.

Χορηγείται σε μία δόση των 0.25 mg 30' πριν την χημειοθεραπεία. Δεν είναι τόσο δοκιμασμένο όσο τα άλλα της τάξεώς του. Λόγω της μακράς ημίσειας ζωής προκαλεί σε μεγαλύτερο ποσοστό κεφαλαλγία (9%) και δυσκοιλιότητα (5%).

Συμπερασματικά και οι πέντε κύριοι εκπρόσωποι των ανταγωνιστών των 5-HT₃ υποδοχέων είναι ασφαλή και αποτελεσματικά φάρμακα, έχουν όμως και διαφορές. Η γρανισετρόνη είναι ο πλέον εκλεκτικός ανταγωνιστής των 5-HT₃ υποδοχέων, ενώ η τροπισετρόνη σχετίζεται με τους 5-HT₄ και η ονδανσετρόνη με τους 1c και α. Είναι άγνωστη μέχρι στιγμής η σημασία αυτής της παρατήρησης. Η χορήγηση των ανταγωνιστών των 5-HT₃ υποδοχέων είναι πιο εύκολη και πιο αποτελεσματική από τους συνδυασμούς μετοκλοπραμίδης και δεξαμεθαζόνης με ή χωρίς διφαινυδραμίνη ή λοραζεπάμη.

Οι διαφορές τους όμως δεν είναι πολύ μεγάλες. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της

συστολικής και διαστολικής αρτηριακής πίεσης μετά από χορήγηση τροπισετρόνης ή ονδανσετρόνης, ενώ η γρανισετρόνη έχει ενοχοποιηθεί για ογκογένεση σε πειραματόζωα αλλά βέβαια σε δόσεις πολύ μεγαλύτερες από τις φαρμακολογικές. Τα φάρμακα αυτά προήλθαν από διαφορετική μητρική ουσία με διαφορετικό αρχικό προορισμό και διαφορετικό σχεδιασμό. Η αποτελεσματικότητά τους συγκρινόμενα mg προς mg είναι διαφορετική, με δραστηκότερη την γρανισετρόνη και την τροπισετρόνη και ονδανσετρόνη να ακολουθούν, αλλά πρακτικά οι δοσολογίες 3-6 mg για τη γρανισετρόνη, 5-10 mg για την τροπισετρόνη και 8-24 mg για την ονδανσετρόνη είναι ισοδύναμες, γιατί η ισχύς σε εργαστηριακά πρότυπα δεν αντιστοιχεί επακριβώς σε κλινική αποτελεσματικότητα.

Τρεις άλλες διαφορές με ασαφή κλινική σημασία είναι ο χρόνος ημίσειας ζωής κάθε φαρμάκου, η μορφή της καμπύλης δόσης και αποτελέσματος και ο βαθμός ηπατικού κορεσμού. Εκτός από τις προαναφερθείσες παρενέργειες έχουν αναφερθεί και αρρυθμίες, διάφοροι σκελικοί αποκλεισμοί και μεταβολές της αρτηριακής πίεσης, οι οποίες είναι δύσκολο να αποδοθούν στις «σετρόνες», αφού συγχορηγούνται μαζί με πολλά άλλα φάρμακα.

Οι κυριότερες παρενέργειες είναι η κεφαλαλγία, η ζάλη, η εξάψεις, η ναυτία, η δυσκοιλιότητα. Η κεφαλαλγία και η δυσκοιλιότητα είναι εκείνες που εμφανίζονται σχεδόν σε όλες τις σετρόνες και είναι οι δύο παρενέργειες που πιο συχνά εμφανίζονται στους ασθενείς. Έχουν παρατηρηθεί επίσης και μεταβολές στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, καθώς και διάρροια, ζάλη, διαταραχές της όρασης και ίλιγγος.

Οι σετρόνες μεταβολίζονται πρακτικά στο ήπαρ από το σύστημα του κυτοχρώματος p450 με τα ισοένζυμα CYP-1A2, CYP-2D6 και CYP-3A. Η σημασία αυτής της οδού μεταβολισμού, είναι ότι υπάρχουν προβλήματα κορεσμού των ενζύμων και σε αυτή την περίπτωση ενδεχομένως προβλήματα τοξικότητας. Τέλος, λόγω ακριβώς της ύπαρξης αυτής της μεταβολικής οδού, υφίσταται αλληλεπίδραση των σετρονών με άλλα φάρμακα. Οι σετρόνες γενικά, έχουν ένα σημαντικό ικανοποιητικό φάσμα ασφαλείας, όμως χρειάζεται προσοχή σε ορισμένες ευαίσθητες ομάδες ασθενών, διότι τα κυριότερα και συχνότερα συμβάματα είναι εκείνα από το καρδιαγγειακό σύστημα.

Το θέμα επιλογής του πλέον κατάλληλου παράγοντα στην κλινική πράξη είναι δύσκολο, γιατί οι διάφοροι ερευνητές ακολουθούν διαφορετική μεθοδολογία στην κλινική έρευνα, διαφορετική ανάλυση και ερμηνεία ευρημάτων. Επίσης τα κριτήρια εκτίμησης και ανταπόκρισης της ναυτίας και του εμέτου είναι διαφορετικά. ο δε αριθμός των δημοσιευμένων μελετών είναι διαφορετικός για κάθε σετρόνη.

Η επιλογή ενός εκάστου από τον κλινικό ιατρό πρέπει να βασίζεται σε εμπειρία με τον συγκεκριμένο παράγοντα, στο είδος της θεραπείας του, την ευκαμψία στη δοσολογία και το κόστος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΤΩΝ 5-HT₃ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ

Οξεία έμεση

Υπάρχουν πολλές δημοσιευμένες μελέτες για τον έλεγχο της οξείας έμεσης από σισπλατίνη κυρίως με την ονδανσετρόνη αλλά και με τους άλλους αντα-

γωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων όπως η γρανισετρόνη και η τροπισετρόνη.

Πριν από την εμφάνισή τους η αποκατεστημένη πρακτική περιλάμβανε συνδυασμούς μετοκλοπραμίδης, δεξαμεθαζόνη¹⁵.

Σε ασθενείς που έλαβαν σισπλατίνη 80-100 mg/m² η χορήγηση ονδανσετρόνης υπερέιχε της μετοκλοπραμίδης^{16,17}.

Σε ασθενείς που ελάμβαναν μετρώς εμετογόνα φάρμακα η χορήγηση ονδανσετρόνης είχε 86% πλήρεις και μείζονες ανταποκρίσεις, ενώ η μετοκλοπραμίδη μόνο 42%¹⁸.

Η χορήγηση γρανισετρόνης σε ασθενείς που ελάμβαναν σισπλατίνη >50 mg/m² απέφερε πλήρη έλεγχο της έμεσης στο 93%, ενώ η ομάδα ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο μόνο 8%¹⁹.

Σε ομάδα ασθενών που έλαβαν μέτρια εμετογόνα η γρανισετρόνη είχε επιτυχία στο 61,5% έναντι 28,7% επιτυχίας του συνδυασμού χλωροπρομαζίνης και δεξαμεθαζόνης²⁰.

Ο Bleiberg και συν²¹ δοκίμασαν την τροπισετρόνη σε 545 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ήδη ανθεκτική έμεση σε προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ελάμβαναν ισχυρά εμετογόνα φάρμακα. Οι ασθενείς έλαβαν 5-10 mg τροπισετρόνης και 64,7% από αυτούς είχαν πλήρη ανταπόκριση, ενώ 27% είχαν μερική ανταπόκριση· περισσότεροι από 80% των ασθενών με πλήρη ανταπόκριση στον πρώτο κύκλο θεραπείας διατήρησαν την πλήρη ανταπόκριση στον δεύτερο.

Σε παρόμοιο υλικό ασθενών ο Brunsch και συν²² σύγκριναν την τροπισετρόνη με συμβατική αντιεμετική αγωγή, 42% των ασθενών που έλαβαν τροπισετρόνη ανταποκρίθηκαν πλήρως, ενώ μόνο 8% από την ομάδα που έλαβε συμβατική αγωγή είχε ανταπόκριση.

Σε μία τυχαιοποιημένη πολυκεντρική μελέτη 259 πρωτοθεραπευόμενοι ασθενείς που ελάμβαναν χημειοθεραπεία με σισπλατίνη έλαβαν ως προφύλαξη για την έμεση τροπισετρόνη ή συνδυασμό μετοκλοπραμίδης και δεξαμεθαζόνης. Και οι δύο ομάδες είχαν 63-64% έλεγχο της οξείας έμεσης και 40% vs 61% έλεγχο της ναυτίας²³. Ασθενείς που έλαβαν μέτρια ισχυρά εμετογόνα προγράμματα είχαν σαφώς καλύτερες ανταποκρίσεις στην τροπισετρόνη από εκείνους που έλαβαν σισπλατίνη²⁴.

Όψιμη έμεση

Η θέση των ανταγωνιστών των 5-HT₃ υποδοχέων στην πρόληψη και καταστολή της όψιμης έμεσης είναι λιγότερο σαφής από ό,τι στην οξεία. Φαίνεται ότι η όψιμη έμεση είναι οντότητα διαφορετική από την οξεία. Όλα τα χημειοθεραπευτικά δεν έχουν φάση καθυστερημένης έμεσης. Μόνο η σισπλατίνη και ορισμένα άλλα ισχυρά εμετογόνα έχουν όψιμη έμεση. Μερικές φορές τα όρια μεταξύ όψιμης έμεσης ή παρατεταμένης οξείας έμεσης είναι ασαφή, ενώ δεν είναι απόλυτα γνωστή ή χρονική στιγμή του διαχωρισμού της οξείας από την όψιμη φάση. Ενώ θεωρείτο ότι πέραν των 24 ωρών άρχιζε η όψιμη, υπάρχουν ενδείξεις ότι κάτι τέτοιο συμβαίνει μετά την 17η-18η ώρα από την έναρξη της θεραπείας. Πριν από την είσοδο των 5-HT₃ ανταγωνιστών η θεραπεία της όψιμης έμεσης συνίστατο σε χορήγηση μετοκλοπραμίδης και στεροειδών²⁵. Πρόσφατα βέβαια με την εισαγωγή στην κλινική πράξη των ανταγωνιστών της βραδυκινίνης το δόγμα της θεραπείας της όψιμης έμεσης άλλαξε εκ νέου και αποτελείται από τον συνδυασμό δεξαμεθαζόνης και απρεπιτάντης.

Θεωρείται ότι περισσότεροι παράγον-

τες υπεισέρχονται στην παθοφυσιολογία της όψιμης έμεσης όπως διαταραχή της κινητικότητας του εντέρου, προϊόντα μεταβολισμού των φαρμάκων, προϊόντα αποδομής των κυττάρων κ.ά. αλλά κυρίως κεντρικοί μηχανισμοί και οι υποδοχείς NK-1

Σε δύο τυχαιοποιημένες μελέτες^{26,27} η χορήγηση ονδανσετρόνης δεν υπερέιχε της μετοκλοπραμίδης ή του εικονικού φαρμάκου στον έλεγχο της όψιμης έμεσης. Σε μία πρόσφατη δημοσίευση ο Navari και συν²⁸ διαπίστωσαν σημαντική διαφορά σε ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν ονδανσετρόνη σε σχέση με εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο $P \leq 0,002$ για τον έλεγχο της όψιμης ναυτίας και του εμέτου ασθενών που έλαβαν σισπλατίνη. Η αποτελεσματικότητα της χορήγησης τροπισετρόνης συγκριτικά με μετοκλοπραμίδη δίδει παρόμοια αποτελέσματα ελέγχου της όψιμης έμεσης^{29,30}.

Νεότερα δεδομένα για την όψιμη έμεση

Αρχικά είχε φανεί ότι προκειμένου για την όψιμη έμεση, ο έλεγχος της οξείας φάσης ήταν ο καλύτερος τρόπος να αντιμετωπιστεί η όψιμη έμεση. Αργότερα φάνηκε ότι αυτό δεν ήταν επαρκές και ότι χρειαζόταν κάτι περισσότερο από τον ικανοποιητικό έλεγχο της οξείας έμεσης. Οι παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η δεξαμεθαζόνη κυρίως η οποία φάνηκε ότι είχε αποτελεσματικότητα και κατά δεύτερο λόγο η μετοκλοπραμίδη η οποία έδειξε ότι ήταν ισοδύναμη με τις σετρόνες, χωρίς καμία τους να προσφέρει ικανοποιητική προφύλαξη. Όπως φαίνεται και στα εισαγωγικά στοιχεία αυτού του κεφαλαίου, η όψιμη έμεση οφείλεται κυρίως σε άλλες ουσίες οι οποίες δρουν και περισσότερο σχετίζονται με την ουσία P και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων της νευρο-

κινίνης NK-1.

Επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις

Πιο σημαντική από την ανταπόκριση στον πρώτο κύκλο χημειοθεραπείας είναι η διατήρηση της αποτελεσματικότητας ενός αντιεμετικού παράγοντα σε ασθενείς που λαμβάνουν επαναλαμβανόμενους κύκλους χημειοθεραπείας. Παρά την εμφανή χρησιμότητα αυτής της ανταπόκρισης καλά σχεδιασμένες κλινικά μελέτες που θα απαντήσουν σε σχετικά ερωτήματα είναι δύσκολο να γίνουν. Ο Blijham³¹ μελέτησε 574 ασθενείς σε 1966 κύκλους θεραπείας και διαπίστωσε ότι 60% των αρρώστων με γρανισετρόνη συνέχιζαν να ανταποκρίνονται ευνοϊκά μέχρι τον 8ο κύκλο.

Παρόμοια αποτελέσματα έχει και η χορήγηση τροπισετρόνης σε επαναλαμβανόμενες θεραπείες: Αν και μειώνεται κάπως η αποτελεσματικότητά της μετά τον πρώτο κύκλο, εντούτοις διατηρείται ικανοποιητική και στους επόμενους^{32,33}.

Κλασματοποιημένη θεραπεία

Η γρανισετρόνη διατηρεί την αποτελεσματικότητά της σε συνεχόμενες ημέρες θεραπείας. Ο Bremer³⁴ διαπίστωσε ότι οι ασθενείς που έλαβαν γρανισετρόνη είχαν καλύτερο έλεγχο ναυτίας και εμέτου από εκείνους οι οποίοι έλαβαν αλιζαπρίδη και δεξαμεθαζόνη για πέντε ημέρες, 54% έναντι 43% (στατιστικά μη σημαντική διαφορά), ενώ η διαφορά ήταν σημαντική στον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου την πρώτη ημέρα. Παρόμοια αποτελέσματα διαπίστωσε και ο Sledge συγκρίνοντας ονδανσετρόνη με μετοκλοπραμίδη 30% vs 9% σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν 20-40 mg/m² σισπλατίνη για 4-5 ημέρες³⁵.

ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ 5-HT₃ ΥΠΟΔΟΧΕΩΝ ΚΑΙ ΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ

Η αντιεμετική δράση των κορτικοειδών ήταν από μακρού γνωστή. Ήταν απόλυτα λογικό να συνδυασθούν δύο φάρμακα με ισχυρή δράση, ελάχιστες παρενέργειες και διαφορετικό μηχανισμό δράσης, όπως οι ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων και η δεξαμεθαζόνη. Η προσθήκη δεξαμεθαζόνης και στους τρεις κύριους εκπροσώπους των «σετρονών» βελτίωσε την αποτελεσματικότητά τους και στην οξεία και στην καθυστερημένη έμεση, όπως και στις επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις και την κλασματοποιημένη χημειοθεραπεία. Μετά από μελέτες φάσης II, τρεις τουλάχιστον μελέτες συγκριτικές, επιβεβαίωσαν την υπεροχή του συνδυασμού ονδανσετρόνης και δεξαμεθαζόνης έναντι της χορήγησης ονδανσετρόνης μόνον^{36,37}.

Ο συνδυασμός δεξαμεθαζόνης και ονδανσετρόνης υπερέιχε του συνδυασμού μετοκλοπραμίδης-δεξαμεθαζόνης-διφαινυδραμίνης, 79% vs 60% πλήρεις προφυλάξεις σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν >50mg/m² σισπλατίνη³⁸. Ο συνδυασμός δεξαμεθαζόνης και ονδανσετρόνης υπερέιχε του συνδυασμού μετοκλοπραμίδης και δεξαμεθαζόνης, 55% vs 19% πλήρεις προφυλάξεις με πολύ λιγότερη τοξικότητα σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν σισπλατίνη 20-25 mg/m² ημερησίως για 4-5 ημέρες³⁹ το ίδιο συνέβη σε ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν πολλαπλούς κύκλους χημειοθεραπείας⁴⁰.

Και ο συνδυασμός τροπισετρόνης και δεξαμεθαζόνης υπερερεί της χορήγησης μόνον τροπισετρόνης, 75% vs 40% σε πρωτοθεραπευμένους ασθενείς οι οποίοι έλαβαν σισπλατίνη⁴¹. Παρόμοια αποτελέσματα ανακοίνωσε και ο Sorbe³³ με το συνδυασμό τροπισετρόνης και δεξαμεθαζόνης συγκριτικά με τροπισετρόνη μόνο. Η προσθήκη δεξαμεθαζόνης στη

γραινισετρόνη αυξάνει την αποτελεσματικότητά της και το ποσοστό των πλήρων υφέσεων σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν σισπλατίνη αλλά και μέτρια εμετογόνα χημειοθεραπευτικά⁴².

Η ΧΡΗΣΗ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ 5-HT₃ ΣΤΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΨΗΛΗΣ ΔΟΣΕΩΣ

Ο Fetting και συν⁴³ χρησιμοποίησαν φαινοθειαζίνες σε ασθενείς που έλαβαν υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης. Η χορήγηση φαινοθειαζινών αποδείχθηκε ανεπαρκής να προφυλάξει ικανοποιητικά τους ασθενείς, αφού 12% των αρρώστων είχε 8,2 εμέτους κατά μέσο όρο. Ο Hewitt και συν⁴⁴ θεράπευσαν 15 παιδιά με υψηλή δόση κυκλοφωσφαμίδης και TBI (ολοσωματική ακτινοβολία). Η ονδανσετρόνη αποδείχθηκε ικανή να προφυλάξει το 60% των αρρώστων, ενώ 73% των αρρώστων είχαν λιγότερους από 3 εμέτους· παρόμοια αποτελέσματα διαπίστωσαν και την περίοδο της TBI. Ο Or και συν⁴⁵ θεράπευσαν 11 ασθενείς με BMT και διάφορα θεραπευτικά πρωτόκολλα. προφυλακτικά για την έμεση χρησιμοποίησαν τροπισετρόνη 5 mg ημερησίως για 5 ημέρες. Το 81% των ασθενών πέτυχαν πλήρη ή μείζονα έλεγχο της έμεσης τους. Ο Bregni⁴⁶ διαπίστωσε ότι η τροπισετρόνη ήταν πιο αποτελεσματική από την αλιζαπρίδη για ασθενείς οι οποίοι έλαβαν υψηλές δόσεις αλκυλιωτικών παραγόντων, ενώ ο συνδυασμός τροπισετρόνης και αλοπεριδόλης ήταν πιο αποτελεσματικός από την τροπισετρόνη μόνο.

Αποτελεσματική ήταν και η χορήγηση ονδανσετρόνης σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν υψηλή δόση μελφαλάνης⁴⁷. Ο Bosi και συν⁴⁸ συγκρίνανε την ονδανσετρόνη και τη χλωροπρομαζίνη σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν χημειοθεραπεία υψηλής δόσεως και μετα-

μόσχευση μυελού των οστών. Τα δύο φάρμακα είχαν παρόμοια αποτελεσματικότητα, ενώ η ονδανσετρόνη είχε πολύ λιγότερες παρενέργειες.

Στον «Αγιο Σάββα» 29 ασθενείς που έλαβαν υψηλές δόσεις καρμποπλατίνης, ετοποσίδης και κυκλοφωσφαμίδης ή μελφαλάνης έλαβαν 32 mg ονδανσετρόνης για προφύλαξη. Η ανταπόκριση για την οξεία έμεση και για τις τρεις ημέρες ήταν 48-67% προφύλαξη από τον έμετο και 33-71% για τη ναυτία. Παρόμοια αποτελέσματα διαπιστώθηκαν και για την καθυστερημένη έμεση⁴⁹.

Στο ίδιο κέντρο άρρωστοι που έλαβαν 4,5 gr/m² κυκλοφωσφαμίδη ή και 6 gr/m² έλαβαν προφυλακτικά 24 mg ονδανσετρόνης και 20 mg δεξαμεθαζόνης με 90% πλήρη προστασία από ναυτία και έμετο, ενώ στην υψηλότερη δόση κυκλοφωσφαμίδης τα αποτελέσματα ήταν 85% πλήρεις και μείζονες ανταποκρίσεις⁵⁰.

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων NK-1

Η ουσία P είναι μία από τις 4 ανθρωπίνες ταχυκινίνες, που βρίσκονται στους νευρώνες του πνευμονογαστρικού, στο στέλεχος, αλλά και στη μονήρη δεσμίδα. Η χορήγηση της ουσίας P εξωγενώς στους νευρώνες, προκαλεί στον άνθρωπο και στα πειραματόζωα έμεση. Η φαρμακολογική της δράση, μεταδίδεται μέσω των υποδοχέων της βραδυκινίνης 1, ο οποίος είναι ένας υποδοχέας της πρωτεΐνης G, η οποία είναι συνδεδεμένη με την οδό μεταγωγή του σήματος της φωσφορικής ινοσιτόλης.

Η πρώτη κλινική μελέτη, περιλάμβανε τον L-758 298, έναν ανταγωνιστή των NK υποδοχέων, ο οποίος χορηγήθηκε ενδοφλεβίως. Τόσον αυτός όσο και ο μεταβολίτης του, ο MK-869 που χορηγείτο από το στόμα, αποδείχθηκαν εξίσου αποτελεσματικοί με την ονδανσετρόνη σε

ασθενείς οι οποίοι ελάμβαναν σισπλατίνη. Έγινε σαφές όμως ότι ούτε ο L-758298 ούτε ο NK-869, όταν χορηγήθηκαν ως μονοθεραπεία ήταν ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην οξεία έμεση. Ήταν όμως ιδιαίτερα αποτελεσματικοί στην όψιμη έμεση.⁵¹ Όταν οι δύο αυτοί παράγοντες συνδυάστηκαν με δεξαμεθαζόνη και ονδανσετρόνη, ο συνδυασμός αυτός υπερέιχε στην αποτελεσματικότητα έναντι της οξείας έμεσης με τον κάθε ένα παράγοντα όταν χορηγείτο μεμονωμένα.

Στη μελέτη του Campos και συνεργατών⁵², φάνηκε ότι μία ημερησία δόση NK-969, ήταν αποτελεσματική για τον έλεγχο της ναυτίας και του εμέτου από υψηλή δόση σισπλατίνης. Ο συνδυασμός 5HT₃ ανταγωνιστού και δεξαμεθαζόνης, υπερέιχε του συνδυασμού NK-869 και δεξαμεθαζόνης στην οξεία έμεση. Ο συνδυασμός όμως NK-869, δεξαμεθαζόνης και γρανισετρόνης, παρείχε τη μεγαλύτερη προφύλαξη στην οξεία έμεση με αποτελεσματικότητα 80% και στην όψιμη έμεση με αποτελεσματικότητα 65%. Η αναγκαία και ικανή συνθήκη για να ασκήσει τη δράση του ένας ανταγωνιστής των NK-1 υποδοχέων, είναι να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να φθάνει σε κεντρικούς σχηματισμούς στον εγκέφαλο. Αυτό φάνηκε όταν χορηγήθηκαν δύο ανταγωνιστές των NK υποδοχέων με κατευθείαν έγχυσή τους στον εγκέφαλο, κοντά στην περιοχή του πυρήνα της μονήρους δεσμίδος, τότε και οι δύο κατέστειλαν την έμεση από σισπλατίνη. Όταν όμως χορηγήθηκαν ενδοφλέβια, μόνο εκείνος ο οποίος είχε καλή είσοδο στον εγκέφαλο ήταν ικανός να αντιμετωπίσει την έμεση από χορήγηση σισπλατίνης, ενώ ο ανταγωνιστής των NK υποδοχέων

που δεν είχε καλή διαπερατότητα στον εγκέφαλο, δεν παρουσίασε ουδεμία δράση.

Αυτό αποδεικνύει ότι η αντιεμετική δράση των ανταγωνιστών των NK υποδοχέων, εξασκείται κυρίως στον εγκέφαλο, Αυτό αποδεικνύεται με πειράματα του Hargreaves και συνεργατών⁵³, που διαπιστώθηκε με PET-σπινθηρογράφηση και τομογραφία η εντόπιση των υποδοχέων της NK και στη συνέχεια η δυνατότητα της απρεπιτάντης να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να καταλαμβάνει τις θέσεις των NK υποδοχέων. Φάνηκε δε ότι με μία δόση 100 mg από του στόματος, καταλαμβάνεται το 90% των NK υποδοχέων οι οποίοι υπάρχουν στον ανθρώπινο εγκέφαλο. Η πρώτη ουσία η οποία εισήλθε στην κλινική πράξη ήταν η απρεπιτάντη και το εμπορικό της σκεύασμα είναι το EMEND™.

Η απρεπιτάντη έχει εκλεκτικότητα για τους NK υποδοχείς, 3.000 φορές μεγαλύτερη από άλλους υποδοχείς. Έχει δυνατότητα να διαπερνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, συνδέεται με τους υποδοχείς της νευροκινίνης που βρίσκονται στον εγκέφαλο, έχει μακρά δράση εναντίον του εμέτου, μπορεί να καταστέλλει την οξεία και την όψιμη έμεση που συνδέεται με υψηλά εμετογόνα φάρμακα και ενισχύει τη δραστηριότητα άλλων αντιεμετικών θεραπειών, έναντι της έμεσης που προκαλείται από σισπλατίνη, και συγκεκριμένα του συνδυασμού σετρονόνης και δεξαμεθαζόνης. Όταν χορηγήθηκε η απρεπιτάντη στη μελέτη του Cocquyt⁵⁴, η προφύλαξη εναντι του εμέτου την ημέρα 1 ήταν 37% για την ομάδα της απρεπιτάντης και 48% για την ομάδα των σετρονών στην οξεία έμεση, ενώ στις ημέρες 2-7 η ομάδα της

ντης είχε 48% προφύλαξη, ενώ η ομάδα των σετρονών 17% μόνο. Όλοι οι ασθενείς έλαβαν σισπλατίνη και ελάμβαναν χημειοθεραπεία για πρώτη φορά.

Η ομάδα της σετρονής έλαβε 32 mg ονδανσετρονής iv, ενώ η ομάδα της απρεπιτάντης έλαβε μία iv δόση από προφάρμακο απρεπιτάντης 60-100 mg. Τα καλά αποτελέσματα της μονοθεραπείας, οδήγησαν σε διπλή θεραπεία με δεξαμεθαζόνη. Εκεί φάνηκε λοιπόν ότι στην ημέρα 1, η χορήγηση απρεπιτάντης μόνοι, είχε 44% ανταποκρίσεις, η ομάδα 2 περιελάμβανε απρεπιτάντη και δεξαμεθαζόνη και είχε 36% και η ομάδα 3 είχε ονδανσετρονή και δεξαμεθαζόνη και η ανταπόκριση ήταν 83% όπως αναμένετο. Στην όψιμη όμως έμεση, η ομάδα της απρεπιτάντης παρείχε προστασία στο 59% των ασθενών, η ομάδα της απρεπιτάντης και δεξαμεθαζόνης 46% και η ομάδα της δεξαμεθαζόνης και της ονδανσετρονής μόνο 38%.

Όταν χορηγήθηκαν και τα τρία μαζί,⁵⁵ τότε η ομάδα η οποία ελάμβανε για την οξεία έμεση γρανισετρονή και δεξαμεθαζόνη, είχε 57%, η ομάδα η οποία ελάμβανε απρεπιτάντη, γρανισετρονή και δεξαμεθαζόνη είχε 80%, η ομάδα η οποία έπαιρνε απρεπιτάντη και δεξαμεθαζόνη μόνο είχε 46% και η ομάδα η οποία έπαιρνε ολιγότερες ημέρες απρεπιτάντη και δεξαμεθαζόνη, 43%. Στην όψιμη έμεση, η γρανισετρονή και δεξαμεθαζόνη είχαν 29%, ενώ ο συνδυασμός των τριών φαρμάκων είχε 63%.

Παράλληλες ήταν και οι ανταποκρίσεις του συνδυασμού 5 ή 6 ημερών απρεπιτάντης και δεξαμεθαζόνης που ήσαν από 51-57%. Προκύπτει λοιπόν αβίαστα το συμπέρασμα ότι ο συνδυασμός μιας σετρονής, απρεπιτάντης και δεξαμεθαζόνης υπερτερεί στην όψιμη

έμεση έναντι οποιουδήποτε άλλου συνδυασμού. Τα ίδια αποτελέσματα φάνηκε ότι ήταν επαναλήψιμα όταν αντί για την γρανισετρονή, χορηγήθηκε ονδανσετρονή 32 mg ενδοφλεβίως με δεξαμεθαζόνη 20 mg από του στόματος για την ημέρα 1 και δεξαμεθαζόνη 8 mg από του στόματος ημέρες 2-5. Η απρεπιτάντη στην οξεία έμεση 125 mg και στη συνέχεια 80 mg τις υπόλοιπες ημέρες, φάνηκε ότι ο συνδυασμός αυτός υπερτερούσε έναντι της απρεπιτάντης σε μικρότερες δόσεις ή του συνδυασμού δεξαμεθαζόνης και ονδανσετρονής μόνο⁵⁶.

Η τοξικότητα της απρεπιτάντης από τις μελέτες, φάνηκε πως ήταν ερυγές, λόξυγγας, 4,6%, ασθένεια, καταβολή 2,9%, δυσκοιλιότητα 2,2%, πονοκέφαλος 2,2%, ανορεξία 2% και αύξηση των τρανσαμινασών του ορού 2,8%. Ένα μειονέκτημα που έχει είναι ότι λόγω του μεταβολισμού της, δεν πρέπει να χορηγείται συγχρόνως με πιμοζίδη, τερφεναδίνη, αστεμιζόλη ή σιζαπριδίνη, διότι οι ουσίες αυτές μεταβολίζονται στο CYP-3A4 και είναι δυνατόν να αυξηθούν υπερβολικά τα επίπεδα τους. Γι αυτό δεν πρέπει να συγχωρηγείται με αλπραζολάμη ή τριαζολάμη, διότι αυξάνονται πολύ τα επίπεδα των τελευταίων στον ορό. Αντίθετα, η συγχωρήγηση του EMEND™ με άλλα φάρμακα μπορεί να ελαττώσει τη συγκέντρωσή τους εάν αυτά μεταβολίζονται στο CYP2C9 και τέτοιοι είναι οι ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν αντιπηκτικά τα οποία ελαττώνουν το χρόνο προθρομβίνης, αντιδιαβητικά όπως τολβουταμίδη, η από του στόματος αντισυλληπτικά.

Έτσι ουσίες οι οποίες είναι δυνατόν να αυξήσουν ή να ελαττώσουν αντίστοιχα τα επίπεδα τους γιατί μεταβολίζονται στο CYP3A4 όπως είναι η κετοконаζόλη,

το ριτοναβίρ, η κλαριθρομυκίνη, η τελιθρομυκίνη, η ριφαμπικίνη, η φενυτοΐνη, η καρβαμαζεπίμη και η φενοβαρβιτάλη πρέπει να χορηγούνται με προσοχή διότι, αυξάνουν ή ελαττώνουν αντίστοιχα τα επίπεδα της απρεπιτάντης όταν συγχρησιμοποιούνται. Δεν απαιτείται όμως καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας του φαρμάκου σε ηλικιωμένους και δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας στους ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή για ασθενείς που βρίσκονται στο τελικό στάδιο της νόσου και κάνουν αιμοκάθαρση. Σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια δεν απαιτείται καμία αναπροσαρμογή της δοσολογίας με ήπια ηπατική ανεπάρκεια. Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία σε ασθενείς με μέτρια ηπατική ανεπάρκεια και καθόλου στοιχεία για ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια.

Μέχρι να προκύψουν νέα στοιχεία από κλινικές μελέτες, η χρήση του φαρμάκου σε ασθενείς κάτω των 18 ετών δεν συνιστάται. Όσον αφορά τα φαρμακοκινητικά στοιχεία, η μέση μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα της απρεπιτάντης επιτυγχάνεται σε 4 ώρες περίπου. Δεσμεύεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες κατά μέσον όρο 97%. Ο μεταβολισμός της γίνεται μέσω οξειδωσης και οι μεταβολίτες της είναι ασθενώς μόνο ενεργείς. Μεταβολίζεται κυρίως στο ήπαρ από το σύστημα CYP3A4 και ελάχιστα από το σύστημα CYP51A2 και CYP52C19. Οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στα ούρα και μέσω των χοληφόρων στα κόπρανα. Η κάθαρση της είναι δοσοεξαρτώμενη και κυμαίνεται από 60-72 ml/min ενώ ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής είναι 9-13 ώρες.

ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ ΝΑΥΤΙΑΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΕΜΕΤΟΥ ΑΠΟ

ΚΥΤΤΑΡΟΣΤΑΤΙΚΑ

Οι ανταγωνιστές των 5-HT₃ υποδοχέων με την υψηλή τους αποτελεσματικότητα, το χαμηλό προφίλ παρενεργειών και το υψηλό κόστος, αποδιοργανώνει τους προϋπολογισμούς των υπηρεσιών υγείας των χωρών όπου τα φάρμακα χρησιμοποιούνται.

Υπάρχει όμως και αντίλογος. Αυτός συνίσταται στο ότι οι έμετοι έχουν κόστος, αυξάνουν τις ημέρες νοσηλείας, δημιουργούν ανάγκες υδατοηλεκτρολυτικής υποστήριξης, απασχολούν νοσηλευτικό προσωπικό, καταναλώνοντας υλικό και φάρμακα. Οι ασθενείς χάνουν ημέρες εργασίας η χρειάζεται να απασχολήσουν άλλα άτομα για την περιποίηση τους.

Η ορθολογιστικότερη όμως χρήση αυτών των φαρμάκων μπορεί να αποβεί ωφέλιμη και για τον ασθενή και για τον προϋπολογισμό των υπηρεσιών υγείας. Ανταγωνιστές 5-HT₃ υποδοχέων καθώς και των NK-1 πρέπει να λαμβάνουν ασθενείς υψηλού κινδύνου, όπως περιγράφηκε σε προηγούμενες παραγράφους αυτού του κεφαλαίου, ασθενείς σε χημειοθεραπεία υψηλής δόσεως ή εκείνοι οι οποίοι λαμβάνουν σισπλατίνη ή άλλα ισχυρά εμετογόνα, καθώς και εκείνοι οι οποίοι μεν λαμβάνουν μέτρια εμετογόνα, αλλά παρουσίασαν προβλήματα ναυτίας και εμέτου.

Τα παραπάνω αναφέρονται στην οξεία έμεση, ενώ για την όψιμη έμεση τα φάρμακα εκλογής είναι η δεξαμεθαζόνη και η απρεπιτάντη^{57,58,59,60,61}. Μετά όμως από την εισαγωγή των σετρονών στην καθημερινή κλινική πράξη, το πρόβλημα του εμέτου καταλαμβάνει πλέον την 4^η θέση ενώ παραμένει σοβαρό το πρόβλημα της ναυτίας.⁶² Γίνεται η διαπίστωση λοιπόν ότι η ναυτία και ο έμετος

από τη χημειοθεραπεία, αντιμετώπιστηκαν αλλά δεν εξαφανίστηκαν. Γι αυτό οι διάφοροι ογκολογικοί οργανισμοί ή επιστημονικές ενώσεις, προσπαθούν με βάση τις μελέτες και τις ενδείξεις που έχουν από αυτές, να διαμορφώσουν κατευθυντήριες οδηγίες τέτοιες, ώστε να βοηθήσουν στους ασθενείς και τους ιατρούς για την καλύτερη αντιμετώπιση της ναυτίας και του εμέτου που προκαλεί η χημειοθεραπεία.

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ

Η αμερικανική εταιρεία παθολόγων-ογκολόγων ASCO, στις κατευθυντήριες γραμμές της οι οποίες δημοσιεύθηκαν στο *Journal of Clinical Oncology*,⁶³ συνιστά για την οξεία έμεση των ασθενών οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία με σισπλατίνη ή υψηλού δυναμικού χημειοθεραπεία χωρίς σισπλατίνη να αντιμετωπίζεται με συνδυασμό ενός ανταγωνιστή των υποδοχέων 5HT₃ και ένα κορτικοστεροειδές πριν από τη χημειοθεραπεία. Για τους ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μετρίου εμετικού κινδύνου χημειοθεραπεία, συνιστάται ένα κορτικοστεροειδές πριν από τη χημειοθεραπεία αλλά όπως θα διαπιστωθεί αργότερα, πολλά προγράμματα χημειοθεραπευτικά τα οποία θεωρούντο μικρού κινδύνου όταν συγχωρηγούνται οι παράγοντες, ανεβαίνουν μία ή και δύο βαθμίδες στο εμετογόνο δυναμικό και έτσι γίνονται ισχυρού εμετογόνου δυναμικού, και αυτό είναι κάτι το οποίο θέλει προσοχή.

Σε ισοδύναμες δόσεις, οι ανταγωνιστές των υποδοχέων 5HT₃, έχουν την ίδια αποτελεσματικότητα και μπορεί να χρησιμοποιηθεί οποιοσδήποτε εξ αυτών χωρίς διαφορά με βάση την ευκολία, τη γνώση του θεράποντος ιατρού, τη διαθεσιμότητα που υπάρχει και το κόστος.

Δοσολογία με μία δόση ημερησίως είναι αποτελεσματικές και προτιμώνται λόγω ευκολίας, χαμηλότερου κόστους και μικρότερης δαπάνης του δυναμικού, νοσηλευτικού και ιατρικού. Οι από του στόματος παράγοντες είναι το ίδιο αποτελεσματικοί με την ενδοφλέβια χορήγησή του σε ίσες δόσεις και έτσι συνιστώνται στις περισσότερες περιπτώσεις. Σε ίσες δόσεις τα κορτικοστεροειδή επίσης έχουν ίση αποτελεσματικότητα και μπορούν να χρησιμοποιηθούν χωρίς διαφορά. Συνιστώνται δοσολογίες με μία δόση κορτικοστεροειδών ημερησίως.

Οι βενζοδιαζεπίνες και τα αντιισταμινικά είναι χρήσιμα βοηθήματα προστιθέμενα στους κύριους παράγοντες της αντιεμετικής αγωγής, αλλά δεν συνιστώνται ως μονοθεραπεία. Για την όψιμη έμεση, εκείνη που αρχίζει 24 ώρες μετά τη χορήγηση της χημειοθεραπείας, για τους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλού εμετικού δυναμικού με σισπλατίνη, συνιστάται κορτικοστεροειδές με μετοκλοπραμίδη ή κορτικοστεροειδές και ένα ανταγωνιστή των υποδοχέων 5HT₃ με ή χωρίς μετοκλοπραμίδη. Για τους ασθενείς που λαμβάνουν χημειοθεραπεία με μέτριο δυναμικό εμετογόνο, δεν συνιστάται προληπτική θεραπεία για την όψιμη έμεση.

Οι κατευθυντήριες γραμμές της MASCC του 2004, σχετικά με την πρόφύλαξη από οξεία ναυτία και έμετο μετά από χημειοθεραπεία υψηλού εμετογόνου δυναμικού, συνιστούν συνδυασμό 5HT₃ ανταγωνιστού δεξαμεθαζόνης και απρεπιτάντης. Για την όψιμη ναυτία και έμετο μετά από χημειοθεραπεία υψηλού εμετογόνου δυναμικού με σισπλατίνη, οι οποίοι έλαβαν απρεπιτάντη, αναστολέα των 5HT₃ υποδοχέων και δεξαμεθαζόνης για την πρόφύλαξη από την οξεία

ναυτία και έμετο, προτείνεται ο συνδυασμός δεξαμεθαζόνης και απρεπιτάντης, διότι αποδείχθηκε ότι υπερέχει της δεξαμεθαζόνης μόνο.

Για την οξεία έμεση από μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία, συνιστάται ένας ανταγωνιστής των 5HT₃ αναστολέων με δεξαμεθαζόνη με την επισήμανση ότι δεν υπάρχουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα των ανταγωνιστών των 5HT₃ υποδοχέων για την προφύλαξη της οξείας ναυτίας και εμέτου για μέτρια εμετογόνα χημειοθεραπείας. Οι δόσεις που χρησιμοποιούνται είναι ενδοφλεβίως 8 mg ονδανσετρόνης ή 16 mg από του στόματος, για την γρανισετρόνη από του στόματος 1 ή 2 mg, για την δολασετρόνη ενδοφλεβίως 100 mg ή 1,8 mg/kg βάρους, όταν χορηγείται από του στόματος 100 mg, για την τροπισετρόνη 5 mg ενδοφλεβίως και 5 mg από του στόματος ή 5 mg από του στόματος και για το παλονόστρον υπάρχει μόνο η ενδοφλέβια μορφή 0,25 mg.

Αναφορικά με τη δεξαμεθαζόνη και την απρεπιτάντη, η δόση για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου για την οξεία έμεση της δεξαμεθαζόνης είναι 20 mg μία φορά την ημέρα, ενώ για την όψιμη έμεση 8 mg δύο φορές την ημέρα για 3-4 ημέρες. Για τον μέτριο κίνδυνο για την οξεία έμεση αρκούν 8 mg μία φορά την ημέρα, ενώ για την όψιμη έμεση 8 mg την ημέρα για 2-3 ημέρες. Μπορούν να χορηγηθούν και από 4 mg πρωί – βράδυ. Στη χημειοθεραπεία χαμηλού κινδύνου για την οξεία έμεση επαρκούν 4-8 mg εφάπαξ. Για την απρεπιτάντη για την οξεία έμεση, η χορήγηση περιλαμβάνει 125 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα πριν από τη χημειοθεραπεία, ενώ για την όψιμη έμεση 80 mg από του στόματος μία φορά την ημέρα για δύο συ-

νεχείς ημέρες.

Οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι λαμβάνουν μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία, έχουν σημαντική επίπτωση στην όψιμη ναυτία και έμετο και πρέπει να λαμβάνουν αντιεμετική προφύλαξη για την όψιμη έμεση. Και αυτό αξιολογείται ως υψηλού επιπέδου ένδειξη και με υψηλού επιπέδου ομοφωνία. Το επίπεδο της ένδειξης είναι 1 και το επίπεδο της σύστασης είναι A. Για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν όψιμη ναυτία και έμετο και λαμβάνουν μέτρια εμετογόνο χημειοθεραπεία, η θεραπεία εκλογής είναι η από του στόματος δεξαμεθαζόνη, ενώ ένας 5HT₃ ανταγωνιστής μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως εναλλακτική λύση. Η χρήση της απρεπιτάντης δεν συνιστάται διότι δεν υπάρχουν μελέτες αλλά φαίνεται πως θα αποδειχθεί ότι είναι απολύτως απαραίτητη.

Οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία με σισπλατίνη πολλαπλών ημερών, ένας 5HT₃ ανταγωνιστής με δεξαμεθαζόνη είναι η θεραπεία εκλογής για την οξεία ναυτία και έμετο και δεξαμεθαζόνη μόνη της για την όψιμη ναυτία και έμετο. Υπήρχαν συστάσεις για αντιεμετικά διάσωσης ή για τα αντιεμετικά που χορηγούνται σε ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν χημειοθεραπεία υψηλής δόσης. Οι κατευθυντήριες γραμμές αυτές, ανακοινώθηκαν τον Ιούνιο του 2004 και είναι μία συνέχεια των συναντήσεων ομοφωνίας, που έγιναν στην Perugia.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Είναι αναμφίβολο ότι η προσφορά των ανταγωνιστών των υποδοχέων 5-HT₃ της δεξαμεθαζόνης και της απρεπιτάντης είναι μεγάλη στην προφύλαξη από τη ναυτία και τον έμετο που προκαλούν τα χημειοθεραπευτικά και η ακτινοθε-

ραπεία. Όπως είναι γνωστό η ναυτία και ο έμετος ήταν ο μεγαλύτερος φόβος των ασθενών που ελάμβαναν χημειοθεραπεία. Χάρης στην ανακάλυψη αυτών των παραγόντων αλλά και χάρις στις μεγάλες μελέτες που έγιναν ο φόβος αυτός έγινε πολύ μικρότερος.

Η μεγάλη τους συμβολή δεν έγκειται τόσο στο γεγονός της 100% αποτελεσματικότητάς τους που δεν υφίσταται όσο στη βελτίωση των ανταποκρίσεων που επιτυγχάνοντο με τα προηγούμενα φάρμακα, στην απλότητα της χρήσης τους και στις ελάχιστες παρενέργειές τους. Το κόστος τους εκφραζόμενο σε απόλυτες τιμές είναι υψηλό, αλλά ο λόγος τιμής προς αποτέλεσμα τα καθιστά ανταγωνιστικά με τα προϋπάρχοντα.

Η αξία τους στην οξεία έμεση και την αποφυγή της προθεραπευτικής ναυτίας και του εμέτου είναι αναμφισβήτητη, ενώ γίνεται πλέον σαφής η θέση τους στην όψιμη έμεση, όπου η συμβολή τους είναι υπολογίσιμη αλλά όχι αναντικατάστατη. Παρά την πρόοδο που έχει επιτευχθεί, αρκετά σημεία θέλουν αναθεώρηση ή παραμένουν άλυτα.

Το θέμα της παρατεταμένης έμεσης πρέπει να ξεχωρισθεί και από την οξεία και από την όψιμη έμεση της σισπλατίνης, γιατί τα φάρμακα που το προκαλούν είναι διαφορετικά, αλλά και η ανταπόκριση της όψιμης έμεσης της κυκλοφωσφαμίδης, καρμποπλατίνης στους 5-HT₃ ανταγωνιστές είναι διαφορετική από εκείνη της σισπλατίνης. Η έλευση της απρεπιτάντης έδωσε την λύση στο πρόβλημα χωρίς ωστόσο να προσφέρει 100% προστασία.

Η σεροτονίνη και οι υποδοχείς της, κυρίως εκείνοι στις προσαγωγές ίνες του πνευμονογαστρικού, παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση εμέτου από χη-

μειοθεραπευτικά, αλλά ενδεχομένως υπάρχουν και άλλοι τρόποι προφύλαξης από την έμεση της χημειοθεραπείας όχι μόνο μέσω των 5-HT₃ αλλά και μέσω της εξάντλησης των αποθεμάτων της 5-HT στα αργυρόφιλα κύτταρα του εντέρου. ήδη οι πρώτες προσπάθειες με παραχλωροφαινυλαλανίνη έχουν δώσει ικανοποιητικά αποτελέσματα⁶⁴.

Αν και υφίστανται μικρές διαφορές μεταξύ των πέντε «σετρονών» σε εργαστηριακό επίπεδο, η σημασία τους στην κλινική πράξη είναι αμφίβολη, διότι τα συμπεράσματα των διαφόρων μελετών είναι αντικρουόμενα και τα κριτήρια επιλογής πρέπει να στηρίζονται στο κόστος, την εξοικείωση του θεράποντος με το φάρμακο και το εύρηστο και ευλύγιστο θεραπευτικό σχήμα.

Η ύπαρξη κατάλληλου ζωικού μοντέλου για την όψιμη αλλά και την προχημειοθεραπευτική έμεση πιστεύεται πως θα λύσει αρκετά προβλήματα. Δεν θα πρέπει κανείς να παραβλέψει την ανάγκη για σωστά σχεδιασμένες μελέτες, πλήρως τυχαιοποιημένες ή διασταυρούμενες με καλά ζυγισμένους προγνωστικούς παράγοντες και συγκεκριμένες μεταβλητές ανταποκρίσεων. Επίσης πρέπει να καθορισθεί επακριβώς η σχέση μεταξύ της ναυτίας και του εμέτου από τη χημειοθεραπεία.

Οι στόχοι της αντιεμετικής προφύλαξης για το μέλλον πρέπει να είναι η απόλυτη επιτυχία, οι ελάχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, η χορήγηση όλων των φαρμάκων από το στόμα, η επιτυχία της αγωγής σε διάφορες ομάδες ασθενών, η καταπολέμηση της όψιμης έμεσης και όλα αυτά με χαμηλό κόστος. Νέα φάρμακα αναμένονται να διατεθούν και ήδη αναμένονται τυχαιοποιημένες μελέτες για νέους ανταγωνιστές

των υποδοχέων της βραδυκινίνης.

Άλλες ουσίες με ρόλο νευροδιαβιβαστή ελέγχονται για τη σχέση τους με την οξεία ή όψιμη έμεση όπως η νοραδρεναλίνη, η ουσία p ή οι ανταγωνιστές των NK_1 υποδοχέων της ταχυκινίνης αλλά και άλλοι υποδοχείς της σεροτονίνης όπως οι $5-HT_{1A}$ και $5-HT_2$.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Coates A, Abraham S, Kaye SB. et al On the receiving end-patient / perception of the side effects of cancer chemotherapy. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 13: 203-208.
2. Borison HL, jVcCarthy LE. Neuropharmacology of chemotherapy induced emesis. *Drugs* 1983; 25: 8-17.
3. Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, et al. Efficacy of ondansetron and the role of serotonin in cisplatin-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med* 1990; 322: 810-816.
4. Cubeddu LX, Hoffman IS, Fuenmayor NT, Malave JS. Changes in serotonin metabolism in cancer patients its relationship to nausea and Vomiting induced by chemotherapeutic drugs. *Br J Cancer* 1992; 61: 198-203.
5. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM et al: Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy *J Clin Oncol* 1977; 15: 103-109
6. Moertel CG, Reitemeier R, Gage RP. A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs. *JAMA* 1963; 186: 116-118.
7. Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, et al. Antiemetic efficacy of high dose metoclopramide. Randomized trials with Placebo and Prochlorperazine in patients with chemotherapy induced nausea and Vomiting. *N Engl J Med* 1981; 305: 905-909.
8. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, et al. Improved control of cisplatin induced emesis with high dose metoclopramide and with combinations of metoclopramide, dexamethasone and diphenhydramine. *Cancer* 1985; 55: 527-534.
9. Aapro MS, Plezia PM, Albert DS. et al. Double blind crossover study of the antiemetic efficacy of high dose dexamethasone vs high dose metoclopramide. *J Clin Oncol* 1984; 2: 466-471.
10. Goedhals L, Heron JF, Kleishaner et al: Control of delayed nausea and vomiting with granisetron plus dexamethasone or dexamethasone alone in patients receiving highly emetogenic chemotherapy: a double blind placebo controlled, comparative study. *ANN Oncol* 1998; 9: 661-666
11. Italian Group for Antiemetic Research. Ondansetron versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, in the prevention of cisplatin induced delayed emesis. *J Clin Oncol* 1997; 15: 124-130
12. Gralla RJ, Navarri RM, Hesketh PJ: Single dose oral granisetron has equivalent antiemetic efficacy to intravenous ondansetron for highly emetogenic cisplatin based chemotherapy. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1568-1573
13. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lan et al Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3409-3422
14. Rusthoven J, O'Brien BJ, Rocchi A. Ondansetron versus metoclopramide in the prevention of chemotherapy-induced nausea and Vomiting: a meta analysis. *Intern. J of Oncology* 1992; 1: 443-450.
15. Kris ME, Gralla RJ, Clark RA. et al. Antiemetic control and prevention of side effects of anti cancer therapy with lorazepam or diphenhydramine when used in combination with metoclopramide. *Cancer* 1987; 60: 2816-2822.
16. Marty M, Poullart P, Scholl S. et al. Comparison of the 5-hydroxytryptamine antagonist ondansetron with high dose metoclopramide in the control of cisplatin induced emesis. *N Engl J Med* 1990; 322: 816-821.
17. De Mulder PHM, Seynaeve C, Vermorken JB. Ondansetron compared with high dose

- metoclopramide in prophylaxis of acute and delayed cisplatin induced nausea and Vomiting. A multicenter randomized double blind crossover study. *Ann Intern Med* 1990; 114: 834-840.
18. Bonnetterre J, Chevaffier B, Metz R, et al. A randomized double blind comparison of ondansetron and metoclopramide in the prophylaxis of emesis induced by cyclophosphamide, fluorouracil and doxorubicin or epirubicin chemotherapy. *J Clin Oncol* 1990; 8: 1063-1069.
 19. Cupissol DR, Serron B, Caubef M. The efficacy of granisetron as a prophylactic antiemetic and intervention agent in high dose cisplatin induced emesis. *Eur J Cancer* 1990; Suppl. 1, 26: 523-527.
 20. Le Bonniec M, L'Hermy M, Dieras V, et al. Granisetron versus standard anti-emetics in the prophylactic treatment of chemotherapy induced emesis. *Proceeding 15th International Cancer Congress, Hamburg* 1990; 35 (abstr).
 21. Bleiberg H, Van Belle S, Paridaens R, et al. Compassionate use of tropisetron in patients at high risk of severe emesis. *Annals of Oncology* 4, 1990; suppl 3: 543-545.
 22. Brunsch V, Drechsler S, Hiller E, et al. Prevention of chemotherapy induced Nausea and Emesis in Patients Responding Poorly to previous Antiemetic Therapy. *Drugs* 1992; 43 (suppl 3): 23-26.
 23. Sorbe BG, Hogberg T, Glimelins B, et al. A randomized multicenter study comparing the efficacy and tolerability of Tropisetron a new 5-HT₃ receptor antagonist with a metoclopramide containing antiemetic cocktail in the prevention of cisplatin induced emesis. *Cancer* 1994; 73: 445-454.
 24. The Nordic Antiemetic Trial Group. Navoban alone and in combination with dexamethasone in the prevention of chemotherapy induced nausea and Vomiting. The Nordic experience. *Anti-Cancer Drugs* 1995; 6 suppl 1: 31-36.
 25. Kris MG, Gralla RJ, Tyson LB, et al. Controlling delayed Vomiting: double-blind randomized trial comparing placebo, dexamethasone alone and metoclopramide plus in patients receiving cisplatin. *J Clin Oncol* 1989; 7: 108-114.
 26. Gandara DR. Progress in the control of acute and delayed emesis induced by cisplatin. *Eur J Cancer* 1991; 27, suppl 1: 59-511.
 27. Grunberg SM, Groshen S, Sterenson LL, et al. Double blind randomized study of 2 doses of oral ondansetron for the prevention of cisplatin induced delayed nausea and vomiting. *Proc ASCO* 1990; 9: 327.
 28. Navari RM, Madajewicz S, Anderson N, et al. Oral ondansetron for the control of cisplatin induced delayed emesis: A large multicenter double-blind randomized comparative trial of ondansetron versus placebo. *J Clin Oncol* 1995; 13: 2408-2416.
 29. Mc Vie JG, K/eisbaner JP, Brechot JM. Comparison of the efficacy and tolerability of tropisetron and a metoclopramide-based antiemetic regimen in the prevention of cisplatin induced emesis. *Sandoz data on file* 1992.
 30. Dogliotti L, Antonacci RA, Paze E, et al. Three years experience with tropisetron in the control of nausea and vomiting in cisplatin-treated patients. *Drugs* 1992; 43 (suppl 3): 6-10.
 31. Blijham GH. Does granisetron remain effective over multiple cycles? *Eur J Cancer* 1992; suppl 1, 28A: 517-521.
 32. Bruijn KM, De. Tropisetron, a review of the clinical experience. *Drugs* 1992; suppl 3, 43: 11-22.
 33. Sorbe B, Hogberg T, Himmelmann A, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in comparison with a combination of tropisetron and dexamethasone in the control of nausea Vomiting induced by cisplatin-containing chemotherapy. *Eur J Cancer* 1994; 30A: 629-634.
 34. Bremer K, Hans K, Harjung H, et al. Granisetron a selective 5-HT₃ antagonist compared to alizapride plus dexamethasone as antiemetics during five-day cycles of cytotoxic chemotherapy. *Ann Oncol* 1990; suppl abstr W9, 6, 1: 110.

35. Sledge GW. Jr, Einhorn L, Nagy C, et al. Phase III double blind comparison of intravenous ondansetron and metoclopramide as antiemetic therapy for patients receiving multiple day cisplatin-based chemotherapy. *Cancer* 1992; 70: 2524-2528.
36. Roila R, Tonato M, Gognetti F, et al. Prevention of cisplatin induced emesis: a double-blind multicenter randomized crossover study comparing ondansetron and ondansetron plus dexamethasone. *J Clin Oncol* 1991 ; 9: 675-678.
37. Smith DB, Newlands ES, Rustin GJS, et al. Comparison of ondansetron and ondansetron plus dexamethasone as antiemetic prophylaxis during cisplatin containing chemotherapy. *Lancet* 1991; 338: 487-490.
38. Roila F, Tonato M, Cavalli G, et al. A multicenter double-blind study comparing the antiemetic efficacy and safety of ondansetron plus dexamethasone vs metoclopramide plus dexamethasone plus diphenhydramine in cisplatin treated cancer patients. *Proc ASCO* 1992; 11: 394.
39. Weissbach L. For the multi-day cisplatin. Emesis Study Group Ondansetron. *Lancet* 1991; 338: 753.
40. Clavel M, Soukop M, Green-Street YLA. Improved control of emesis and quality of life with ondansetron in breast cancer. *Oncology* 1993; 50: 180-185.
41. Schmidt M, Sorbe B, Hogberg T, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron and dexamethasone in the control of nausea and vomiting induced by cisplatin. *Annals of Oncology* 1993, 4 (suppl 3): 531-534.
42. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for prevention of nausea and Vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 1-5.
43. Fetting JH, Grochow LB, Folstein MF, et al. The course of nausea and Vomiting after high-dose cyclophosphamide. *Cancer Treat Rep* 1982; 66: 1487-1493.
44. Hewitt M, Cornish J, Pamphilon D, Oakhill A. Effective emetic control during conditioning of children for bone marrow transplantation a 5-HT3 antagonist. *Bone Marrow Transplant* 1991; 7: 431-433.
45. Or R, Drakos P, Nagler A. et al. The antiemetic efficacy and tolerability of tropisetron in patients conditioned with high dose chemotherapy prior to bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 1994; 2: 245-248.
46. Bregni M, Siena S, Di Nicola M. et al. Tropisetron plus haloperidol to ameliorate nausea and Vomiting associated with high-dose alkylating agent cancer chemotherapy. *Eur J Cancer* 1991; 27: 561 - 565.
47. Viner CV; Selby PJ, Zullan GB. et al Ondansetron a new safe and effective antiemetic in patients receiving high dose melphalan. *Cancer Chemother Pharmacol* 1990; 25: 449-453.
48. Bosi A, Guidi S, Messoni A, et al Ondansetron versus chlorpromazine for preventing emesis in bone marrow transplant recipients. A double-blind randomized study. *Journal of Chemotherapy* 1993; 5: 191-196.
49. Barbounis V; Koumakis G, Vassilomanolakis M, et al. A phase II study of Ondansetron as antiemetic prophylaxis in patients receiving high dose polychemotherapy and stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 1995; 3: 301-306.
50. Barbounis V, Koumakis G, Hatzichristou H, et al. The antiemetic efficacy of tropisetron plus dexamethasone in patients treated with high dose chemotherapy and stem cell transplantation. *Support Care Cancer* 1999; 7: 79-83
51. vanBelle S, Lichnitser MR, Navari RM et al. Prevention of cisplatin induced acute and delayed emesis by the selective neurokinin-1 antagonists L-758 298 and MK-869. *Cancer* 2002; 94: 3032-3041
52. Campos D, Pereira JR, Reinhardt RR et al. Prevention of cisplatin-induced emesis by the oral neurokinin-1 antagonist MK-869 in combination with granisetron and dexamethasone or with dexamethasone alone. *J Clin Oncol* 2001; 19: 1759-1767
53. Hargreaves R. Imaging substance P receptors (NK-1) in the living human brain using

- positron emission tomography. *J Clin Psychiatry* 2002;63(suppl 11):18-24
54. Cocquyt V, van Belle S, Reinhardt RR et al. Comparison of L-758 298 a prodrug for the selective neurokinin-1 antagonist L-754 030 with ondansetron for the prevention of cisplatin induced emesis. *Eur j cancer* 2001;37:835-842
 55. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ et al. Establishing the dose of the oral NK-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003;97:2290-2300.
 56. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy – induced nausea and vomiting :a multinational randomized, double blind, placebo controlled trial in patients receiving high dose cisplatin—the aprepitant protocol 052 study group. *J Clin Oncol* 2003;21:4112-4119
 57. Jones AL, Graham JL, Bosanquet N. The budgetary impact of 5-HT₃ Receptor Antagonists in the management of chemotherapy induced emesis. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 51 – 56.
 58. Goddard M. The real costs of emesis. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 297-298.
 59. Gunningham D, Gore M, Davidson N. et al. The real costs of emesis. An economic analysis of Ondansetron vs Metoclopramide in controlling emesis in patients receiving chemotherapy for cancer. *Eur J Cancer* 1993; 29A: 303-306.
 60. Culyer AJ, Jonsson B. Ought Cancer treatments to be immune from Socio-economic evaluation? An Epilogue. *Eur J Cancer* 1993; Suppl 29A: 531-532.
 61. Coy F, Hirsch J. Ondansetron. A cost-effective advance in Anti-emetiocootherapy. *Oncology* 1993; 50: 186-190.
 62. De Boer-Dennert M, de Wit R, Schmitz PI et al. Patients perceptions of the effects of chemotherapy and the influence of 5HT₃ analogues. *Br J Cancer* 1997;76:1055-1061
 63. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG et al. Recommendations for the use of antiemetics: Evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 1999;17:2971-
 64. Alfieri AB, Cubeddu LX. Treatment with parachlorophenyl-alanine antagonises the emetic response and the serotonin-releasing actions. *Br J Cancer* 1995; 71 : 629-632