

Nowe dane na temat maropitantu – leku przeciwwymiotnego z grupy antagonistów receptora neurokininowego typu-1

Jacek Lewicki

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

Maropitant (Cerenia™, Pfizer Animal Health) jest nowym, wysoko selektywnym antagonistą receptora NK₁-neurokininowego o silnych właściwościach przeciwwymiotnych, przeznaczonym do stosowania wyłącznie u psów. Badania neurofarmakologiczne wskazują, że działanie przeciwwymiotne maropitantu jest następstwem blokowania receptorów typu NK₁, położonych w obrębie ośrodka wymiotnego, zwłaszcza w jądrze pasma samotnego (1, 2). Lek ten może być stosowany u psów w profilaktyce oraz terapii wymiotów wywołanych różnymi czynnikami etiologicznymi. Jednak szczególnie polecany jest w profilaktyce wymiotów będących następstwem choroby lokomocyjnej lub chemioterapii onkologicznej, zwłaszcza prowadzonej z użyciem cisplatyny (3, 4).

Szczegółowa charakterystyka właściwości farmakologicznych oraz zastosowań klinicznych maropitantu u psów została przedstawiona w poprzednich opracowaniach (3, 4). Już wtedy zwrócono uwagę na fakt, że opisy niektórych właściwości farmakologicznych maropitantu są oparte wyłącznie na oficjalnych (EMA, FDA) streszczeniach dokumentacji rejestracyjnej lub krótkich doniesieniach kongresowych, ponieważ większość informacji na jego temat objęta jest klauzulą poufności. W grudniu 2008 r. pojawiło się kilka nowych artykułów dotyczących działania oraz stosowania maropitantu u psów (5, 6, 7), które stanowią istotne uzupełnienie treści prezentowanych we wcześniejszym opracowaniu (3, 4). Biorąc to pod uwagę, autor publikacji uznał za właściwe przedstawić stosowne uzupełnienie, zwłaszcza że w nowych opracowaniach po raz pierwszy uwzględniono wyniki oceny aktywności przeciwwymiotnej maropitantu u psów w przebiegu parwowirozy (7). Ponadto w *Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics* (nr 3, 2008) po raz pierwszy przedstawiono informacje na temat farmakokinetyki oraz

wyniki wstępnej oceny bezpieczeństwa i skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu u kotów (8).

Efekty farmakologiczne

Działanie przeciwwymiotne antagonistów receptora NK₁-neurokininowego (CP-99,994 i GR203040) u psów opisano po raz pierwszy w 1995 r. Wykazano wtedy m.in., że CP-99,994 skutecznie hamował wymioty indukowane ośrodkowym działaniem apomorfiny (agonista receptora D₂-dopaminergicznego) lub obwodowym działaniem CuSO₄ (9). Z kolei GR203040 okazał się skuteczny w hamowaniu odruchu wymiotnego u psów, po podaniu wyciągu z korzenia wymiotnicy (10). Jednak dopiero w 2001 r. dowiedziano, że działanie przeciwwymiotne CP-99,994 u psów jest następstwem blokowania receptorów NK₁-neurokininowych na poziomie ośrodka wymiotnego, a nie strefy chemoreceptorowej. U psów, którym chirurgicznie zniszczono obszar strefy chemoreceptorowej obserwowano bowiem wymioty po doustnym podaniu CuSO₄ lub brak wymiotów po dożylniej iniekcji apomorfiny. Jednocześnie wykazano, że u psów ze zniszczoną strefą chemoreceptorową dożylna iniekcja CP-99,994 zapobiegała wystąpieniu reakcji wymiotnej indukowanej doustnym podaniem CuSO₄ (11).

Podobną zależność wykazano także w najnowszym opisie doświadczeń z użyciem maropitantu (6). U psów, którym roztwór cytrynianu maropitantu wprowadzono podskórnie w dawce 1 mg/kg m.c. (godzinę przed iniekcją apomorfiny lub przed doustnym podaniem syropu zawierającego wyciąg z korzenia wymiotnicy¹), obserwowano bowiem niemal całkowite zahamowanie odruchu wymiotnego w obydwóch grupach zwierząt (ryc. 1). Ponadto badania porównawcze wykazały, że w hamowaniu wymiotów indukowanych działaniem apomorfiny skuteczne

Maropitant – a novel antiemetic drug from the group of neurokinin type-1 antagonists – an update

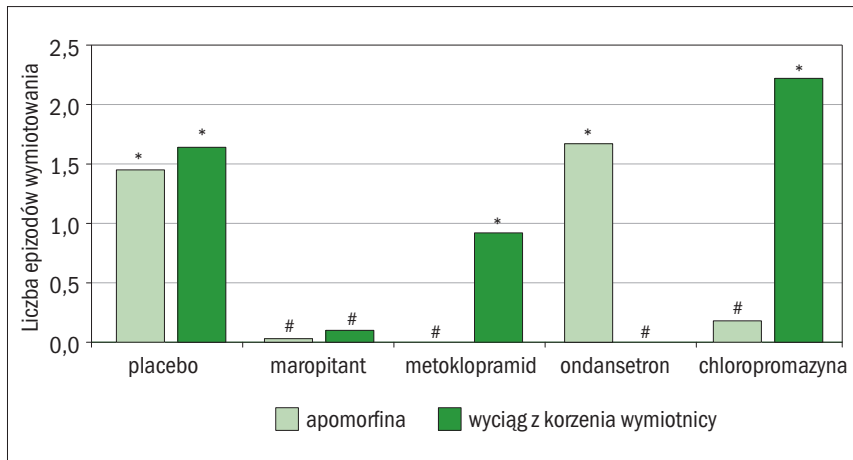
Lewicki J., Division of Pharmacology and Toxicology, Department of Preclinical Sciences, Faculty of Veterinary Medicine, Warsaw University of Life Sciences – SGGW

Maropitant (CJ-11,972, Cerenia™) is the first selective nonpeptide NK₁-neurokinin receptor antagonist developed to treat and prevent vomiting in dogs. In a series of new experiments performed in dogs, maropitant was very effective in preventing vomiting resulted from stimulation of either central or peripheral emetic pathways, whereas the other drugs examined prevented vomiting caused only by central (metoclopramide, chlorpromazine) or peripheral stimulation (ondansetron). In cats, maropitant was also effective in preventing vomiting induced centrally by xylazine. New studies have also shown that maropitant is highly effective in preventing motion-induced emesis in dogs and cats, and in emesis due to various etiologies in dogs (e.g. parvoviral enteritis). New data on pharmacokinetics and safety of maropitant in cats were also presented. Results of these experiments showed that maropitant has a long terminal half-life of 13–17 hours and oral bioavailability of 50%. Moreover, maropitant was well tolerated and safe in different experiments performed in cats. This article is an update to the reviews published in 2008.

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

są także inne leki przeciwwymiotne, takie jak metoklopramid lub chlorpromazyne. Wymioty stymulowane działaniem alkaloidów, zawartych w wyciągu z korzenia wymiotnicy, były natomiast skutecznie hamowane przez ondansetron – specyficznego antagonistę receptora 5-HT₃-serotonergicznego (ryc. 1). Potwierdza to wcześniejsze obserwacje u ludzi i frotek, że mechanizm indukowania wymiotów za pośrednictwem emetyny i cefaliny jest najprawdopodobniej związany (podobnie jak w przypadku cisplatyny) z pobudzeniem obwodowych receptorów 5-HT₃-serotonergicznym przez serotoninę uwalnianą z komórek enterochromochłonnych błony śluzowej jelita (13, 14). Obecnie nie można jednak wykluczyć, że w zależności od gatunku ssaka w działaniu wymiotnym alkaloidów wymiotnicy nie uczestniczą także ośrodkowe receptory 5-HT₃-serotonergiczne, umiejscowione w strefie chemoreceptorowej lub

¹ Wyciąg z korzenia wymiotnicy (w praktyce wykorzystuje się suszone korzenie 2 roślin, tj. *Cephaelis acuminata* lub *Cephaelis ipecacuanha*) zawiera alkaloidy o silnym działaniu wymiotnym, m.in. emetynę oraz dwukrotnie silniejszą cefalinę, które stanowią ponad 90% alkaloidów zawartych w suchym ekstrakcie. W 30 ml farmakopealnego syropu (Ipecac Syrup, USP) znajduje się około 24 mg emetyny i około 31 mg cefaliny (12)



Ryc. 1. Wyniki oceny skuteczności wybranych leków przeciwwymiotnych u psów. Liczbę epizodów wymiotowania przedstawiono jako wartości średnie z modelu regresji – least squares mean (LS mean).

Placebo (0,9% NaCl – 0,1 ml/kg m.c.), maropitant (1 mg/kg m.c.), metoklopramid (0,5 mg/kg m.c.) oraz chloropromazyne (0,5 mg/kg m.c.) wstrzykiwano podskórnie. Ondansetron (0,5 mg/kg m.c.) wstrzykiwano dożylnie. Iniekcje 0,9% NaCl oraz leków przeciwwymiotnych wykonano za każdym razem u 20 psów (10 samic i 10 samców) 1 godzinę przed dożylną iniekcją apomorfiny (0,1 mg/kg m.c.; n = 10) lub przed doustnym podaniem syropu (0,5 ml/kg m.c.; n = 10) zawierającego wyciąg z korzenia wymiotnicy. Symbole * lub # oznaczają istotną statystycznie (P < 0,05) różnicę w stosunku do wyniku uzyskanego odpowiednio dla 0,9% NaCl lub maropitantu. Mechanizmy działania wymienionych wyżej leków przeciwwymiotnych zostały szczegółowo opisane we wcześniejszym opracowaniu (3, 4)

ośrodku wymiotnym, zwłaszcza że taki mechanizm działania wymiotnego jest postulowany dla cisplatinu u psów i kotów (15, 16).

W doświadczeniu przeprowadzonym na 24 kotach (n=6/grupę badaną lub kontrolną), w którym wymioty indukowano domięśniową iniekcją ksylazyny (preferencyjny agonista receptora α_2 -adrenergicznego), w dawce 0,44 mg/kg m.c., stopień zahamowania reakcji wymiotnej po iniekcji lub doustnym wprowadzeniu maropitantu (1 mg/kg m.c., 2 godziny przed iniekcją ksylazyny) wynosił 76,4% (po iniekcji podskórnej), 90% (po doustnym podaniu kapsułek) oraz 100% – po iniekcji dożylniej. Gdy kapsułki z maropitantem (1 mg/kg m.c.) były podawane 24 godziny przed iniekcją ksylazyny, stopień zahamowania reakcji wymiotnej u kotów (n = 6) nadal był wysoki i wynosił 66% w stosunku do placebo (n = 6). Wyników działania przeciwwymiotnego maropitantu u kotów po zastosowaniu apomorfiny (0,04 mg/kg m.c., i.v.) lub wyciągu z korzenia wymiotnicy (0,5 ml/kg m.c., p.o. – jako syrop) nie przedstawiono, ponieważ w przy takim poziomie dawkowania (użyto dawek zwykle stosowanych u psów) koty w ogóle nie wymiotowały (8).

Dzięki mechanizmowi działania na poziomie ośrodka wymiotnego, maropitant skutecznie hamuje wymioty u psów i kotów, niezależnie od rodzaju czynnika chemicznego wywołującego reakcję wymiotną (po cisplatinie, alkaloidach zawartych w wyciągu z korzenia wymiotnicy, apomorfynie, ksylazynie) lub rodzaju aktywacji neurologicznej – ośrodkowa/obwodowa.

Efektywność terapeutyczna

Nowe wyniki oceny skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu przedstawiono także w odniesieniu do profilaktyki choroby lokomocyjnej u klinicznie zdrowych psów (5). Badania kliniczne (w doświadczeniach użyto 163 psy; maropitant podawano doustnie w postaci tabletek, w jednorazowej dawce 8 mg/kg m.c.) przeprowadzono w 2 etapach – w 26 amerykańskich (USA) klinikach weterynaryjnych. W pierwszym etapie badań z użyciem 138 psów, tabletki podawano 2 godziny przed 1-godzinną podróżą samochodem. W drugim etapie (25 psów), tabletki podawano 10 godzin przed 1-godzinną podróżą samochodem. W obydwóch etapach doświadczenia stwierdzono u psów silne zahamowanie reakcji wymiotnej, będącej następstwem choroby lokomocyjnej. W pierwszym etapie badań stopień redukcji dla liczby psów, które wymiotowały był bardzo wysoki i wynosił 86,1%; w drugim zaś 76,5% (tab. 1). Uzyskane w USA wyniki oceny skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu w profilaktyce choroby lokomocyjnej u psów potwierdzają więc wcześniejsze wyniki badań europejskich (stopień redukcji dla liczby psów, które wymiotowały wynosił 78%), w których profilaktyczne dawki maropitantu (8 mg/kg m.c., p.o.) testowano tylko w okresie 1 godziny przed podróżą samochodem (17).

W kolejnej publikacji dotyczącej skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu u psów przedstawiono wyniki testów klinicznych przeprowadzonych w 29 klinikach weterynaryjnych w USA (7). Spośród

278 psów włączonych do doświadczenia, 275 psów (69 w grupie „placebo”, 206 w grupie „maropitant”) było ocenianych w teście bezpieczeństwa, natomiast 252 psy (64 w grupie „placebo”, 188 w grupie „maropitant”) były oceniane w badaniach skuteczności terapeutycznej (23 psy wykluczono z dalszych badań głównie z powodu błędów w dawkowaniu maropitantu). Z punktu widzenia etiologii wymiotów największą grupę wśród badanych zwierząt stanowiły psy, które wymiotowały w przebiegu parwowirozy (n = 72; tab. 2). W pozostałych przypadkach wymioty były następstwem m.in. zapalenia żołądka i jelit (n = 59), zapalenia żołądka (n = 29), ostrego zapalenia trzustki (n = 27) lub nieodpowiedniej diety (n = 17). Spośród 252 psów ocenianych w teście skuteczności, 32 psy (50%) z grupy „placebo” nadal wymiotowały (przynajmniej jeden raz) po iniekcji 0,9% roztworu NaCl, podczas gdy w grupie „maropitant” (1 mg/kg m.c., s.c.) liczba psów wymiotujących po pierwszej iniekcji leku (w kolejnych dniach psy albo nie otrzymywały maropitantu, albo otrzymywały podskórne lub doustne dawki maropitantu) wynosiła tylko 41 (21,8%; tab. 2). Ponadto, przy uwzględnieniu wyników pochodzących tylko z klinik, w których testy skuteczności terapeutycznej lub bezpieczeństwa przeprowadzono z użyciem minimum 2 psów w grupie „placebo” (placebo: n = 54; maropitant: n = 145), okazało się, że u znacznej większości hospitalizowanych zwierząt (107 psów – 74%), niezbędne było tylko jedno lub maksymalnie dwukrotne zastosowanie maropitantu w celu zahamowania wymiotów (7).

Badania kliniczne u psów wskazują, że maropitant bardzo skutecznie zapobiega wystąpieniu wymiotów będących następstwem stosowania cisplatinu u pacjentów onkologicznych. Wysoką skuteczność przeciwwymiotną maropitantu u psów stwierdzono także w profilaktyce choroby lokomocyjnej oraz podczas leczenia różnych chorób/stanów patologicznych, przebiegających z objawami zapalenia przewodu pokarmowego, zwłaszcza w przebiegu parwowirozy.

Działania niepożądane

Od dawna wiadomo, że specyficzni antagoniści receptora NK_1 -neurokininowego, oprócz silnych właściwości przeciwwymiotnych, mają także silne właściwości anksjolityczne i/lub antydepresyjne, będące następstwem modulacji ośrodkowej transmisji adrenergicznej i serotonergicznego (18, 19). 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 (20, 21). Objawy

osłabienia i depresji, zmniejszenie masy ciała, pojedyncze przypadki braku apetytu, wymiotów oraz luźnych stolców lub biegunki stwierdzano także u pojedynczych psów (szczenięta rasy beagle w wieku 17–18 tygodni), podczas toksykologicznych testów tolerancji doustnych dawek maropitantu (8 i 24 mg/kg m.c./dzień przez 6 dni), jednakże szczegółowych wyników tych badań dotychczas nie opublikowano (4). 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 właściwością maropitantu, która może być powodem nielicznych działań niepożądanych, wydaje się być drażniące działanie cytrynianu maropitantu w obrębie błony śluzowej przewodu pokarmowego, prowadzące do anoreksji, pojedynczych epizodów nudności/wymiotów lub przemijającej biegunki. Takie działania mogą być częściej obserwowane u psów, którym tabletki z maropitantem podawano na czczo (4).

W najnowszych badaniach z użyciem 138 psów, w których oceniano skuteczność terapeutyczną maropitantu w przebiegu choroby lokomocyjnej (8 mg/kg m.c.; tabletki podawano u klinicznie zdrowych psów 2 godziny przed 1-godziną podróżą samochodem), również stwierdzono występowanie tylko nielicznych działań niepożądanych. Po raz pierwszy w badaniach klinicznych u psów, zaobserwowano jednak objawy działania neurodepresyjnego w postaci osłabienia i/lub senności. Działania takie stwierdzono u trzech psów; u jednego psa stwierdzono natomiast obecność śluzu w kale (5).

Podobnych działań niepożądanych maropitantu nie obserwowano jednak w najnowszych badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem 206 psów, u których wymioty były następstwem ciężkich chorób (głównie stanów zapalnych w obrębie przewodu pokarmowego; **tab. 2**), przebiegających z wysoką gorączką, biegunką oraz niewydolnością narządów wewnętrznych. W badaniach tych nie stwierdzono działań niepożądanych maropitantu, mimo że częstotliwość występowania różnych objawów patologicznych była u psów bardzo wysoka – 37,7% (w grupie „placebo”) oraz 24,8% (w grupie „maropitant”). Według opinii lekarzy, którzy nadzorowali przebieg leczenia zwierząt, stwierdzane objawy były związane z przebiegiem choroby, a nie z działaniem maropitantu. W badaniach tych nie stwierdzono także przypadków złej tolerancji miejscowej po iniekcjach podskórnych roztworu cytrynianu maropitantu (7).

Tabela 1. Wyniki badania skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu u psów podatnych na wymioty będące następstwem choroby lokomocyjnej (5)

Badanie, liczba zwierząt – n	Liczba psów, które wymiotowały		Stopień redukcji dla liczby psów, które wymiotowały
	placebo	maropitant	
1. etap ¹ , n = 138	72 (52,2%)	10 (7,2%)	86,1% [(72–10)/72] · 100%
2. etap ² , n = 25	17 (68,0%)	4 (16,0%)	76,5% [(17–4)/17] · 100%

¹ – maropitant (w postaci tabletek doustnych) podano w jednokrotnej dawce 8 mg/kg m.c., 2 godziny przed 1-godziną podróżą samochodem; w grupie „placebo” podano takie same tabletki, ale bez maropitantu
² – maropitant (w postaci tabletek doustnych) podano w jednokrotnej dawce 8 mg/kg m.c., 10 godzin przed 1-godziną podróżą samochodem; w grupie „placebo” podano takie same tabletki, ale bez maropitantu

Tabela 2. Etiologia wymiotów oraz wyniki ogólnej skuteczności terapeutycznej maropitantu u psów hospitalizowanych przez 3–5 dni (7)

Etiologia wymiotów ¹	Liczba psów użytych w doświadczeniu		
	wszystkie (n = 275)	placebo ² (n = 69)	maropitant ³ (n = 206)
Parwoviroza (zapalenie jelit)	72 (26,2%)	22 (31,9%)	50 (24,3%)
Zapalenie żołądka i jelit	59 (21,5%)	11 (15,9%)	48 (23,3%)
Zapalenia żołądka	29 (10,5%)	3 (4,3%)	26 (12,6%)
Ostre zapalenie trzustki	27 (9,8%)	8 (11,6%)	19 (9,2%)
Nieodpowiednia dieta	17 (6,2%)	6 (8,7%)	11 (5,3%)
Zapalenie jelit	8 (2,9%)	3 (4,3%)	5 (2,4%)
Krwotoczne zapalenie żołądka i jelit	7 (2,5%)	2 (2,9%)	5 (2,4%)
Ostra niewydolność nerek	4 (1,5%)	2 (2,9%)	2 (1,0%)
Ciało obce w przewodzie pokarmowym	4 (1,5%)	1 (1,4%)	3 (1,5%)

¹ – podano tylko najczęstsze przyczyny wymiotowania

² – podskórnie 0,9% NaCl lub doustnie w postaci tabletek bez maropitantu

³ – podskórnie w dawce 1 mg/kg m.c. (pierwsza i kolejne dawki) lub doustnie (w postaci tabletek) w dawce ≥ 2 mg/kg m.c. (z wyjątkiem pierwszej dawki)

Etiologia wymiotów	Ogólna skuteczność terapeutyczna – liczba psów nadal wymiotujących po pierwszej dawce	
	placebo ² (n = 64)	maropitant ⁴ (n = 188)
Nie określono w publikacji	32 (50%)	41 (21,8%)

² – podskórnie 0,9% NaCl lub doustnie w postaci tabletek bez maropitantu
⁴ – podskórnie w dawce 1 mg/kg m.c.

Maropitant jest lekiem bezpiecznym, charakteryzującym się dobrą tolerancją oraz niewielką częstotliwością występowania działań niepożądanych. U psów obserwowano przede wszystkim luźne stolce lub biegunkę, anoreksję, nudności, wymioty, a także ogólne osłabienie i senność. Sporadycznie stwierdzano także złą tolerancję iniekcji podskórnych, manifestującą się bolesnością i/lub obrzękiem miejsca iniekcji oraz wokalizacją.

Wstępne badania na kotach

Badania przedkliniczne maropitantu na kotach uwzględniały miejscową tolerancję iniekcji podskórnych, badanie toksyczności dawek wielokrotnych, analizę farmakokinetyki, ocenę efektywności przeciwwymiotnej po zastosowaniu różnych substancji farmakologicznych o znanym mechanizmie działania wymiotnego oraz ocenę skuteczności w profilaktyce choroby lokomocyjnej (8).

Badania tolerancji leku

Przeprowadzono 2 oddzielne doświadczenia. Pierwsze doświadczenie przeprowadzono z użyciem 6 kotów o masie ciała 2–8 kg. Eksperymentalny roztwór cytrynianu maropitantu (substancję rozpuszczono w 10% roztworze wodnym sulfobutyloeteru- β -cyklodekstryny; SBECD) wstrzykiwano podskórnie w jednokrotnej dawce wynoszącej: 1 mg/kg m.c. (n = 2); 2,5 mg/kg m.c. (n = 2) oraz 5 mg/kg m.c. (n = 2). Koty były obserwowane przed iniekcją, przez 4 godziny po iniekcji – w sposób ciągły, a następnie co godzinę przez kolejne 4 godziny. W drugim doświadczeniu użyto natomiast 5 kotów (2–8 kg m.c.), którym przez 4 kolejne dni wstrzykiwano roztwór cytrynianu maropitantu w dawce 0,5 mg/kg m.c. (iniekcje podskórne wykonywano w tym samym miejscu, w okolicy lewej łopatki). Koty były obserwowane

Tabela 3. Parametry farmakokinetyczne maropitantu u psów i kotów (8, 22)

Parametr	Jednostki	Wartości średnie parametrów, dawka, drogi wprowadzenia, liczba zwierząt – n		
		1 mg/kg m.c., i.v. ¹ n = 8 / 8 (psy) n = 4 (koty)	1 mg/kg m.c., s.c. ² n = 6 / 8 (psy) n = 4 (koty)	1 mg/kg m.c., p.o. ³ n = 6 (psy) n = 4 (koty)
Psy				
C _{max}	µg/l	-	92 / 46,3*	32,7
t _{max}	h	-	0,75 / 2,4*	2,1
F	%	-	90,7 / -*	23,7** / 37***
t _{1/2el}	h	4,36 / 6,25*	7,75 / 9*	5,91
Cl _B	ml/min/kg	16,2 / 18*	-	-
V _d	l/kg	4,38 / 6,95*	-	-
Koty				
C _{max}	µg/l	-	269	156
t _{max}	h	-	0,5–2#	1##
F	%	-	117	50
t _{1/2el}	h	16,5	17,1	13,1
Cl _B	ml/min/kg	4,6	-	-
V _d	l/kg	6,2	-	-

¹ – u psów wstrzykiwano 0,2% roztwór maropitantu w 0,9% NaCl zawierającym 10% etanolu; u kotów wstrzykiwano 0,5% roztwór cytrynianu maropitantu w 0,9% NaCl
² – u psów wstrzykiwano 1% roztwór cytrynianu maropitantu (prototypowy roztwór komercyjny); u kotów wstrzykiwano 0,5% roztwór cytrynianu maropitantu w 20% SBEDC
³ – u psów podawano cytrynian maropitantu w postaci tabletek; u kotów podawano cytrynian maropitantu w postaci kapsułek
* – dane pochodzą z dwóch różnych doświadczeń
** – wartość dla dawki 2 mg/kg m.c. (n = 8)
*** – wartość dla dawki 8 mg/kg m.c. (n = 8)
– zakres wartości
– wartość ustalona na podstawie analizy wykresu; w treści artykułu podano natomiast 2–3 h (?)
Objaśnienia skrótów:
C_{max} – stężenie maksymalne, t_{max} – czas wystąpienia C_{max}, F – ułamek dawki wchłoniętej do krwiobiegu, t_{1/2el} – biologiczny okres półtrwania w fazie eliminacji, Cl_B – klirens całkowity (osocza), V_d – objętość dystrybucji

przed iniekcją oraz 2, 8 i 24 godziny po każdej iniekcji. W obydwóch doświadczeniach nie stwierdzono żadnych nienormalnych zachowań, zmian w przytomności, apetycie, ani zmian w czynności układu krążenia. Wielokrotne iniekcje podskórne były dobrze tolerowane przez wszystkie koty i nie stwierdzano występowania żadnych miejscowych objawów złej tolerancji, takich jak bolesność lub obrzęk (8).

Toksyczność dawek wielokrotnych

Doświadczenie przeprowadzono na 30 zdrowych kotach (użyto 15 samców i 15 samic – 5 grup po 6 kotów, w wieku około 6 miesięcy i masie ciała 2,1–4,0 kg w momencie rozpoczęcia doświadczenia). W poszczególnych grupach zwierząt roztwór cytrynianu maropitantu (10 mg/ml) wstrzykiwano podskórnie, w dziennej dawce: 0 (placebo), 0,5 mg/kg m.c., 1,5 mg/kg m.c., 2,5 mg/kg m.c. oraz 5 mg/kg m.c. przez 15 kolejnych dni. Wszystkie koty były ważone i badane 2 dnia i 15 dnia – przed eutanazją. Ponadto każdego dnia rutynowe obserwacje kliniczne prowadzono u kotów 1 godzinę przed iniekcją, przez 10 minut po iniekcji oraz po 2, 4 i 8 godzinach od iniekcji. W trakcie doświadczenia oceniano

m.in. ogólny stan zdrowia, ilość pobieranego pokarmu, prowadzono kliniczną ocenę miejsca iniekcji podskórnej, wykonywano podstawowe badania hematologiczne oraz biochemiczne (krew, moczu). Próbkę krwi pobierano także do badania farmakokinetyki maropitantu (patrz niżej). Po eutanazji, która nastąpiła po 24 godzinach od ostatniej iniekcji roztworu cytrynianu maropitantu, przeprowadzono autopsję. Oceniono masę narządów wewnętrznych i wykonano badania histopatologiczne różnych tkanek, w tym tkanki podskórnej z miejsca iniekcji.

Przeprowadzone doświadczenia wykazały dobrą tolerancję wielokrotnych dawek maropitantu u kotów. Kliniczna ocena miejsca iniekcji 1% roztworu cytrynianu maropitantu nie wykazała istotnych różnic w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej. Podczas autopsji stwierdzano jednak liczne ogniska przekrwienia w miejscu iniekcji. W badaniach histopatologicznych tkanki podskórnej pobranej z miejsca iniekcji wykazano zapalenie włóknikowe oraz wybroczyny (tylko koty z dawką maropitantu $\geq 1,5$ mg/kg m.c.), przy czym nasilenie i rozległość obserwowanych zmian były wprost proporcjonalne do użytej dawki maropitantu. Ponadto u kotów nie

stwierdzono występowania żadnych innych nieprawidłowości będących następstwem działania maropitantu (8).

Farmakokinetyka

Przeprowadzono dwa oddzielne doświadczenia. W pierwszym doświadczeniu z użyciem 30 kotów (opis patrz wyżej), po podskórnych iniekcjach 1% roztworu cytrynianu maropitantu w dawkach 0,5–5 mg/kg m.c./dzień przez 15 kolejnych dni (próbki do analizy pobierano bezpośrednio przed pierwszą/kolejną iniekcją maropitantu, tj. 0, 1, 7, 14 dnia oraz 15 dnia – tj. po 24 godzinach od ostatniej iniekcji), zaobserwowano znaczny wzrost stężenia maropitantu w osoczu krwi w okresie 1–7 dni, szczególnie po iniekcji najwyższej dawki, tj. 5 mg/kg m.c./dzień. Obserwowane dla danego poziomu dawkowania maropitantu wartości stężeń (mierzone 7 i 14 dnia) były już jednak niemal identyczne (w publikacji przedstawiono jedynie wykresy bez podawania wartości liczbowych), a odpowiednie krzywe zmian stężenia (wyznaczone w przedziale 7–14 dni) układały się prawie równolegle (8). Taki przebieg zmian stężenia maropitantu w osoczu krwi jednoznacznie wskazuje na stopniową kumulację tego leku w organizmie kota; podobny proces obserwowano także u psów (22). Wobec zastosowania u kotów stosunkowo niewielkich dawek maropitantu i uproszczonego modelu kinetycznego, a także z powodu całkowitego braku danych dla metabolitów, trudno jest jednak określić szczegółowy charakter procesu eliminacji maropitantu, zachodzący u tego gatunku. Znacznie dokładniejszą charakterystykę procesów eliminacji tego leku u psów przedstawiono we wcześniejszym opracowaniu autora (3).

W drugim doświadczeniu badanie farmakokinetyki przeprowadzono po dożylnym, podskórnym lub doustnym wprowadzeniu pojedynczej dawki cytrynianu maropitantu, wynoszącej 1 mg/kg m.c. (8). Próbkę krwi do badań pobierano bezpośrednio przed iniekcją/podaniem maropitantu oraz w różnym czasie po wprowadzeniu leku, tj. do 24 godzin po iniekcjach; do 72 godzin po podaniu kapsułek. Przeprowadzone doświadczenie wykazało, że u kotów maropitant był bardzo szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego do krwi. Stężenie maksymalne (C_{max} = 156 µg/l) obserwowano bowiem po czasie (t_{max}) wynoszącym 1 godzinę. Ilość (F) zaabsorbowanej do krwiobiegu substancji czynnej wynosiła u kotów tylko 50% dawki (tab. 3); u psów doustna biodostępność maropitantu wynosiła jednak zaledwie 23,7–37% (22). U kotów, po dożylnym lub doustnym wprowadzeniu cytrynianu maropitantu, wartości biologicznego okresu półtrwania

w końcowej fazie eliminacji ($t_{1/2el}$) były natomiast aż 3-krotnie większe niż w psów i wynosiły odpowiednio 16,5 i 13,1 godziny; po iniekcji podskórnej wartość $t_{1/2el}$ wynosiła 17,1 godziny. Biorąc pod uwagę fakt, że objętość dystrybucji maropitantu u kotów ($V_d = 6,2$ l/kg) jest tylko nieco większa niż u psów, należy zakładać, że główną przyczyną znacznie wolniejszego tempa eliminacji maropitantu u kotów jest przede wszystkim znacznie wolniejsze u tego gatunku tempo jego wątrobowej biotransformacji. Wskazuje na to przede wszystkim niemal 4-krotnie niższa u kotów wartość klirensu całkowitego (CL_b), wynosząca 4,6 ml/min/kg (tab. 3).

Efektywność terapeutyczna

Obecnie przedstawiono wyniki wstępnej oceny skuteczności przeciwwymiotnej maropitantu w modelu choroby lokomocyjnej u kotów (8). Jedną z głównych przesłanek dla takiego doświadczenia były wyniki podobnego eksperymentu, przeprowadzonego w 1997 r. z użyciem innego antagonisty NK_1 -neurokininowego – CP-99,994. W badaniach tych wykazano u kotów m.in. zależne od dawki CP-99,994 ($ED_{50} = 144$ µg/kg m.c.) hamowanie reakcji wymiotnej (23). U kotów ($n = 7$), którym 1% roztwór cytrynianu maropitantu wstrzykiwano podskórnie w dawce 1 mg/kg m.c. (iniekcje wykonywano 4 godziny przed trwającym 30 min testem koła Ferrisa, czyli testem „diabelskiego młyna”, w którym szybkość poruszania klatki wokół osi wynosiła 17 obr./min), nastąpiło całkowite (100%) zahamowanie wymiotów w stosunku do wyniku uzyskanego w grupie kontrolnej (SBECD, s.c.; $n = 7$).

Maropitant jest lekiem bezpiecznym dla kotów, charakteryzującym się także dobrą tolerancją podczas stosowania iniekcji podskórnych (1 mg/kg m.c.). W porównaniu do psów, tempo eliminacji maropitantu jest jednak aż 4-krotnie wolniejsze, a biologiczny okres półtrwania w końcowej fazie eliminacji wynosi 13-17 godzin. Dlatego właśnie znacznie wyższe niż u psów stężenia maksymalne (C_{max}) maropitantu w osoczu krwi, mogą być główną przyczyną (lub jedną z przyczyn) bardzo dużej (100%) skuteczności przeciwwymiotnej i relatywnie niskiej dawki leku (1 mg/kg m.c., s.c.), w badaniach z użyciem modelu choroby lokomocyjnej.

Podsumowanie

W podsumowaniu zawartym we wcześniejszych opracowaniach zwrócono uwagę, że wiele elementów charakterystyki farmakologicznej maropitantu wymaga dalszego wyjaśnienia lub uzupełnienia, a także bardziej otwartej i niezależnej dyskusji naukowej (3, 4). Wszystkie wcześniejsze

publikacje (łącznie 6 artykułów) na temat działania/zastosowania lub farmakokinetyki maropitantu pochodziły bowiem wyłącznie z ośrodków naukowych oraz laboratoriów zarządzanych przez przedstawicieli przemysłu farmaceutycznego. Dlatego pojawienie się w ostatnich miesiącach 4 nowych artykułów dotyczących właściwości farmakologicznych oraz zastosowań terapeutycznych maropitantu u psów i kotów, stało się ważnym wydarzeniem, znacząco poszerzającym wiedzę w zakresie farmakologii odruchu wymiotnego, mimo że wszystkie te publikacje pochodzą także z ośrodków związanych z przemysłem farmaceutycznym. Główną intencją autora tego artykułu nie było jednak podkreślenie monopolistycznego charakteru działań firm farmaceutycznych (ze wszystkimi tego konsekwencjami), lecz jedynie szybkie dostarczenie lekarzom weterynarii w Polsce nowych informacji w zakresie możliwości stosowania maropitantu u psów i kotów w przebiegu wymiotów o różnej etiologii, zwłaszcza w parwowrozcie u psów. Należy jednak podkreślić, że lista zagadnień związanych z właściwościami/działaniem i zastosowaniem maropitantu, wymagających wyjaśnienia oraz dalszego uzupełnienia, nie została całkowicie wyczerpana.

Piśmiennictwo

- 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.
- 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.
- Lewicki J.: Maropitant – nowy lek przeciwwymiotny z grupy antagonistów receptora neurokininowego typu-1. Część I. Mechanizmy działania, efekty farmakologiczne, farmakokinetyka. *Życie Wet.* 2008, **83**, 486-494.
- Lewicki J.: Maropitant – nowy lek przeciwwymiotny z grupy antagonistów receptora neurokininowego typu-1. Część II. Toksyczność, działania niepożądane, zastosowanie kliniczne. *Życie Wet.* 2008, **83**, 594-601.
- Conder G.A., Sedlacek H.S., Boucher J.F., Clemence R.G.: Efficacy and safety of maropitant, a selective neurokinin₁ receptor antagonist, in two randomized clinical trials for prevention of vomiting due to motion sickness in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008, **31**, 528-532.
- Sedlacek H.S., Ramsey D.S., Boucher J.F., Eagleson J.S., Conder G.A., Clemence R.G.: Comparative efficacy of maropitant and selected drugs in preventing emesis induced by centrally or peripherally acting emetogens in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008, **31**, 533-537.
- Ramsey D.S., Kincaid K., Watkins J.A., Boucher J.F., Conder G.A., Eagleson J.S., Clemence R.G.: Safety and efficacy of injectable and oral maropitant, a selective neurokinin₁ receptor antagonist, in a randomized clinical trial for treatment of vomiting in dogs. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008, **31**, 538-543.
- Hickman M.A., Cox S.R., Mahabir S., Miskell C., Lin J., Bunker A., McCall R.B.: Safety, pharmacokinetics and use of the novel NK_1 receptor antagonist maropitant (Cerenia™) for the prevention of emesis and motion sickness in cats. *J. Vet. Pharmacol. Ther.* 2008, **31**, 220-229.
- Watson J.W., Gonsalves S.F., Fossa A.A., McLean S., Seeger T., Obach S., Andrews P.L.: The anti-emetic effects of CP-99,994 in the ferret and the dog: role of the NK_1 receptor. *Br. J. Pharmacol.* 1995, **115**, 84-94.
- Gardner C.J., Twissell D.J., Dale T.J., Gale J.D., Jordan C.C., Kilpatrick G.J., Bountra C., Ward P.: The broad-spectrum

anti-emetic activity of the novel non-peptide tachykinin NK_1 receptor antagonist GR203040. *Br. J. Pharmacol.* 1995, **116**, 3158-3163.

- Andrews P.L.R., Kovacs M., Watson J.W.: The anti-emetic action of the neurokinin₁ receptor antagonist CP-99,994 does not require the presence of the area postrema in the dog. *Neurosci. Lett.* 2001, **314**, 102-104.
- Anonim: Position paper: Ipecac syrup. *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* 2004, **42**, 133-143.
- Minton N.A.: Volunteer models for predicting antiemetic activity of 5-HT₃-receptor antagonists. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 1994, **37**, 525-530.
- Hasegawa M., Sasaki T., Sadakane K., Tabuchi M., Takeda Y., Kimura M., Fujii Y.: Studies for the emetic mechanisms of ipecac syrup (TJN-119) and its active components in ferrets: involvement of 5-hydroxytryptamine receptors. *Jpn. J. Pharmacol.* 2002, **89**, 113-119.
- Hesketh P.J., van Belle S., Aapro M., Tattersall F.D., Naylor R.J., Hargreaves R., Carides A.D., Evans J.K., Horgan K.J.: Differential involvement of neurotransmitters through the time course of cisplatin-induced emesis as revealed by therapy with specific receptor antagonists. *Eur. J. Cancer* 2003, **39**, 1074-1080.
- Minami M., Endo T., Hirafuji M., Hamaue N., Liu Y., Hiroshige T., Nemoto M., Saito H., Yoshioka M.: Pharmacological aspects of anticancer drug-induced emesis with emphasis on serotonin release and vagal nerve activity. *Pharmacol. Ther.* 2003, **99**, 149-165.
- 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.
- 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.
- Gobbi G., Blier P.: Effect of neurokinin-1 receptor antagonists on serotonergic, noradrenergic and hippocampal neurons: comparison with antidepressant drugs. *Peptides* 2005, **26**, 1383-1393.
- 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 NK_1 receptor antagonists. *Neuropsychopharmacology* 2002, **27**, 371-379.
- Ebner K., Singewald N.: The role of substance P in stress and anxiety responses. *Amino Acids* 2006, **31**, 251-272.
- 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.
- Lucot J.B., Obach R.S., McLean S., Watson J.W.: The effect of CP-99994 on the responses to provocative motion in the cat. *Br. J. Pharmacol.* 1997, **120**, 116-120.

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