

## **FARMAKOTERAPIJSKE MOGUĆNOSTI UPOTREBE ANTAGONISTA SEROTONINSKIH RECEPTORA U TERAPIJI POVRAĆANJA**

Srđan PEŠIĆ i Radmila MITIĆ

*Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Nišu i Slaviamed  
DOO u Beogradu*

Povraćanje je čest simptom koji prati različite dijagnostičke i farmakoterapijske procedure. Poznavanje anatomske-neurofiziološke osnove ovog poremećaja predstavlja bazu kvalitetne i adekvatne farmakoterapije. Uključenost mnogih neurotransmitera i neuromodulatora u mehanizam nastanka muke i povraćanja stvara potrebu za dobrim poznavanjem ovih zbivanja. Serotonin igra važnu ulogu u koordinaciji impulsa važnih za nastanak povraćanja i u centralnom i u perifernom nervnom sistemu. Uloga pojedinih tipova, a naročito 5HT<sub>3</sub>, serotoninskih receptora u mehanizmu nastanka ovog simptoma je takođe dokazana. Zbog svega toga se upotreba selektivnih antagonista serotoninskih receptora, danas, smatra, "zlatnim standardom" antiemetičke terapije. U ovom radu smo pokušali da damo eksperimentalno dokazanu osnovu za primenu ovih lekova, a naročito kroz detaljan prikaz prekliničkih istraživanja o upotrebi selektivnih antagonista serotoninskih receptora u terapiji povećanog motiliteta gastrointestinalnog trakta i povraćanja. Takođe smo prikazali i kliničke dokaze o efikasnoj delotvornosti ovih lekova u terapiji postoperativnog povraćanja posle različitih hirurških intervencija u opštoj anesteziji.

*Ključne reči:* povraćanje, antagonisti serotoninskih receptora

### **Uvod**

U toku primene mnogih lekova, a naročito hemioterapijskih sredstava za lečenje maligniteta, mogu se javiti povraćanje i mučnina, kao prateći simptomi. Ovi simptomi se, takođe, mogu javiti iznenada za vreme opšte anestezije, mogu biti udruženi sa infektivnih i neinfektivnim gastrointestinalnim bolestima, ili kao prateća pojava za vreme rane trudnoće i kod bolesti putovanja — kinetoza. Dobro poznavanje puteva i mehanizama u CNS-u, koji su povezani sa povraćanjem predstavlja racionalnu osnovu za upotrebu antagonista serotonina, dopamina, acetilholina i histamina kao antiemetika.

Povraćanje je složen proces koji se koordiniše iz centra za povraćanje u formatio reticularis lateralis u produženoj moždini. Ovaj centar prima signale

iz različitih područja nervnog sistema, npr. hemio- receptornih triger zona u arei postremi u podu četvrte komore, vestibularnog aparata putem cerebeluma, viših moždanih i kortikalnih struktura i aferentnih visceralnih neurona koji potiču iz perifernih organa kao što su srce, testisi i različita mesta u gastrointestinalnom traktu. Krvnomoždana barijera je oskudno razvijena u arei postremi tako da je hemioreceptorna triger zona dostupna emetičkim supstancama iz cirkulacije. Neki periferni signali premošćuju triger zonu pružajući se u emetički centar preko nucleus tractus solitarii (iz farinksa, želuca i tankog creva).

Serotonin (**5**-hidroksitriptamin) je, verovatno, jedan od najznačajnijih emetičkih signala i transmitera u aferentnim putevima koji prenose informacije iz želuca i tankog creva u hemioreceptornu triger zonu i u nucleus tractus solitarii. Serotoninski receptori su lokalizovani na parasimpatičkim završecima u gastrointestinalnom traktu, uključujući i vaginalne i splahnhične aferentne završetke. Potvrđena je i velika gustina serotoninskih **5HT3** receptora u nucleus tractus solitarii i arei postremi. Izgleda da **5HT3** receptori u gastrointestinalnom traktu i CNS-u učestvuju u emetičkom odgovoru obezbeđujući, tako, anatomsku osnovu za antiemetičko delovanje antagonista serotoninskih **5HT3** receptora. Aktivacija **5HT3** receptora izaziva otvaranje kanala za katjone što dovodi do brze desenzibilizacijske depolarizacije (*Sanders-Bush*, 1996).

Ranije je pokazano da selektivni antagonisti **5HT3** receptora, kao što je GR38032F (ondansetron), mogu inhibirati povraćanje uzrokovano citotoksičnim lekovima kod čoveka (*Cunnigham* i sar., 1987). Mnogi eksperimentalni radovi pokazali su da je povraćanje izazvano cisplatinom praćeno oštećenjem crevne sluzokože i promenama u koncentraciji serotonina i **5**-hidroksiindolsirćetne kiseline u crevnoj sluzokoži kao i da povećan tonus vagusa učestvuje u nastajanju povraćanja. Sve ove studije dovele su do pretpostavke da citotoksični lekovi dovode do oslobađanja serotonina iz enterohromafinih ćelija gastrointestinalne sluzokože i stimulacije **5HT3** receptora na aferentnim vlaknima vagusa (*Ireland* i *Tyers*, 1987). Stimulacija **5HT3** receptora, dalje, dovodi do pojačanog nadražaja vagusnih nervnih vlakana što dovodi do refleksa povraćanja, dokazujući tako da u mehanizmu nastanka ovog tipa povraćanja učestvuju i periferni i centralni mehanizmi. Nekoliko godina je već poznato da uklanjanje aree postreme, u kojoj su smeštene hemioreceptorne triger zone, može dovesti do inhibicije povraćanja izazvanog cisplatinom (*Mc Cathry* i *Borison*, 1984). Ovo je dodatno potvrđeno eksperimentalnim radovima u kojima je pokazano da area postrema sadrži veliki broj serotoninergičkih neurona i da hemijska inaktivacija (razaranje depoa serotonina) u njima dovodi do potpune inhibicije povraćanja izazvanog citotoksičnim lekovima.

Serotonin ispoljava različita farmakološka i fiziološka dejstva na funkciju gastrointestinalnog trakta preko aktivacije 4 tipa serotoninskih recep-

tora: 5HT, 5HT<sub>2</sub>, 5HT<sub>3</sub> i **5HT<sub>4</sub>** (Sanger, 1987). U skladu s tim je i činjenica da su serotoninski receptori široko rasprostranjeni u enteričkom pleksusu i da mogu igrati važnu ulogu u regulaciji gastričnog motiliteta. Već je bilo pokazano da antagonist **5HT<sub>3</sub>** receptora, GR38032F, može ubrzati pražnjenje želuca (King i Sanger, 1989). Efekat je potpuno drugačiji od metoklopramida i cisaprida zato što antagonisti 5HT<sub>3</sub> receptora ne stimuliraju oslobađanje acetilholina iz holinergičkih nervnih završetaka. Najveći deo prekliničkih ispitivanja vezanih za antiemetičko dejstvo ondansetrona izveden je na eksperimentalnom modelu lasice zbog toga što se ova životinjska vrsta smatra veoma pogodnom za ispitivanje antiemetičkog efekta. Higgins i sar. (1989) su pokazali da intraperitonealna aplikacija ondansetrona inhibira cisplatinom uzrokovano povraćanje kod lasica. Drugi autori su pokazali da slične doze ovog leka mogu sprečiti povraćanje izazvano cisplatinom i posle intravenske aplikacije (Costall i sar., 1987). I u jednom i u drugom slučaju skoro kompletna inhibicija povraćanja javlja se u toku tročasovnog perioda. Rezultati dobijeni sa radioaktivnim obeleživačima, odnosno, u autoradiografskim studijama pokazali su da area postrema sadrži visoku koncentraciju **5HT<sub>3</sub>** receptora. Ispitivanje specifičnog vezivanja za 5HT<sub>3</sub> receptore u arei postremi bilo je veoma važno jer ona predstavlja mesto produžene moždine u kojoj su hemioreceptome trigger zone. Direktna aplikacija ovog leka kao i drugih antagonista 5HT<sub>3</sub> receptora (GR65630A i MDL72222) u areu postrenal dovelaje do blokade povraćanja izazvanog cisplatinom (Higgins i sar., 1989). Potrebne antiemetičke doze ovih jedinjenja bile su značajno manje posle direktne aplikacije u areu postremu u odnosu na doze za intraperitonealnu i intravensku aplikaciju. Tako su doze za direktnu aplikaciju ovog leka bile 0,01-1 pg/kg, a za intravensku i intraperitonealnu aplikaciju 0,01 mg/kg. Aplikacija metiotepina i ketanserina u areu postremu nije imala uticaj na povraćanje ukazujući na to da drugi tipovi serotoninskih receptora (5HT<sub>1</sub> i **5HT<sub>2</sub>**) nisu uključeni u taj proces.

Posle intravenske aplikacije dužina antiemetičkog dejstva je bila između 60 i 90 minuta dok se posle direktne aplikacije u areu postremu antiemetički efekat javljao posle 5 minuta, a prestajao posle 20-30 minuta. Pojavljivanje antiemetičkog efekta sa zakašnjenjem (posle 5 minuta) može se pripisati vremenu potrebnom da jedinjenje difunduje u sve regione aree postreme. Kratko vreme dejstva leka posle direktne aplikacije verovatno je rezultat bogate prokrvljenosti ovog područja i stalnog kontakta aree postreme sa cerebrospinalnom tečnošću što verovatno povećava nivo eliminacije leka sa mesta aplikacije. Smatra se da cisplatin i drugi citotoksični lekovi uzrokuju povraćanje aktivirajući periferne mehanizme koji uključuju gastrointestinalni trakt. Ova pretpostavka je potvrđena nalazima da se cisplatin akumulira u gastrointestinalnoj mukozii i dovodi do degenerativnih promena kao i da utiče na nivo serotonina i 5-hidroksiindolsirćetne kiseline u gastrointestinalnom traktu (Gunning i sar., 1987).

Takođe je pokazano da presecanje visceralnih aferentnih neurona kod lasica kompletno blokira povraćanje izazvano cisplatinom (Hawthorn i sar.,

1988). Pošto cisplatin uzrokuje povraćanje delujući prevashodno na gastrointestinalni trakt logično se postavilo pitanje kako direktna aplikacija **5HT3** antagonista može inhibirati povraćanje. Moguće objašnjenje za ovo treba tražiti u sledecem:

1. area postrema sadrži velik broj serotoninergičkih neurona,
2. ona sadrži veliki broj serotoninskih **5HT3** receptora, i
3. ona se nalazi pod visceralnim aferentnim uticajem iz gastrointestinalnog trakta (*Andrews i Hawthorn, 1988*).

Tako je moguće da area postrema u stvari predstavlja neku vrstu "releja" između visceralnih aferentnih puteva i centra za povraćanje otkrivenog u formatio reticularis i da blokada serotoninergičkih puteva nastala nakon direktne aktivacije serotoninskih **5HT3** receptora u arei postremi dovodi do inhibicije povraćanja.

Veliki broj eksperimentalnih studija bio je usmeren na ispitivanje uticaja ondansetrona i drugih antagonista **5HT3** receptora na gastrički motilitet i brzinu pražnjenja želuca. Pokazano je da ova jedinjenja mogu imati različit uticaj na gastrointestinalni trakt zavisno od eksperimentalnog modela i životinjske vrste korišćene u eksperimentu. Tako je pokazano da ondansetron pojačava gastrični motilitet i pražnjenje želuca kod zamorčeta. U istoj studiji upoređivano je dejstvo ovog leka sa dejstvom metoklopramida koji, takođe, povećava gastrički motilitet na dozno zavisnan način i pokazano je da je dejstvo ondansetrona oko 200 puta jače (*Costal! i sar., 1987*). Za razliku od ovoga pokazano je da ondansetron ne utiče na motornu aktivnost gastrointestinalnog trakta kod pasa kod kojih verovatno aktivacija serotoninskih **5HT4**, receptora može pojačati gastrointestinalni motilitet (*Yoshida i sar., 1991*).

Neka ranija istraživanja su pokazala da antagonisti **5HT3** receptora (i benzamidinske i nebenzamidinske strukture) pojačavaju pražnjenje želuca kod različitih životinjskih vrsta, uključujući i pacova (*Buchheit i sar., 1989*). Međutim, u nekim drugim radovima u kojima su pacovi hranjeni hranom bogatom proteinima pokazala su da ondansetron odlaže pražnjenje. Izgleda da proteini iz hrane (peptoni) oslobađaju serotonin koji stimuliše **5HT3** receptore i ubrzava pražnjenje želuca. Kada su **5HT3** receptori blokirani ondansetronom dolazi do inhibicije pražnjenja ali je moguće da su u ovaj proces uključeni i drugi mehanizmi (*Foster i Dockray, 1990*). Svi ovi eksperimentalni nalazi upućuju na mogućnost da su **5HT3**, receptori uključeni u kontrolu motiliteta gornjeg dela gastrointestinalnog trakta na više različitih načina. Ukoliko bi se pokazalo da ondansetron može pojačati pražnjenje želuca kod bolesnika sa gastroparezom to bi ovom leku dalo nesumnjivu terapeutsku prednost u odnosu na dosad primenjivane lekove naročito zato što on nana dopaminu slične ekstrapiramidalne efekte koji se javljaju u visokom procentu kod bolesnika koji primaju metoklopramid (*Harrington i sar., 1983*).

Osim toga što ondansetron prevenira muku i povraćanje kod citostatske terapije i zračenja na životinjama kao i kod čoveka, takođe je pokazano da ovaj lek može sprečiti nastanak hipotermije uzrokovane radijacijom. Za ovaj efekat se smatra da nije rezultat blokade **5HT3** receptora (*Kandasamy i sar.*, 1993).

Postoperativna neuzeja i povraćanje mogu da budu veoma česti simptomi posle hirurških intervencija izvedenih u opštoj anesteziji. U tretmanu ovakvih stanja serotoninских antagonista, ondansetron, može biti primenjen kao "zlatni standard" antiemetičke terapije, pre svega zahvaljujući njegovoj sigurnosti i efikasnosti u poređenju sa sličnim lekovima. Nekada se povraćanje može, u postoperativnom stadijumu, javiti i u više od 60% slučajeva, kao što je to recimo zabeleženo kod žena posle radikalne mastektomije (*Oddhy-Muhrheck i sar.*, 1994). Neki autori beleže još i veći procenat povraćanja kod bolesnica nakon iste intervencije (više od 80%) (*Fujii i sar.*, 1997; *Fujii i sar.*, 1998). Veliki broj radova dokazao je izuzetnu efikasnost selektivnih antagonista serotoninских receptora u lečenju postoperativnog povraćanja (*Watrha i sar.*, 1995; *Honkavaara*, 1996). U toku tretmana ovakvog poremećaja preporučuje se upotreba ondasetrona u standardnoj dozi od 4 mg i to na kraju hirurške intervencije jer je dokazano da je ovakav način aplikacije mnogo efikasniji nego pre uvođenja bolesnica u anesteziju (*Sun i sar.*, 1997; *Tang i sar.*, 1998). Postavlja se, naravno, i opravdano pitanje visoke cene koštanja rutinske preventivne primene ondansetrona kod svih operisanih bolesnica. Izgleda da je cena primenjene profilakse ovim lekom mnogo niža nego cena ukupnog tretmana postoperativnih povraćanja kada se ona već pojave (*Pearman*, 1994; *Scuderi i sar.*, 1999), što je potvrđeno i u nekim najnovijim istraživanjima (*Senthilkumar i sar.*, 1999).

Imajući u vidu potencijalnu ulogu **5HT3** receptora u modulaciji kognitivnih procesa dosta je eksperimentalno ispitivano dejstvo ondansetrona na ove funkcije. Tako je pokazano da ovaj lek može kada se primeni čak i u malim dozama značajno popraviti kognitivne performanse u različitim životinjskim vrstama (*Domeney i sar.*, 1991; *Jones i sar.*, 1991).

Osim ovoga, ondansetron može da popravi i poremećaje nastale u ponašanju eksperimentalnih životinja koji su uzrokovani holinergičkim deficitom (*Costall i Coughlan*, 1990). Svi ovi rezultati mogu implicirati eventualnu upotrebu **5HT3** antagonista kod čoveka, jer ovi podržavaju koncept da **5HT3** receptori mogu delovati kao "kognitivni pojačivači". Poremećaj dopaminergičke aktivnosti u mezolimbickom sistemu može dati simptome slične akutnoj psihozi. Pošto je pokazano da stimulacija **5HT3** receptora može pojačati transmisiju u mezolimbickim dopaminergičkim putevima kod pacova (*Hagan i sar.*, 1990) antagonist **5HT3** bi mogli biti primenjeni u lečenju poremećaja CNS-a (npr. shizofrenije). Povećana mezolimbicka i mezokortikalna dopaminergička aktivnost je verovatno važna za pojavu

simptoma zavisnosti koji se javljaju kod dugotrajne primene mnogobrojnih lekova, uključujući narkotičke analgetike, ali i posle primene alkohola, nikotina i kokaina. Na osnovu ovoga može se pretpostaviti da ondansetron i drugi antagonisti 5HT<sub>3</sub> mogu biti upotrebljeni u lečenju zavisnosti od lekova i simptoma koji se javljaju u toku apstinencijalnog sindroma. Ovo potvrđuju i eksperimentalni nalazi da ondansetron ublažava simptome apstinencije posle hronične ingestije alkohola kod eksperimentalnih životinja (*Oakley i sar.*, 1988) i blokira pad socijalne interakcije koja se javlja u toku apstinencije kod pacova tretiranih hronično diazepamom (*Costall i sar.*, 1989). Slični rezultati su dobijeni i kod apstinencijalnog sindroma nastalog posle primene morfina i alkohola (*Carboni i sar.*, 1989).

Uprkos pretpostavkama da bi ondansetron eventualno mogao uticati na funkciju kardiovaskularnog sistema eksperimentalno je pokazano da on ne menja značajno osnovne kardiovaskularne parametre (srčana frekvencija, srednji arterijski pritisak, pritisak u plućnoj cirkulaciji, periferni vaskularni otpor, udarni volumen). Ondansetron jedino može produžiti trajanje akcionog potencijala, odnosno prolongirati QT interval na EKG-u sa maksimalnim produženjem od oko 28% (*Williams i sar.*, 1991).

Na osnovu prethodno izloženog može se zaključiti da je ondansetron efikasan kao antiemetik, tokom hemio i radioterapije, što je pokazano u brojnim eksperimentima, ali i posle hirurških intervencija u tretmanu postoperativnog povraćanja gde se primenjuje kao "zlatni standard" antiemetičke terapije.

## Literatura

*Andrews, P. L. R. and Hawthorn, J.* (1988). The neurophysiology of vomiting. *Bailliere's Clinical Gastroenterology*, 2, 141-168.

*Barnes, J. M., Costall, B., Coughlan, J. et al.* (1990). The effects of ondansetron, a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist, on cognition in rodents and primates. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, 35/4, 955-962.

*Brunton, L. L.* (1996). Agents affecting gastrointestinal water flux and motility; Emesis and antiemetics; Bile acids and pancreatic enzymes. In: Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. Molinoff, P. B., Ruddon, R. W., eds. 9 ed. Mc Graw-Hill, 928-929.

*Buchheit, K. H., Gamse, A. B. and Buscher, H. H.* (1989) Antagonists at serotonergic 5-HT<sub>3</sub> receptors increase gastric emptying of solids and liquids in the rat. *Gastroenterology*, 96, A63-A63.

*Carboni, E., Acquas, E., Leone, P. and Chiara, G.* (1989). 5-HT<sub>3</sub> receptors antagonists block morphine and nicotine but not amphetamine induced rewards. *Psychopharmacology*, 97, 175-178.

*Costall, B., Domeney, A. M., Gerrard, P. A., Kelly, M. E., Naylor, R. J. and Tyers, M.B.* (1989). Inhibition by ondansetron of behavioural consequences of ceasing subchronic treatment with drugs of abuse. *Br. J. Pharmacol.*, 96, 340p-340p.

*Costall, B., Domeney, A. M., Gunning, S. J., Naylor, R. J., Tattersall, F. D. and Tyers, M. B.* (1987). GR38032F: a potent and novel inhibitor of cisplatin induced emesis in the ferret. *Br. J. Pharmacol.*, *90*, 90p-90p.

*Costall, B., Gunning, S. J., Naylor, R. J. and Tyers, M. B.* (1987). The effect of GR 38032F, novel 5-HT<sub>3</sub>-receptor antagonist on gastric emptying in the guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.*, *91*, 263-264.

*Cunningham, M. D., Pople, A., Ford, H. T., Hawthorn, J., Gazet, J. C. and Challoner, T.* (1987). Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR38032F, a selective 5HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *Lancet*, *7*, 1461-1462.

*Domeney, A. M., Costall, B., Gerrard, P. A., Jones, D. N. C., Naylor, R. J. and Tyers, M. B.* (1991). The Effect of Ondansetron on Cognitive Performance in the Marmoset. *Pharmacol. Biochem. Behav.*, *38*, 169-175.

*Forster, R. E. and Docray, J. G.* (1990). The effect of ondansetron on gastric emptying in the conscious rat. *Eur. J. Pharmacol.*, *191*, 235-238.

*Fuji, Y., Tanaka, H. and Toyooka, H.* (1997). Granisetron reduces incidence of nausea and vomiting after breast surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, *41*, 746-749.

*Fuji, Y., Tanaka, H. and Toyooka, H.* (1998). Prevention of nausea and vomiting in female patients undergoing breast surgery: comparison with granisetron, droperidol, metoclopramide and placebo. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, *42*, 220-224.

*Gunning, S. J., Hagan, R. M. and Tyers, M. B.* (1987). Cisplatin induced biochemical and histological changes in the small intestine of the ferret. *Br. J. Pharmacol.*, *90*, 135p-135p.

*Hagan, R. M., Jones, B. J., Jordan, C. C. and Tyers, M. B.* (1990). Effect of 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonists on responses to selective activation of mesolimbic dopaminergic pathways in the rat. *Br. J. Pharmacol.*, *99*, 227-232.

*Harrington, R. A., Hamilton, C. W., Brogden, R. N., Linkewich, J. A., Romankiewicz, J. A. and Heel, R. C.* (1983). Metoclopramide - an updated review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs*, *25*, 451-494.

*Hawthorn, J., Ostler, K. J. and Andrews, P. L. R.* (1988). The role of the abdominal visceral innervation of 5-hydroxytryptamine M-receptors in vomiting induced by the cytotoxic drugs cyclophosphamide and cisplatin in the ferret. *Q. J. Exp. Physiol.*, *73*, 7-21.

*Honakavaara, P.* (1996). Effect of ondansetron on nausea and vomiting after middle ear surgery during general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.*, *76*, 316-318.

*Ireland, S. J. and Tyers, M. B.* (1987). Pharmacological characterisation of 5-hydroxytryptamine-induced depolarisation of the rat isolated vagus nerve. *Br. J. Pharmacol.*, *90*, 229-238.

*Jones, D. N. C., Carey, G. J., Costall, B., Domeney, A. M., Gerrard, P. A., Naylor, R. J. and Tyers, M. B.* (1999). Cognitive performance in a primate is improved by a 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. *FASEB J.*, *5/5*, A1231-A1231.

*Kandasamy, S. B., Mott, T. and Harris, A. H.* (1993). Effect of ondansetron on radiation-induced hypothermia in rats. *Clin. Pharmacol. Ther.*, *53*, 228-228.

*King, F. D. and Sanger, G. J.* (1989). 5-HT<sub>3</sub> receptors. *Drugs Future*, *14*, 875-889.

*McCarthy, L. E. and Borison, H. L.* (1984). Cisplatin induced vomiting eliminated by ablation of the area postrema in cats. *Cancer Treatment Reports*, *68*, 401-401.

*Miner, W. D. and Sanger, G.J.* (1986). Inhibition of cisplatin induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br. J. Pharmacol.*, *88*, 497-499.

*Oakley, N. R., Jones, B. J., Tyers, M. B., Costall, B. and Domeney, A. M.* (1988). The effect of GR38032F on alcohol consumption in the marmoset. *Br. J. Pharmacol.*, *95*, 870p-870p.

*Oddby-Muhrheck, E., Jakobsson J., Andersson, L., Askergren, L. and Askergren, J.* (1994). Postoperative nausea and vomiting: a comparison between intravenous and inhalation anaesthesia in breast surgery. *Anaesthesiol. Scand.*, *38*, 52-56.

*Pearman, M. H.* (1994). Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia*, *49*, 11-15.

*Sanders-Bush, E. and Mayer, E. S.* (1996). 5 hydroxytryptamine (serotonin) receptor agonists and antagonists, in: Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. Molinoff, P. B., Ruddon, R. W., eds. 9<sup>th</sup> ed. McGraw-Hill, p. p. 254.

*Sanger, G. J.* (1987). 5- Hydroxytryptamine receptors and control of gastrointestinal function. *Neurosci. Lett.*, *29*, S67-S67.

*Scuderi, P. E., James, R. L., Harris, L. and Minis, G. R.* (1999). Antiemetic prophylaxis does not improve outcomes after outpatient surgery when compared to symptomatic treatment. *Anesthesiology*, *90*, 360-371.

*Senthilkumar, S., Abha, S., Kathirvel, S., Kannan, T. R., Anjan, T. and Virender, M.* (1999). The safety and efficacy of prophylactic ondansetron in patients undergoing modified radical mastectomy. *Anesth. Analg.*, *89*, 1340-1345.

*Sun, R., Klein, K. W. and White, P. F.* (1997). The effect of timing of ondansetron administration in outpatients undergoing otolaryngologic surgery. *Anesth. Analg.*, *845*, 331-336.

*Tang, J., Wang, B. and White, P. F.* (1998). The effect of timing of ondansetron administration on its efficacy, cost-effectiveness, and cost-benefit as a prophylactic antiemetic in the ambulatory setting. *Anesth. Analg.*, *86*, 274-282.

*Wacha, M. F., Bras, P. J., Cieslak, G. D. and Pennant, J. H.* (1995). The dose-response relationship of ondansetron in preventing postoperative emesis in pediatric patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesiology*, *82*, 47-52.

*Williams, D. P., Cohen, L. M. and Turk, A. J.* (1991). Electrocardiographic Effects of Zatoxeron and Ondansetron, Two 5HT<sub>3</sub> Receptor Antagonists, in Anesthetized Dogs. *Drug Devel. Res.*, *24*, 277-284.

*Yoshida, N., Mizumoto, A., Iwanaga, Y. and Itoh, Z.* (1991). Effects of 5-Hydroxytryptamin 3 Receptor Antagonists on Gastrointestinal Motor Activity in Conscious Dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, *256*, 272-278.



**POSSIBILITES PHARMACOTHERAPEUTIQUES DE L'EMPLOI DES  
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS SEROTONINSQUES DANS LA  
THERAPIE DES VOMISSEMENTS**

Srđan PEŠIĆ et Radmila MITIĆ

*Institut pour la pharmacologie de la Faculte de medecine  
de Niš et Slaviamed DOO de Belgrade*

Le vomissement est le symptome tres frequent qui suit les diverses procedures diagnostiques et phaimacotherapeutiques. La connaissance de la base anatomo- - neurophysiologique de cette perturbation presente la base de la therapie qualitative et adequate. L'inclusion de plusieurs neurotransmetteurs et neuromodulateurs dans le mecanisme de l'apparition du mal du coeur et du vomissement forme le besoin d'une bonne connaissance de cette apparition. Serotonin joue un role important dans la coordination des impulsions importantes pour l'apparition du vomissement dans le systeme nerveux central et peripherique. Le role de certains types et surtout de 5HT<sub>3</sub> recepteurs serotoninsques dans le mecanisme de cette apparition est prove. A cause de tout cela l'emploi des antagonistes serotoninsques des recepteurs, aujourd'hui est consideree comme "standard d'or" de la therapie antiemetique. Dans ce travail nous avons essaye de donner la base experimentalement prouvee pour l'application de ces remedes et surtout la presentation des detaillee rccherches precliniques sur l'emploi des antagonistes selectifs des recepteurs serotoninsques dans la therapie de lamotilite aggrandie du tract gastrointestinal et du vomissement. Nous avons aussi presente les preuves cliniques sur l'activite bienfaisante de ces remedes dans la therapie du vomissement postoperatif apres les diverses interventions chimrgicales sous l'ane- sthesie generale.

*Les mots cles:* Vomissement, antagonistes des recepteurs serotoninsques

**PHARMACOTERAPEUTIC POSSIBILITIES OF USING THE  
ANTAGONISTS OF THE SEROTONIN RECEPTORS IN THE  
VOMITING THERAPY**

Srđan PEŠIĆ and Radmila MITIĆ

*Institute for Pharmacology of the Faculty of Medicine, Nix  
and Slaviamed DOO, Belgrade*

Vomiting is a frequent symptom following diverse diagnostic and pharmaco- therapeutic procedures. The knowledge of the anatomic-neurophysiological basis of this disorder represents the basis for a qualitative and adequate pharmacotherapy. The involvement of numerous neurotransmitters and neuromodulators in the

mechanism of the appearance of nausea and vomiting creates the need for more through knowledge of these occurrences. The serotonin plays an important role in the coordination of the impulses relevant for the emergence of vomiting both in the central and in the peripheral nervous system. The role of particular types, especially of the  $5HT_3$ , the serotonin receptors in the mechanism of the emergence of the symptom is also proved. Due to all this the use of the selective antagonists of the serotonin receptors in today regarded as the "golden standard" of antiemetic therapy. The paper tries to present the experimentally-proved basis for the use of this medication especially through a detailed description of the preclinic examination of the use of the selective antagonists of the serotonin receptors in the therapy of increased motility of the gastrointestinal system and vomiting. Likewise, we have also shown clinic proofs about efficient activity of this medicament in the post-operative vomiting therapy after various surgical interventions in total anesthesia.

*Key words:* Vomiting, antagonists of the serotonin receptors

Autor: Ass. dr sci Srđan Pešić, lekar, Institut za farmakologiju Medicinskog fakulteta u Nišu; kućna adresa: Niš, Dimitrija Tucovića 7/II-8.

(Rad je Uredništvo primilo 24. aprila 2000. godine)

