

Maropitant – nowy lek przeciwwymiotny z grupy antagonistów receptora neurokininowego typu-1.

Część II. Toksyczność, działania niepożądane, zastosowanie kliniczne

Jacek Lewicki

z Zakładu Farmakologii i Toksykologii Katedry Nauk Przedklinicznych Wydziału Medycyny Weterynaryjnej w Warszawie

Szczególną rolę w indukowaniu wymiotów na poziomie ośrodka wymiotnego przypisuje się obecnie substancji P, będącej agonistą receptora NK_1 – neurokininowego. W marcu 2003 r. w USA po raz pierwszy dopuszczono do stosowania w profilaktyce wymiotów wywołanych chemioterapią onkologiczną u ludzi specyficznego antagonistę receptora NK_1 – neurokininowego o nazwie aprepitant (Emend™). We wrześniu 2006 r. we wszystkich krajach Unii Europejskiej dopuszczono do stosowania u psów antagonistę receptora NK_1 – neurokininowego o nazwie maropitant (Cerenia™). Lek ten może być stosowany u psów w profilaktyce oraz terapii wymiotów wywołanych różnymi czynnikami. Jednak szczególnie polecany jest w profilaktyce wymiotów będących następstwem chemioterapii onkologicznej lub choroby lokomocyjnej.

Toksyczność, działania niepożądane

W światowej literaturze weterynaryjnej nie przedstawiono dotychczas żadnych wyników badań w zakresie oceny toksykologicznej maropitantu. Jedyne ogólnie dostępnym źródłem informacji na temat działań

niepożądanych/toksycznych maropitantu u zwierząt laboratoryjnych (m.in. psów) jest Europejski Publiczny Raport Oceniający (European Public Assessment Report – EPAR; 1) lub, w pewnym zakresie, również jego amerykański odpowiednik – Freedom of Information Summary (FOIS; 2,3), przy czym raport przygotowany przez amerykańską agencję rządową Food and Drug Administration (FDA) generalnie prezentuje inny zakres informacji i jest znacznie dokładniejszy. Rodzaj i zakres informacji zawartych w obydwu dokumentach jest jednak powierzchowny i trudny do oceny merytorycznej. Dokumenty opracowane przez Europejską Agencję Leków (EMA) oraz amerykańską agencję FDA mają bowiem charakter streszczenia dokumentacji rejestracyjnej, która jest objęta klauzulą poufności. W związku z powyższym część artykułu poświęcona toksyczności oraz działaniom niepożądanym maropitantu u zwierząt, zwłaszcza odnosząca się do badań toksyczności ostrej/przewlekłej lub testów w zakresie działania teratogennego, mutagennego lub kancerogennego, będzie jedynie przywołaniem informacji zawartych w cytowanych raportach, bez próby podejmowania ich analizy.

Toksyczność dawek jednorazowych/wielokrotnych

Badania toksyczności dawek jednorazowych maropitantu przeprowadzono na myszach i szczurach. Po doustnym lub dożylnym wprowadzeniu różnych dawek maropitantu obserwowano u zwierząt: zmniejszenie aktywności ruchowej, nieregularne i zwolnione oddechy, ataksję oraz drgawki. U szczurów po doustnym podaniu maropitantu stwierdzano także nadmierne ślinienie, wypływ z nosa oraz „chrapliwy” oddech. Ustalona po podaniu doustnym maropitantu wartość najwyższej dawki niewywołującej działania niepożądanego (no observed adverse effect level – NOAEL) wynosi u szczurów 100 mg/kg m.c. Dla iniekcji dożylnej maropitantu u szczurów wartość NOAEL wynosi natomiast 2,5 mg/kg m.c. (1).

U szczurów, które przez 93 dni otrzymywały doustne dawki maropitantu na poziomie 30 lub 150 mg/kg m.c./dzień, stwierdzono: nadmierne ślinienie, „chrapliwy” oddech, zmniejszone przyrosty masy ciała i zwiększoną masę nadnerczy (samice). Ponadto stwierdzono zwiększenie masy wątroby, czemu towarzyszyły objawy przerostu mięszu oraz zwiększona aktywność enzymów mikrosomalnych (tylko przy dawce 150 mg/kg m.c./dzień). W podobnym doświadczeniu u psów (przeprowadzonym w okresie 93 dni) testowane doustne dawki maropitantu wynosiły 1, 5 i 20 mg/kg m.c./dzień. Badania toksykologiczne obejmowały m.in. ocenę przyrostów masy ciała oraz masy poszczególnych narządów wewnętrznych, standardowe badania hematologiczne oraz biochemiczne (krew, mocz), badania okulistyczne i rutynowe badania kliniczne (m.in. ekg, pomiar ciśnienia krwi). U psów, które otrzymywały maropitant w dawce 1 lub 5 mg/kg m.c./dzień nie stwierdzono

żadnych działań o charakterze niepożądanym. U psów otrzymujących najwyższą dawkę maropitantu (20 mg/kg m.c./dzień) obserwowano pojedyncze wymioty, zmniejszenie masy ciała oraz zmiany zapisu elektrokardiograficznego (zwiększenie odstępu P-R, wydłużenie czasu trwania załamka P i wzrost amplitudy zespołu QRS). Stwierdzono także hipalbuminemię oraz zwiększenie masy nadnerczy. Wyznaczone na podstawie tych badań wartości NOAEL (szczury i psy) wynoszą dla maropitantu 5 mg/kg m.c./dzień (1).

Toksyczność reprodukcyjna, działanie teratogenne, mutagenne, kancerogenne

W badaniach, mających określić wpływ doustnych dawek maropitantu (15, 75 i 150 mg/kg m.c./dzień przez 12 dni) na przebieg ciąży oraz rozwój płodów u szczurów, nie obserwowano istotnych zaburzeń wskazujących na potencjalne działanie embriotoksyczne lub fetotoksyczne. U ciężarnych samic, otrzymujących dawki 75 lub 150 mg/kg m.c./dzień, stwierdzono jedynie zmniejszenie ilości pobieranego pokarmu oraz zmniejszenie masy ciała. Ze względu na niedostateczną liczbę zwierząt użytych w doświadczeniach ostatecznie wnioski, dotyczące działania embriotoksycznego i fetotoksycznego, nie zostały jednak sformułowane (1).

Maropitant poddano licznym testom toksykologicznym w kierunku oceny działania mutagennego. Przeprowadzone badania nie wykazały jednak jakiegokolwiek aktywności genotoksycznej tego leku. Biorąc pod uwagę ten fakt, wyniki badań dotyczących działania rakotwórczego maropitantu w ogóle nie zostały przedstawione (1).

Miejscowe działania drażniące

Wprowadzenie cytrynianu maropitantu na powierzchnię gałki ocznej u królika doprowadziło do powstania obszarów opalizującego zmętnienia rogówki, zapalenia tęczówki, zapalenia spojówki oraz ostatecznie ogniska martwicy rozplywnej rogówki. Testy dermatologiczne przeprowadzone u szczurów i królików nie wykazały jednak działania drażniącego maropitantu w obrębie skóry (1).

Badania tolerancji u psów – iniekcje podskórne

Doświadczenia przeprowadzono na 56 zdrowych szczeniach rasy beagle (28 samców i 28 samic w wieku 16 tygodni w momencie rozpoczęcia doświadczenia). Roztwór cytrynianu maropitantu wstrzykiwano podskórnie w dawce 0 (*placebo*), 1, 3 i 5 mg/kg m.c./dzień przez 15 dni. Rutynowe obserwacje kliniczne oraz badania

laboratoryjne prowadzono u psów w ciągu 15 dni (32 psy) lub przez 16 dni oraz 22, 29 i 36 dnia (24 psy; brak grupy 1 mg/kg m.c.) od chwili rozpoczęcia dawkowania maropitantu. W trakcie doświadczenia oceniano ogólny stan zdrowia, masę ciała, ilość pobieranego pokarmu, prowadzono kliniczną ocenę miejsca iniekcji podskórnej, wykonywano badania hematologiczne oraz biochemiczne (krew, moczu). Na końcu doświadczenia zwierzęta poddano eutanazji, przeprowadzono autopsję, oceniono masę narządów wewnętrznych i wykonano badania histopatologiczne, m.in. tkanki podskórnej z miejsca iniekcji. Przeprowadzone doświadczenia wykazały dobrą tolerancję podskórnych dawek maropitantu u psów. Tylko u nielicznych zwierząt stwierdzono złą tolerancję, manifestującą się niewielkim obrzękiem i bolesnością w miejscu iniekcji. U pojedynczych zwierząt stwierdzano także skręcenie głowy oraz wokalizację. Podczas autopsji u 11 psów stwierdzono makroskopowe zmiany patologiczne w miejscu iniekcji. W badaniach histopatologicznych (tylko psy z dawką 5 mg/kg m.c.) wykazano ziarniniakowe/włóknikowe zapalenie tkanki podskórnej, wybroczyny oraz (u jednego psa) ognisko aseptycznej martwicy (2).

Podobne badania tolerancji (dawki maropitantu: 0 - *placebo*, 1, 3 i 5 mg/kg m.c./dzień przez 15 dni) przeprowadzono także na 32 zdrowych szczeniach rasy beagle, w wieku 8 tygodni w momencie rozpoczęcia doświadczenia. Wraz ze wzrostem dawki maropitantu obserwowano zwiększenie częstotliwości występowania oraz nasilenie objawów hipoplazji szpiku kostnego u badanych zwierząt. Spośród 8 szceniąt, które przez 15 dni otrzymywały podskórne iniekcje cytrynianu maropitantu w dawce 5 mg/kg m.c., objawy hipoplazji szpiku kostnego (umiarkowane, silne lub ciężkie) stwierdzono aż u 3 zwierząt. Na podstawie wyników tego doświadczenia sformułowano wnioski, że maropitant nie jest bezpieczny dla szceniąt w wieku 8–11 tygodni (2).

Badania tolerancji u psów – tabletki doustne

Badania tolerancji tabletek zawierających cytrynian maropitantu przeprowadzono na zdrowych psach rasy beagle, w szeregu eksperymentów uwzględniających przede wszystkim wielkość dawki doustnej i wiek zwierząt. W jednym z doświadczeń, które przeprowadzono na 24 szczeniach w wieku 11–25 tygodni, maropitant podawano zwierzętom przez 7 dni w dawce 0 (*placebo*), 20, 30, 40 i 50 mg/kg m.c./dzień, przy czym pierwszy posiłek psy otrzymywały dopiero po 2 godzinach od podania leku. Oceniano przede wszystkim ogólny stan

Maropitant – a novel antiemetic drug for dogs from the group of neurokinin type-1 antagonists. Part II. Toxicity, adverse effects and clinical application

Lewicki J., Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Maropitant (CJ-11,972, Cerenia™) is the first selective nonpeptide NK₁-neurokinin receptor antagonist developed to treat and prevent vomiting in dogs. Toxicological studies in dogs with repeated oral doses of maropitant (1, 5 and 20 mg/kg b.w.) administered by oral gavage over 93-days showed high margin of safety for this compound. No adverse effects were noted in dogs dosed with 1 or 5 mg of maropitant/kg b.w./day. In dogs dosed with 20 mg/kg b.w., effects included emesis, 8–15% body weight losses, ECG changes (slight increases in P-R interval, P wave duration and QRS amplitude were noted over the course of treatment), lower serum albumin levels and higher adrenals weight. In studies investigating the tolerance in target species, maropitant injectable solution was generally well tolerated when administered subcutaneously to healthy 16-weeks old dogs for 15 days at 1, 3 and 5 mg/kg b.w. Clinical evaluation of the injection sites revealed mild pain on palpation and edema in a few cases only. Similar effects (pain, vocalization, edema) were also noted in US clinical studies for the prevention and treatment of vomiting associated with administration of cisplatin for cancer chemotherapy, and European clinical studies for the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of aetiologies. Moreover, no serious adverse effects were observed after the oral administration of maropitant tablets in dogs for the prevention of emesis associated with motion sickness, however, there were a few cases of mild emesis after the administration of the tablets, which tended to occur before the car journey began. Results of clinical studies in dogs show that maropitant is highly effective in the prevention and treatment of ongoing emesis. When maropitant was injected subcutaneously (1 mg/kg b.w.) one hour prior to cisplatin treatment, 94.9% did not vomit compared with only 4.9% of placebo-treated dogs, and significantly fewer emetic events were observed in those dogs that did vomit. When maropitant (8 mg/kg b.w., orally) was evaluated in a field studies for the prevention of emesis in dogs with a history of motion sickness, there was a 79% reduction in the proportion of the treated dogs that vomited. In dogs with ongoing emesis caused by a wide range of clinical aetiologies, 97% of animals treated with maropitant (1 mg/kg b.w./day up to five days, subcutaneously) and only 71% of animals treated with metoclopramide did not vomit after the treatment.

Keywords: maropitant, CJ-11,972, neurokinin NK₁ receptor blocker, tachykinin NK₁ receptor antagonist, substance P, antiemetic drugs

Tabela 1. Częstość występowania działań niepożądanych u psów w początkowym okresie chemioterapii onkologicznej z użyciem cis-platyny¹ – wpływ maropitantu (3)

Działania niepożądane ²	Liczba psów wykazujących działania niepożądane	
	grupa kontrolna – placebo (0,9% NaCl) (całkowita liczba psów - n = 41)	grupy badane – maropitant ³ (całkowita liczba psów - n = 81)
Biegunka	1 (2,4%)	6 (7,4%)
Anoreksja	1 (2,4%)	3 (3,7%)
Zła tolerancja miejscowa iniekcji (ból, wokalizacja)	0 (0%)	2 (2,5%)
Zła tolerancja miejscowa iniekcji (obrząk)	0 (0%)	1 (1,2%)
Ogólne osłabienie	0 (0%)	2 (2,5%)

¹ psy w grupie kontrolnej – „placebo” oraz psy w grupach badanych – „maropitant” otrzymały dożylną infuzję (20 min) cis-platyny w dawce 70 mg/m² pow. ciała w 0,9% NaCl. Infuzja cis-platyny była poprzedzona 4-godzinną infuzją 0,9% NaCl (18,3 ml/kg/h). Po zakończeniu infuzji cis-platyny przez kolejne 2 godziny wykonywano infuzję 0,9% NaCl (18,3 ml/kg/h)

² obserwacje prowadzono przez 24 godziny od iniekcji cis-platyny

³ dawka: 1 mg/kg m.c. – podskórnie

zdrowia i masę ciała. Wykonywano m.in. rutynowe badania hematologiczne, biochemiczne oraz elektrokardiograficzne. U badanych szczeniąt we wszystkich grupach doświadczalnych, a zwłaszcza w grupach otrzymujących maropitant, obserwowano pojedyncze epizody wymiotowania. Wymioty zwykle miały miejsce bezpośrednio po podaniu leku, szczególnie po zastosowaniu wysokich dawek maropitantu (40–50 mg/kg m.c.), i najczęściej były obserwowane podczas pierwszego lub drugiego dnia podawania preparatu. U pojedynczych zwierząt obserwowano także przypadki nadmiernego ślinienia, luźne stolce, tracenie masy ciała, objawy depresji, neutropenię, hipokaliemię i hipernatremię. U jednego psa stwierdzono także hiperkaliemię z hipokalcemią. U innego natomiast wykazano hipokaliemię, hipochloremię, wzrost aktywności fosfatazy alkalicznej, zmniejszenie stężenia kreatyniny oraz fosforu we krwi. W badaniach elektrokardiograficznych u szczeniąt wykazano zależne od dawki maropitantu zwolnienie rytmu serca oraz wydłużenie odstępu QT, przy czym zmiany te mieściły się w granicach normy fizjologicznej. Ponadto w zapisie ekg nie stwierdzono istotnych klinicznie zaburzeń w pracy serca (3).

W innym doświadczeniu, które przeprowadzono na 56 szczeniątach w wieku powyżej 16 tygodni w chwili rozpoczęcia eksperymentu, maropitant (w postaci tabletek) podawano zwierzętom godzinę po posiłku w dawce 0 (placebo), 2, 6 i 10 mg/kg m.c./dzień przez 15 dni. U zwierząt wykonano szereg rutynowych badań klinicznych oraz laboratoryjnych. Po dokonaniu obserwacji psy poddano eutanazji; następnie przeprowadzono badania anatomopatologiczne i histopatologiczne. U szczeniąt, które otrzymały doustnie maropitant stwierdzono jedynie zmniejszenie ilości pobieranego pokarmu

(11–13%) oraz niewielki spadek masy ciała (około 2%). W podobnym doświadczeniu (dawki maropitantu: 0 – placebo, 2, 6 i 10 mg/kg m.c./dzień przez 15 dni) przeprowadzonym u szczeniąt (n = 32) w wieku 8 tygodni w momencie rozpoczęcia doświadczenia, w grupie 8 psów otrzymujących najwyższą dawkę maropitantu (10 mg/kg m.c./dzień przez 15 dni) aż u 3 psów stwierdzono objawy silnej hipoplazji szpiku kostnego. Na podstawie wyników tego doświadczenia sformułowano wniosek, że maropitant nie jest bezpieczny dla szczeniąt w wieku 8–11 tygodni (3).

W doświadczeniu, które przeprowadzono na 40 szczeniątach rasy beagle w wieku 17–18 tygodni, maropitant (w postaci tabletek) podawano zwierzętom w dawce 0 (placebo), 8 i 24 mg/kg m.c./dzień przez 6 dni. W grupie psów otrzymujących najwyższą dawkę maropitantu (24 mg/kg m.c./dzień przez 6 dni) zaobserwowano przede wszystkim zmniejszenie ilości pobieranego pokarmu, przejściowy spadek masy ciała, zmniejszenie masy jąder i wątroby, wzrost hematokrytu oraz zmniejszenie stężenia fosforu we krwi. Ponadto w obydwu grupach zwierząt (dawki maropitantu: 8 i 24 mg/kg m.c./dzień przez 6 dni) zaobserwowano zmniejszenie masy ciała, pojedyncze przypadki braku apetytu, osłabienia, depresji, wymiotów oraz luźnych stolców lub biegunki. W podobnym doświadczeniu (doustne dawki maropitantu: 0 – placebo, 8 i 24 mg/kg m.c./dzień przez 6 dni), przeprowadzonym na 24 zdrowych szczeniątach w wieku 8 tygodni w momencie rozpoczęcia doświadczenia, u większości zwierząt otrzymujących najwyższą dawkę maropitantu (24 mg/kg m.c./dzień przez 6 dni) zaobserwowano jednak silną hipoplazję szpiku kostnego oraz zanik tkanki limfoidalnej w obrębie grasicy, śledziony oraz węzłów chłonnych. Na podstawie wyników tego

doświadczenia sformułowano wniosek, że maropitant nie jest bezpieczny dla szczeniąt w wieku 8–11 tygodni (3).

Działania niepożądane w badaniach klinicznych u psów

Wstępną ocenę kliniczną działań niepożądanych maropitantu podczas chemioterapii onkologicznej (122 psy poddano chemioterapii z użyciem cis-platyny) przeprowadzono w 11 ośrodkach naukowych USA, m.in. w School of Veterinary Medicine – University of Wisconsin-Madison (4). W badaniach klinicznych cytrynian maropitantu (dawka podskórna: 1 mg/kg m.c.) był stosowany profilaktycznie (minimum godzinę przed infuzją cis-platyny; n = 39) lub terapeutycznie, tj. natychmiast po wystąpieniu pierwszej reakcji wymiotnej (n = 42). Osobną grupę pacjentów (n = 41) stanowiły psy kontrolne, które oprócz cis-platyny otrzymywały placebo, tj. 0,9% NaCl. W cytowanym artykule autorzy publikacji wskazują, że w początkowym okresie chemioterapii (w pierwszych 24 godzinach) jakiegokolwiek działania niepożądane stwierdzono jedynie u 2 psów z grupy kontrolnej oraz u 8 spośród 81 psów, które otrzymały maropitant, przy czym w większości przypadków działania te były związane z działaniem cis-platyny, a nie maropitantu (4). Według autorów tej publikacji tylko objawy złej tolerancji miejscowej iniekcji podskórnej (bolesność, wokalizacja, obrząk w miejscu iniekcji), stwierdzone u 2 psów, były następstwem bezpośredniego działania maropitantu (tab. 1).

Analogiczne obserwacje, dotyczące działań niepożądanych maropitantu u psów, uzyskano także podczas badań klinicznych przeprowadzonych w europejskich ośrodkach weterynaryjnych (5). Spośród 109 psów, które wymiotowały z różnych przyczyn: zapalenia przełyku/żołądka/jelit, zapalenia układu moczowopłciowego, zapalenia wątroby/trzustki, zatrucia pokarmowego, mocznicy, cukrzycy, choroby nowotworowej oraz postępowania anestetycznego, jakiegokolwiek działania niepożądane podczas prowadzonego leczenia stwierdzono jedynie u 4 zwierząt. Polegały one na złej tolerancji iniekcji podskórnej maropitantu (dawka: 1 mg/kg m.c./dzień przez 1–5 dni), co manifestowało się przejściową bolesnością podczas wykonywania zabiegu (5). Niemal całkowity brak działań niepożądanych maropitantu wykazano także podczas badań klinicznych z zastosowaniem modelu choroby lokomocyjnej, w których doustne tabletki zawierające cytrynian maropitantu (dawka: 8 mg/kg m.c./dzień przez 2 dni) podano u 106 psów na godzinę przed podróżą samochodem. Jedynymi działaniami niepożądanymi maropitantu, które zaobserwowano u 5 psów

bezpośrednio przed podróżą, były bowiem nudności oraz wymioty (6).

Zastosowanie kliniczne

W odróżnieniu od informacji na temat toksyczności/działań niepożądanych, wyniki dotychczasowych badań klinicznych w zakresie efektywności przeciwwymiotnej maropitantu u psów zostały przedstawione w formie trzech artykułów naukowych, które opublikowano w 2007 r. na łamach najważniejszych czasopism weterynaryjnych. W badaniach klinicznych oceniano skuteczność maropitantu w profilaktyce wymiotów będących następstwem choroby lokomocyjnej (6). W innych doświadczeniach oceniano efektywność przeciwwymiotną maropitantu u psów podanych chemioterapii onkologicznej (4). W trzeciej publikacji przedstawiono natomiast wyniki badań w zakresie skuteczności maropitantu w przebiegu wymiotów o różnej etiologii (5).

Badania dotyczące skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu u psów ($n = 228$), które były podatne na występowanie reakcji wymiotnej podczas godzinnej podróży samochodem, przeprowadzono w dwóch etapach (6). W pierwszym (wstępne badania przeprowadzono w 3 klinikach w USA; $n = 17$), tabletki zawierające cytrynian maropitantu podawano psom doustnie, na godzinę przed podróżą – w jednorazowej dawce wynoszącej 8 mg/kg m.c. W drugim (badania przeprowadzono w 30 klinikach w Europie; $n = 211$), 106 psów otrzymało natomiast dwie doustne dawki maropitantu, wynoszące 8 mg/kg m.c./dzień w odstępie 24 godzin. W obydwóch etapach doświadczenia stwierdzono u psów silne zahamowanie reakcji wymiotnej, będącej następstwem choroby lokomocyjnej. W pierwszym etapie badań reakcja wymiotna nie wystąpiła u 14 psów, które stanowiły 82% zwierząt użytych w doświadczeniu. W drugim etapie wymiotów nie stwierdzono u 91 psów, czyli 86% zwierząt, którym podano maropitant. W pierwszym etapie badań klinicznych stopień redukcji dla liczby psów, które wymiotowały wynosił zatem 70%, w drugim zaś 78% (tab. 2).

Badania kliniczne w zakresie efektywności przeciwwymiotnej maropitantu podczas chemioterapii onkologicznej (zwierzęta obserwowano przez 5 godzin po iniekcji cis-platyny) przeprowadzono na 122 psach w 11 ośrodkach naukowych USA (4). W badaniach klinicznych maropitant stosowano profilaktycznie (minimum na godzinę przed infuzją cis-platyny; $n = 39$) lub terapeutycznie, tj. natychmiast po wystąpieniu pierwszej reakcji wymiotnej ($n = 42$; w analizie wyników uwzględniono jednak $n = 38$, ponieważ u 4 psów stwierdzono np. brak

Tabela 2. Wyniki badania skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu u psów podatnych na wymioty będące następstwem choroby lokomocyjnej (6)

Badanie, liczba zwierząt – n	Liczba psów, które nie wymiotowały		Liczba psów, które wymiotowały		Stopień redukcji dla liczby psów, które wymiotowały
	placebo	maropitant	placebo	maropitant	
1. etap ¹ , n = 17*	7* (41%)	14* (82%)	10* (59%)	3* (18%)	70% [(10-3)/10] · 100%
2. etap ² , n = 211	36 (34%)	91 (86%)	69 (66%)	15 (14%)	78% [(69-15)/69] · 100%

¹ maropitant (w postaci tabletek doustnych) podano w jednorazowej dawce 8 mg/kg m.c. na godzinę przed 1-godzinną podróżą samochodem; w grupie „placebo” podawano takie same tabletki, ale bez maropitantu
² maropitant (w postaci tabletek doustnych) podano dwukrotnie w dawce 8 mg/kg m.c./dzień w odstępie 24 godzin – na godzinę przed 1-godzinną podróżą samochodem (ocenę skuteczności przeciwwymiotnej przeprowadzono na podstawie obserwacji dokonanych w ciągu 24 godzin od podania pierwszej dawki maropitantu); w grupie „placebo” podawano takie same tabletki, ale bez maropitantu
* w doświadczeniach (w grupie „placebo” lub „maropitant”) użyto tych samych 17 psów, przy czym odstęp czasu między kolejną dawką placebo/maropitantu u danego psa wynosił 10–14 dni

reakcji wymiotnej po cis-platynie albo wymioty były nietypowe, albo wstrzyknięto niewłaściwą dawkę maropitantu). Osobną grupę pacjentów stanowiły psy kontrolne ($n = 41$), które oprócz cis-platyny otrzymywały placebo, tj. 0,9% NaCl (wymioty wystąpiły u 39 psów). U wszystkich psów w grupie „profilaktycznej” lub „terapeutycznej” roztwór maropitantu wstrzykiwano podskórnie w jednorazowej dawce wynoszącej 1 mg/kg m.c. Średnia liczba epizodów wymiotowania (średnia z modelu regresji – LS-mean) u psów w grupie kontrolnej wynosiła 4,83 (dla $n = 39$) lub 5,58 (dla $n = 41$), przy czym 69% psów (27/39) wymiotowało aż 4–11 razy w ciągu 5 godzin. U psów w grupie „terapeutycznej” ($n = 38$) średnia liczba epizodów wymiotowania była już znacznie niższa i wynosiła 2,42 (u 71% psów, tj. 27/38, stwierdzono jedynie 0–3 epizody wymiotowania w ciągu 5 godzin). Najlepszą skuteczność przeciwwymiotną uzyskano jednak u psów w grupie „profilaktycznej” ($n = 39$), u których taka sama dawka maropitantu doprowadziła do zmniejszenia średniej liczby epizodów wymiotowania do wartości wynoszącej zaledwie 0,08 (pojedynczą reakcję wymiotną stwierdzono u 1 psa; u drugiego psa stwierdzono 2 epizody wymiotowania). U 37 psów z grupy „profilaktycznej”, stanowiących 94,9% zwierząt w tej grupie, w ogóle nie zaobserwowano reakcji wymiotnej (4).

Wysoką skuteczność przeciwwymiotną iniekcji maropitantu zaobserwowano także w europejskich badaniach klinicznych z udziałem 109 psów, które wymiotowały z powodu różnych chorób (5). W doświadczeniach tych przyczyną wymiotów były: zapalenia przełyku/żołądka/jelit, zapalenia układu moczowo-płciowego, zapalenie wątroby/trzustki, zatrucia pokarmowe, mocznica, cukrzyca, nowotwory lub postępowanie anestetyczne (psy wymiotowały co najmniej dwukrotnie w ciągu 8 godzin przed podskórną iniekcją cytrynianu

maropitantu w dawce 1 mg/kg m.c./dzień przez 1–5 dni). W pierwszym etapie badań klinicznych obserwacje dotyczyły głównie liczby epizodów wymiotowania podczas pierwszych 24 godzin od iniekcji maropitantu. W drugim etapie celem obserwacji było natomiast ustalenie intensywności reakcji wymiotnej (kategoryzacja: brak wymiotów, umiarkowane wymioty, ciężkie wymioty) w okresie 1–5 dni stosowania maropitantu (tab. 3). W pierwszym etapie badań ($n = 32$), po podskórnej iniekcji pojedynczej dawki maropitantu, nastąpiło niemal całkowite zahamowanie odruchu wymiotnego u badanych zwierząt. Wymioty w ogóle nie wystąpiły u 31 psów (97%). U jednego psa stwierdzono natomiast zaledwie 2 epizody wymiotowania w ciągu 24 godzin. W drugim etapie ($n = 77$), w okresie 24 godzin po pierwszej iniekcji maropitantu, reakcja wymiotna nie wystąpiła u 67 psów (87%). Umiarkowane wymioty stwierdzono u 8 psów, natomiast wymioty określane jako ciężkie wystąpiły jedynie u 2 psów. W kolejnych dniach stosowania podskórnych iniekcji maropitantu odsetek zwierząt, które w ogóle nie wykazywały reakcji wymiotnej był również bardzo wysoki i wynosił: 85 (2 dnia), 83 (3 dnia) oraz 100 (4 i 5 dnia). Ponadto przeprowadzone równocześnie badania efektywności przeciwwymiotnej metoklopramid wykazały, że odsetek psów, które w ogóle nie wymiotowały po jego zastosowaniu, był znacznie niższy w porównaniu z wynikami uzyskanymi po zastosowaniu maropitantu i wynosił: 50 (1 dnia), 71 (2 dnia), 67 (3 dnia), 50 (4 dnia) oraz 0% (5 dnia; tab. 3).

Podsumowanie

Maropitant (CereniaTM) jest nowym, wysoko selektywnym antagonistą receptora NK₁-neurokininowego o silnych właściwościach przeciwwymiotnych, przeznaczonym do stosowania klinicznego wyłącznie u psów. Dotychczasowe

Tabela 3. Wyniki badania skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu i metoklopramidu u psów, które wymiotowały z powodu różnych chorób¹ (5)

Badanie, stosowane leki	Liczba psów leczonych - n	Liczba psów, które nie wymiotowały	Liczba psów, które wymiotowały	Liczba epizodów wymiotowania		
1. etap ² , maropitant ³	32 (100%)	31 (97%)	1 (3%)	2		
1. etap ² , metoklopramid ⁴	34 (100%)	24 (71%)	10 (29%)	45		
liczba psów w kolejnych dniach doświadczenia - n						
Badanie, stosowane leki	nasilenie reakcji wymiotnej	liczba psów w kolejnych dniach doświadczenia - n				
		dzień 1.	dzień 2.	dzień 3.	dzień 4.	dzień 5.
2. etap ⁵ , maropitant ³	brak wymiotów	67 (87%)	17 (85%)	5 (83%)	2 (100%)	2 (100%)
	umiarkowane wymioty	8	-	1	-	-
	ciężkie wymioty	2	3	-	-	-
	$\Sigma = 77$ (100%)	$\Sigma = 20$ (100%)	$\Sigma = 6$ (100%)	$\Sigma = 2$ (100%)	$\Sigma = 2$ (100%)	
2. etap ⁵ , metoklopramid ⁶	brak wymiotów	20 (50%)	12 (71%)	4 (67%)	1 (50%)	- (0%)
	umiarkowane wymioty	12	4	1	1	1
	ciężkie wymioty	8	1	1	-	-
	$\Sigma = 40$ (100%)	$\Sigma = 17$ (100%)	$\Sigma = 6$ (100%)	$\Sigma = 2$ (100%)	$\Sigma = 1$ (100%)	

¹ psy wymiotowały co najmniej dwukrotnie w ciągu 8 godzin przed podskórną iniekcją cytrynianu maropitantu lub metoklopramidu; przyczyną wymiotów były m.in.: zapalenia przełyku/żołądka/jelit, zapalenia układu moczowo-płciowego, zapalenia wątroby/trzustki, zatrucia pokarmowe, mocznica, cukrzyca, nowotwory lub postępowanie anestetyczne

² obserwacje prowadzono przez 24 godziny od wprowadzenia pierwszej dawki leku przeciwwymiotnego

³ dawka: 1 mg/kg m.c./dzień przez 1-5 dni, podskórnie

⁴ dawka podzielona (co 8 godzin): 1 mg/kg m.c./dzień przez 1-3 dni, podskórnie/doustnie

⁵ obserwacje prowadzono przez 24-120 godzin od wprowadzenia pierwszej dawki leku przeciwwymiotnego

⁶ dawka podzielona (co 8-12 godzin): 0,5-1 mg/kg m.c./dzień przez 1-5 dni, podskórnie/doustnie

badania neurofarmakologiczne wskazują, że działanie przeciwwymiotne maropitantu jest następstwem blokowania receptorów NK₁-neurokininowych, położonych w obrębie ośrodkowego, zwłaszcza w jądrze pasma samotnego (7, 8). Dzięki mechanizmowi działania na poziomie ośrodkowego, maropitant bardzo skutecznie hamuje wymioty, niezależnie od czynnika wywołującego reakcję wymiotną (m.in. wymioty wywołane cis-platyną, emetyną, apomorfiną) lub rodzaju aktywacji – obwodowa/ośrodkowa (szczegółowe wyniki badań u psów nie zostały dotychczas opublikowane, a jedyną informacją w tym zakresie pozostaje krótkie doniesienie z konferencji naukowej; 9). Ponadto maropitant, podobnie jak inni antagoniści receptora NK₁-neurokininowego, blokuje również napięciowo zależne kanały wapniowe typu L, chociaż jest to słabe działanie i obecnie nie przypisuje się mu istotnego znaczenia klinicznego (obserwowane u psów zmiany w zapisie ekg stwierdzano jedynie po wielokrotnym stosowaniu bardzo wysokich dawek maropitantu, tj. przekraczających dawki terapeutyczne co najmniej kilkadziesiąt razy). Całkowicie nieznanym aspektem potencjalnego działania farmakologicznego maropitantu u psów pozostają natomiast inne niż przeciwwymiotne działania o charakterze neurodepresyjnym (objawy osłabienia

i depresji stwierdzano u niektórych psów podczas badania tolerancji doustnych dawek maropitantu). Od dawna wiadomo bowiem, że specyficzni antagoniści receptora NK₁-neurokininowego, oprócz silnych właściwości przeciwwymiotnych, mają także silne właściwości anksjolityczne i/lub antydepresyjne, będące następstwem modulacji ośrodkowej transmisji adrenergicznej i serotonergicznnej (10, 11). Działania takie, m.in. w odniesieniu do CP-99,994, CP-122,721 oraz L-742,694, stwierdzano dotychczas wyłącznie w doświadczeniach przeprowadzanych na myszach, szczurach, świnkach morskich lub gerbilach (12, 13). Dokładne ustalenie przyczyny, z powodu której nie stwierdza się u psów występowania innych niż przeciwwymiotne efektów neurodepresyjnych maropitantu (lub jakichkolwiek innych, istotnych klinicznie efektów farmakologicznych związanych z działaniem obwodowym tego leku), jest obecnie jednym z ważniejszych zadań w zakresie farmakologii klinicznej leków przeciwwymiotnych z grupy antagonistów receptora NK₁-neurokininowego. Wiedza w tym zakresie (m.in. ocena potencjalnych interakcji farmakodynamicznych) determinuje bowiem praktyczne możliwości równoczesnego stosowania maropitantu z wieloma innymi lekami przeciwwymiotnymi, np. antagonistami receptora 5-HT₃-serotonergicznego, zwłaszcza

w profilaktyce wymiotów indukowanych chemioterapią/radioterapią onkologiczną (zasady stosowania leków przeciwwymiotnych u psów i kotów przedstawiono w tabeli 4). Odrębnym zagadnieniem, wymagającym dalszych badań, pozostają także ewentualne interakcje farmakodynamiczne oraz farmakokinetyczne maropitantu z lekami anestetycznymi oraz przeciwbólowymi, szczególnie w kontekście zapobiegania wymiotom w okresie pooperacyjnym.

U psów maropitant jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, jednakże ilości zaabsorbowanej do krwiobiegu substancji czynnej są niewielkie (F = 23,7-37%), a wartości stężeń maksymalnych stosunkowo niskie (14). Powodem niewielkiej biodostępności maropitantu z przewodu pokarmowego nie jest jednak wyłącznie jego słaba rozpuszczalność w wodzie. Badania farmakokinetyczne przeprowadzone u psów z kateterami założonymi do żyły wrotnej wykazały, że ilość wchłoniętego do krążenia wrotnego maropitantu wynosiła 50-55%, a współczynnik ekstrakcji wątrobowej wynosił 0,5. W równym stopniu przyczyną małej dostępności biologicznej tego leku u psów okazał się więc efekt pierwszego przejścia, będący następstwem intensywnego metabolizmu wątrobowego maropitantu. Jednym z głównych czynników decydujących

Tabela 4. Klasyfikacja i zasady stosowania leków przeciwwymiotnych u psów i kotów

Grupa farmakologiczna	Leki przeciwwymiotne	Anatomiczne miejsce działania leku	Dawki i drogi wprowadzenia	Dodatkowe efekty farmakologiczne lub główne działania niepożądane ¹
Antagoniści receptora NK ₁ -neurokininowego	maropitant ²	ośrodek wymiotny	1 mg/kg m.c., s.c., co 24 godziny 8 mg/kg m.c., p.o., co 24 godziny	anoreksja, nudności, wymioty, biegunka, bolesność i obrzęk w miejscu iniekcji (patrz tabela 1)
Antagoniści receptora 5-HT ₃ -serotonergicznego	ondansetron ²	strefa chemoreceptorowa, aferentne zakończenia nerwu błędnego	1 mg/kg m.c., i.v., co 24 godziny	sedacja
	dolasetron ²	strefa chemoreceptorowa, aferentne zakończenia nerwu błędnego	0,6–1 mg/kg m.c., i.v., co 24 godziny	nie są znane
Antagoniści receptora D ₂ -dopaminergicznego	metoklopramid ^{3,4}	strefa chemoreceptorowa, mięśniówka gładka przewodu pokarmowego	0,1–0,5 mg/kg m.c., p.o., s.c., i.m., i.v., co 6 godzin	sedacja, objawy pozapiramidowe
	haloperidol	strefa chemoreceptorowa	0,02 mg/kg m.c., p.o., i.m., co 12 godzin	sedacja
	domperidon ^{4,5}	strefa chemoreceptorowa, mięśniówka gładka przewodu pokarmowego	0,1–0,3 mg/kg m.c., p.o., co 12–24 godziny	biegunka
Antagoniści receptora α ₂ -adrenergicznego	prochlorpromazyne ⁶	strefa chemoreceptorowa, ośrodek wymiotny	0,2–0,5 mg/kg m.c., p.o., s.c., i.m., co 6–8 godzin	hipotensja, sedacja
	chlorpromazyne ⁶	strefa chemoreceptorowa, ośrodek wymiotny	0,2–0,5 mg/kg m.c., p.o., s.c., i.m., co 6–8 godzin	hipotensja, sedacja
Antagoniści receptora H ₁ -histaminergicznego	difenhydramina ⁷	strefa chemoreceptorowa	2–4 mg/kg m.c., p.o., i.m., co 8–12 godzin	sedacja
	dimenhydrinat ⁷	strefa chemoreceptorowa	4–8 mg/kg m.c., p.o., i.m., co 8–12 godzin	sedacja
Agoniści/antagoniści receptora μ/δ-opioidowego	butorfanol ^{2,8}	strefa chemoreceptorowa ? ośrodek wymiotny ? kora mózgu ?	0,4 mg/kg m.c., s.c., i.m., i.v., co 6–8 godzin	sedacja, ataksja
Antagoniści receptora M ₁ -cholinergicznego	skopolamina ⁹	aparatus przedśionkowy, strefa chemoreceptorowa oraz inne miejsca w ośrodkowym układzie nerwowym	0,03 mg/kg m.c., s.c., i.m., co 6 godzin	sedacja, tachykardia, atonia przewodu pokarmowego
Agoniści receptora 5-HT ₄ -serotonergicznego	cisaprid ⁴	mięśniówka gładka przewodu pokarmowego	0,5–1 mg/kg m.c., p.o., co 8–12 godzin	biegunka
Agoniści receptora MTL-motylinowego	erytromycyna ⁴	mięśniówka gładka przewodu pokarmowego	0,5–1 mg/kg m.c., p.o., i.m., i.v., co 8 godzin	biegunka
Glikokortykosteroidy	deksametazon ¹⁰	ośrodek wymiotny ?	2–4 mg/kg m.c. (psy), 4–8 mg/kg m.c. (koty), i.m., i.v., co 24 godziny	immunosupresja

¹ uwzględniono jedynie najważniejsze efekty farmakologiczne/działania niepożądane, które mogą być obserwowane podczas krótkotrwałego (1–2 dni) stosowania leków przeciwwymiotnych

² brak informacji o dawce dla kotów

³ jest także antagonistą receptora 5-HT₂ / 5-HT₃-serotonergicznego oraz agonistą receptora 5-HT₄-serotonergicznego

⁴ charakteryzuje się obwodowym działaniem gastroprokinetycznym, dlatego szczególnie jest wskazany przy wymiotach będących następstwem atonii przewodu pokarmowego

⁵ jest także antagonistą receptora α₂/β₂-adrenergicznego

⁶ jest także antagonistą receptora D₂-dopaminergicznego, H₁-histaminergicznego oraz M₁-cholinergicznego

⁷ jest także antagonistą receptora M₁-cholinergicznego

⁸ jest agonistą receptora μ/κ-opioidowego oraz antagonistą receptora δ-opioidowego

⁹ nie stosować u kotów

¹⁰ efekt przeciwwymiotny deksametazonu jest prawdopodobnie następstwem stymulacji metabotropowych (związanych z białkiem G), błonowych receptorów GK-glikokortykosteroidowych, co prowadzi do uwalniania endogennych kanabinoïdów – substancji o działaniu neurodepresyjnym i przeciwwymiotnym

o skuteczności leków przeciwwymiotnych jest ich zdolność do osiągnięcia efektywnych stężeń w ośrodkach czynnościowych, odpowiedzialnych za regulację odruchu wymiotnego. Maropitant łatwo pokonuje barierę krew-mózg, osiągając w tkance mózgowej gerbili mongolskich stężenia kilkakrotnie wyższe niż w osoczu krwi (7). Niestety, nie są znane jakiegokolwiek informacje na temat dystrybucji maropitantu do tkanek/narządów w innych gatunków zwierząt, zwłaszcza u psów. Po dożylniej iniekcji maropitantu u psów w dawce 1, 2 lub 8 mg/kg m.c. nie wykazano istotnych różnic w odniesieniu do objętości dystrybucji ($V_{d_{ss}}$) wynoszącej 4,38–5,71 l/kg. Stwierdzono natomiast, że zwiększanie dawki maropitantu powodowało istotny wzrost wartości biologicznego okresu półtrwania ($t_{1/2}$) – z 4,36 (1 mg/kg m.c.) do 6,3 h (8 mg/kg m.c.). Równocześnie stwierdzono także niemal dwukrotne zmniejszenie wartości klirensu całkowitego (Cl_B) – z 16,2 ml/min/kg (1 mg/kg m.c.) do 8,9 ml/min/kg (8 mg/kg m.c.). Nieliniową zależność tempa eliminacji maropitantu z osocza krwi, wskazującą na kumulowanie się leku wraz ze wzrostem jego dawki, stwierdzono także u psów po doustnym lub podskórnym zastosowaniu dawek wielokrotnych (1 mg/kg m.c./dzień przez 5 dni lub 8 mg/kg m.c./dzień przez 2 dni). Ponadto wyniki analizy moczu psów wykazały, że tylko niewielkie ilości maropitantu (<1% dawki) są wydalane w postaci niezmięnionej oraz jako główny metabolit - CJ-18,518 (w sumie zidentyfikowano 21 metabolitów), potwierdzając tym samym, że eliminacja tego leku z osocza odbywa się przede wszystkim drogą metabolizmu wątrobowego (14).

Oprócz stosunkowo niewielkiej, doustnej biodostępności maropitantu oraz wysokiego (>99%) współczynnika wiązania z białkami osocza, na szczególną uwagę w ocenie właściwości farmakokinetycznych maropitantu u psów zasługuje fakt, że tempo jego eliminacji z osocza jest związane z dawką leku oraz stopniowo wyczerpującą się pojemnością metaboliczną cytochromu CYP2D15 (proces zerowego rzędu¹). Przebiegająca w ten sposób eliminacja maropitantu może mieć bowiem poważne konsekwencje kliniczne (toksykologiczne) w nietypowych sytuacjach, zwłaszcza u pacjentów z nierozpoznaną niewydolnością wątroby (aktualnie brak jakichkolwiek danych o farmakokinetyce maropitantu

u psów z niewydolnością wątroby) lub podczas równoczesnego stosowania maropitantu z lekami o działaniu hepatotoksycznym, lub podlegającym intensywnemu metabolizmowi wątrobowemu przy udziale cytochromu CYP2D oraz (w mniejszym stopniu) CYP3A. Szczególnie może to dotyczyć leków anestetycznych i przeciwbólowych, ale także przeciwwymiotnych (np. antagonistów receptora 5-HT₃-serotonergicznego), antydepresyjnych, przeciwarytmicznych, przeciwdrgawkowych oraz niektórych chemioterapeutyków (np. ketokonazolu), które u psów są metabolizowane z udziałem tych izoenzymów cytochromu P-450 (15, 16, 17, 18).

Wyniki badań toksykologicznych oraz wstępne rezultaty oceny bezpieczeństwa maropitantu w warunkach klinicznych wskazują, że stosowanie tego leku u psów w wieku ≥ 16 tygodni nie stwarza poważnych zagrożeń dla zdrowia lub życia tych zwierząt. Jedyną jego właściwością, która może być powodem nielicznych działań niepożądanych, wydaje się być drażniące działanie cytrynianu maropitantu w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego, prowadzące do anoreksji, pojedynczych nudności/wymiotów lub przemijającej biegunki. Takie działania mogą być częściej obserwowane u psów, którym tabletki z maropitantem podawano na czczo. Działanie drażniące cytrynianu maropitantu może być także powodem nielicznych przypadków złej tolerancji iniekcji podskórnych (bolesność, miejscowy obrzęk, wokalizacja). Należy również pamiętać o tym, aby unikać przypadkowego kontaktu cytrynianu maropitantu ze spojówką lub gałką oczną, co mogłoby prowadzić do ostrego zapalenia i ciężkich komplikacji okulistycznych. Dotyczy to nie tylko pacjenta, ale również opiekuna/właściciela psa, lekarza weterynarii oraz osób postronnych, np. dzieci bawiących się tabletkami (1, 2, 3).

Na podstawie przeprowadzonych dotychczas badań klinicznych u psów można stwierdzić, że maropitant jest bardzo skutecznym lekiem przeciwwymiotnym (4, 5, 6). Szczególnie dotyczy to profilaktyki wymiotów będących następstwem choroby lokomocyjnej (70–78% przypadków całkowitej redukcji wymiotowania przy dawce 8 mg/kg m.c./dzień, *p.o.*) lub chemioterapii z użyciem cis-platyny (95% przypadków całkowitej redukcji wymiotowania przy

dawce 1 mg/kg m.c./dzień, *s.c.*). U psów, które wymiotowały z powodu różnych chorób, stopień zahamowania odruchu wymiotnego po wielokrotnej, podskórnej iniekcji maropitantu był także bardzo wysoki (87–100% przypadków całkowitej redukcji wymiotowania przy dawce 1 mg/kg m.c./dzień, *s.c.*, przez 1–5 dni). Niestety, wciąż nieznaną pozostaje efektywność przeciwwymiotna tego leku w terapii parwoiroy psów. Podobnie sprawa wygląda w odniesieniu do pacjentów wymiotujących w okresie pooperacyjnym. Opublikowane w 2005 r. w USA wyniki badań efektywności teapeutyicznej różnych leków przeciwwymiotnych (metoklopramidu, prochloroperazyny) w przebiegu parwoiroy psów wykazały ich całkowitą nieskuteczność (19). Szczególnie interesującą i nadal nieznaną pozostaje także skuteczność przeciwwymiotna maropitantu w przebiegu tzw. opóźnionych wymiotów, będących następstwem chemioterapii z użyciem metotreksatu. Badania przeprowadzone z zastosowaniem innego antagonisty receptora NK₁-neurokininowego (CP-122,721) wykazały, że stopień zahamowania odruchu wymiotnego u psów, które otrzymywały metotreksat, był wysoki i wyniósł 78,2% (20).

Piśmiennictwo

1. EMEA/CVMP: Cerenia. Scientific Discussion (EN). European Public Assessment Report (EPAR), EMEA/V/C/0106, EMEA/CVMP/254129/2006, str. 1-22. <http://www.emea.europa.eu/vetdocs/PDFs/EPAR/cerenia/V-106-en6.pdf>
2. FDA Center for Veterinary Medicine: Cerenia (maropitant citrate) Injectable Solution Dogs, NADA 141-263, Freedom of Information Summary, Original New Animal Drug Application, January 29th 2007, FDA CVM, 7519 Standish Place, Rockville, MD, USA, str. 1-28. <http://www.fda.gov/cvm/FOI/141-263o012907.pdf>
3. FDA Center for Veterinary Medicine: Cerenia (maropitant citrate) Tablets Dogs, NADA 141-262, Freedom of Information Summary, Original New Animal Drug Application, January 29th 2007, FDA CVM, 7519 Standish Place, Rockville, MD, USA, str. 1-41. <http://www.fda.gov/cvm/FOI/141-262o012907.pdf>
4. Vail D.M., Rodabaugh H.S., Conder G.A., Boucher J.F., Mathur S.: Efficacy of injectable maropitant (Cerenia™) in a randomized clinical trial for prevention and treatment of cisplatin-induced emesis in dogs presented as veterinary patients. *Vet. Comp. Oncol.* 2007, 5, 38-46.
5. De la Puente-Redondo V.A., Siedek E.M., Benchaoui H.A., Tilt N., Rowan T.G., Clemence R.G.: The anti-emetic efficacy of maropitant (Cerenia™) in the treatment of ongoing emesis caused by a wide range of underlying clinical aetiologies in canine patients in Europe. *J. Small Anim. Pract.* 2007, 48, 93-98.
6. Benchaoui H.A., Siedek E.M., De la Puente-Redondo V.A., Tilt N., Rowan T.G., Clemence R.G.: Efficacy of maropitant for preventing vomiting associated with motion sickness in dogs. *Vet. Rec.* 2007, 161, 444-447.

¹ Szybkość jakiegokolwiek procesu jest w każdej chwili inna i da się ją zdefiniować jedynie na podstawie nieskończonej małych zmian, np. stężenia (ΔC), obserwowanych w nieskończonej małych przedziałach czasu (Δt). Matematycznie oznacza to, że szybkość V jest granicą ciągu wartości $\Delta C/\Delta t$ dla $\Delta t \rightarrow 0$. Taka granica nosi nazwę pochodnej i stąd wynika poprawne określenie szybkości procesu eliminacji leku jako „pochodnej stężenia względem czasu”: $V = \lim (\Delta t \rightarrow 0) \pm \Delta C/\Delta t = \pm dC/dt$. Szybkość procesu zmniejszania stężenia leku w procesie zerowego rzędu można więc zapisać w postaci różniczkowej jako: $dC/dt = -KC^0 = -K$ (ponieważ $K^0 = 1$; K oznacza stałą eliminacji). Całkując to równanie w granicach od $C = C_0$ do C oraz od $t_0 = 0$ do t (gdzie C_0 jest wartością stężenia w chwili t_0), otrzymujemy równanie opisujące zmiany stężenia leku w osoczu: $C = C_0 - Kt$. Dla takiej funkcji wartość biologicznego okresu półtrwania $t_{1/2} = C_0/2K$ (tak więc $t_{1/2}$ dla procesu zerowego rzędu zależy tylko od stężenia początkowego C_0 – czyli dawki leku – a nie od wartości stałej eliminacji K). W procesie pierwszego rzędu, obowiązującym dla ogromnej większości leków ($dC/dt = -KC^1$) wartość $t_{1/2}$ nie zależy od dawki leku, lecz jedynie od wartości stałej eliminacji: $t_{1/2} = \ln 2/K$ (opisane wyżej zasady dotyczą farmakokinetyki leków w otwartym układzie jednokompartamentowym).

7. De la Puente-Redondo V., Tingley F.D., III, Schneider R.P., Hickman M.A.: The neurokinin-1 antagonist activity of maropitant, an antiemetic drug for dogs, in a gerbil model. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2007, **30**, 281-287.
8. De la Puente-Redondo V.A., Tilt N., Rowan T.G., Clemence R.G.: Efficacy of maropitant for treatment and prevention of emesis caused by intravenous infusion of cisplatin in dogs. *Am. J. Vet. Res.* 2007, **68**, 48-56.
9. De la Puente-Redondo V., Clemence R.G., Ramsey D.S.: Maropitant (Cerenia™) provides robust preventive and therapeutic anti-emetic efficacy in dogs from 30 minutes to 24 hours after a single dose. W *Proceedings of the 16th Congress of the European College of Veterinary Internal Medicine – Companion Animals (ECVIM-CA)*. Amsterdam, The Netherlands, 14-16th September 2006.
10. Blier P., Gobbi G., Haddjeri N., Santarelli L., Mathew G., Hen R.: Impact of substance P receptor antagonism on the serotonin and norepinephrine systems: relevance to the antidepressant/anxiolytic response. *J. Psychiatry Neurosci.* 2004, **29**, 208-218.
11. Gobbi G., Blier P.: Effect of neurokinin-1 receptor antagonists on serotonergic, noradrenergic and hippocampal neurons: comparison with antidepressant drugs. *Pepptides* 2005, **26**, 1383-1393.
12. Varty G.B., Cohen-Williams M.E., Morgan C.A., Pylak U., Duffy R.A., Lachowicz J.E., Carey G.J., Coffin V.L.: The gerbil elevated plus-maze II: anxiolytic-like effects of selective neurokinin NK1 receptor antagonists. *Neuropsychopharmacology* 2002, **27**, 371-379.
13. Ebner K., Singewald N.: The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids* 2006, **31**, 251-272.
14. Benchaoui H.A., Cox S.R., Schneider R.P., Boucher J.F., Clemence R.G.: The pharmacokinetics of maropitant, a novel neurokinin type-1 receptor antagonist, in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2007, **30**, 336-344.
15. Roussel F., Duignan D.B., Lawton M.P., Obach R.S., Strick C.A., Tweedie D.J.: Expression and characterization of canine cytochrome P450 2D15. *Arch. Biochem. Biophys.* 1998, **357**, 27-36.
16. Kuroha M., Kuze Y., Shimoda M., Kokue E.: In vitro characterization of the inhibitory effects of ketoconazole on metabolic activities of cytochrome P-450 in canine hepatic microsomes. *Am. J. Vet. Res.* 2002, **63**, 900-905.
17. Shou M., Norcross R., Sandig G., Lu P., Li Y., Lin Y., Mei Q., Rorigues A.D., Rushmore T.H.: Substrate specificity and kinetic properties of seven heterologously expressed dog cytochromes P450. *Drug Metabol. Dispos.* 2003, **31**, 1161-1169.
18. Lu P., Singh S.B., Carr B.A., Fang Y., Xiang C.D., Rushmore T.H., Rodrigues A.D., Shou M.: Selective inhibition of dog hepatic CYP2B11 and CYP3A12. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2005, **313**, 518-528.
19. Mantione N.L., Otto C.M.: Characterization of the use of antiemetic agents in dogs with parvoviral enteritis treated at a veterinary teaching hospital: 77 cases (1997-2000). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 2005, **227**, 1787-1793.
20. Yamakuni H., Sawai H., Maeda Y., Imazumi K., Sakuma H., Matsuo M., Muton S., Seki J.: Probable involvement of the 5-hydroxytryptamine₄ receptor in methotrexate-induced delayed emesis in dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2000, **292**, 1002-1007.

Dr J. Lewicki, Zakład Farmakologii i Toksykologii, Katedra Nauk Przedklinicznych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej SGGW, ul. Ciszewskiego 8, 02-786 Warszawa, e-mail: jacek_lewicki@sggw.pl