



UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET
DOKTORSKE STUDIJE KLINIČKE MEDICINE

**EFEKAT ANTIEMETSKE TERAPIJE U
HEMIOTERAPIJSKOM LEČENJU PRIMARNOG
KARCINOMA DOJKE PO PROTOKOLU
FLUOROURACIL, ADRIAMICIN, CIKLOFOSFAMID**

DOKTORSKA DISERTACIJA

Mentor: Prof dr Jovan Popović

Kandidat: Maja Ilić, dipl.farm.

Novi Sad, 2015.

Zahvalnost

Zahvaljujem se na podršci svojim učiteljima Prof dr Vladimiru Baltiću i Prof dr Jovanu Popoviću.

Zahvalnost dugujem svojim roditeljima koji su me izveli na put i učinili od mene čoveka i sinu Svetislavu za koga vredi živeti.

Maja

UNIVERZITET U NOVOM SADU
MEDICINSKI FAKULTET

KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Maja Ilić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof dr Jovan Popović, redovni profesor na Katedri za farmakologiju, toksikologiju i kliničku farmakologiju, Medicinski fakultet Novi Sad, Univerzitet u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Efekat antiemetske terapije u hemioterapijskom lečenju primarnog karcinoma dojke po protokolu fluorouracil, adriamicin, ciklofosamid
Jezik publikacije: JP	srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Republika Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Novi Sad, Vojvodina
Godina: GO	2015.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	Medicinski fakultet, Novi Sad, Hajduk Veljkova 3

Fizički opis rada: FO	7 poglavlja, 124 stranice, 7 slika, 84 tabele, 15 grafikona, 80 referenci
Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Klinička farmacija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	Karcinom dojke; Kombinovani hemioterapijski protokoli; Antiemetici; Mučnina; Povraćanje; Kvalitet života
UDK	615.243.5 618.19-006.6-085.38-06
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta ,Novi Sad Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	/

Izvod: IZ

Antiemetska terapija u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju se bazira na znanju o etiologiji, fiziologiji, kliničkoj slici, posledicama i uticaju povraćanja na kvalitet života. Za izbor antiemetske terapije presudno je poznavanje emetogenog potencijala antineoplastika, mehanizma delovanja, indikacija, puta primene, doziranja, neželjenih delovanja, farmakokinetike, interakcija i kontraindikacija tri najznačajnije grupe lekova koje se primenjuju kao antiemetici prema međunarodnim preporukama. Značajno je i poznavanje bolesnika, odnosno njegovih individualnih karakteristika i to: starost, pol, istorija kinezoze, istorija konzumiranja alkohola, istorija jutarnjih mučnina u trudnoći, pridružene bolesti i dr.

Cilj doktorske teze je analiza efikasnosti kombinacije antiemetika ondansetron, deksametazon, aprepitant u drugom ciklusu hemioterapije po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid u odnosu na ondansetron, deksametazon u bolesnica sa dijagnozom karcinoma dojke, efikasnosti kombinacije antiemetika ondansetron, deksametazon, aprepitant u drugom ciklusu hemioterapije po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid u odnosu na palonosetron, deksametazon u bolesnica sa dijagnozom karcinoma dojke i da se ispita kvalitet života bolesnica nakon prvog i drugog ciklusa.

Materijal i metode: uzorak su bolesnice sa dijagnostikovanim karcinomom dojke lečene hemioterapijom po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid. Bolesnice koje su nakon prvog ciklusa hemioterapije uz antiemetsku terapiju ondansetron, deksametazon iskusile mučninu i povraćanje podeljene su u grupe koje su primale dve različite kombinacije antiemetika uz drugi ciklus hemioterapije i to: ondansetron, deksametazon i aprepitant ili palonosetron i deksametazon. Bolesnice su praćene pet dana tokom kojih su se izjašnjavale o mučnini i povraćanju, kao i o kvalitetu života. Mučnina je praćena pomoću numeričke skale, povraćanje kao broj epizoda povraćanja tokom 5 dana i kvalitet života je praćen popunjavanjem upitnika o kvalitetu života.

Rezultati: Analiza rezultata ukazala je na postojanje statistički značajne razlike u efikasnosti između tri primenjene kombinacije antiemetika. Trojna kombinacija ondansetron, deksametazon i aprepitant značajno sprečava mučninu i povraćanje u odnosu na kombinaciju ondansetron, deksametazon, ali značajnost nije toliko izražena u odnosu na kombinaciju palonosetron, deksametazon zbog inicijalne razlike između početne grupe ispitanika. Slični rezultati su uočeni u ispitivanju svih aspekata kvaliteta života.

Zaključak: Zaključak proizilazi iz rezultata kliničkog ispitivanja kojima se potvrđuju postavljene hipoteze. Trojna kombinacija ondansetron, deksametazon i aprepitant je efikasnija u sprečavanju mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom u odnosu na kombinaciju palonosetron, deksametazon, kao i kombinaciju ondansetron, deksametazon. Ista razlika pri primeni antiemetika dobijena je i pri proučavanju kvaliteta života. Zaključci izvedeni ovim ispitivanjem potvrda su drugih radova na ovom polju.

Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP	30.09.2011.
Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	predsednik: Branimir Gudurić, Profesor Emeritus, Profesor u penziji član: Slobodan Janković, Profesor, Fakultet medicinskih nauka Kragujevac, redovni Profesor član: Slavica Rađen, Profesor, Vojno-medicinska akademija Beograd, vanredni Profesor član: Darjana Jovanović, Profesor, Medicinski fakultet Novi Sad, redovni Profesor član: Dušan Jovanović, Profesor, Medicinski fakultet Novi Sad, redovni Profesor

University of Novi Sad
ACIMSI
Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D Thesis
Author: AU	Maja Ilić
Mentor: MN	Jovan Popović, DMD, PhD, Professor Medical Faculty, University of Novi Sad
Title: TI	Antiemetic Effect in Treatment of Primary Breast Cancer based on Chemotherapy Protocol Fluorouracil, Adriamycin, Cyclophosphamide
Language of text: LT	Serbian/Latin
Language of abstract: LA	eng. / srp.
Country of publication: CP	Republic of Serbia
Locality of publication: LP	Novi Sad, Vojvodina
Publication year: PY	2015.
Publisher: PU	Author's reprint
Publication place: PP	Faculty of Medicine, Hajduk Veljkova 3, Novi Sad

Physical description: PD	7 chapters, 124 pages, 7 figures, 84 tables, 15 graphs, 80 references
Scientific field SF	Medicine
Scientific discipline SD	Clinical Medicine
Subject, Key words SKW	Breast Neoplasms; Antineoplastic Combined Chemotherapy Protocols; Antiemetics; Nausea; Vomiting; Quality of Life
UC	615.243.5 618.19-006.6-085.38-06
Holding data: HD	Library of Medical Faculty Hajduk Veljkova 3, Novi Sad
Note: N	/
<p>Abstract:AB</p> <p>Antiemetic therapy options in chemotherapy induced nausea and vomiting (CINV) is based on knowledge on ethiology, physiology, clinical signes and simptoms, and influence on quality of life (QoL). Also it is needed to understand emetogenic potential of antineoplastics, mechanism of action, indication, uses, dosage, side effects, pharmacokinetics, interaction, and contraindication of three most important groups of drugs which are used in CINV according to international recommendation.</p> <p>The goal were to analyze efficacy of the combination antiemetics ondansetron, dexamethasone, aprepitant and ondansetron, dexamethasone in second line chemotherapy based on fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide in patient with diagnosed carcinoma of the breast, efficacy of the combination antiemetics ondansetron, dexamethasone, aprepitant and palonosetron, dexamethasone and quality of life.</p> <p>Material and methods: the sample consist of patients with diagnosed carcinoma of the breast, on chemotherapy fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide. Patients wich was on antiemetic drugs ondansetron, dexamethasone with chemotherapy induced nausea or vomiting after first cycle of chemotherapy were split in two groups randomly. First group was on antiemetic therapy palonosetron, dexamethasone and second one on ondansetron, dexamethasone and aprepitant. Nausea and vomiting was measured for 5 days, by numeric scale for nausea and counting number of emetic episodes, and it was questionnaire about quality of life.</p> <p>Results: It was statistical important differences between three used combination of antiemetics. The highest efficacy was in combination of ondansetron, dexamethasone and aprepitant than palonosetron, dexamethasone, and the last was ondansetron, dexamethasone. Results were similar for all aspects of quality of life.</p> <p>Conclusion: The combination ondansetron, dexamethasone and aprepitant had the highest efficacy in stopping chemotherapy induced nausea and vomiting. Similar was for quality of life. Conclusion was in accordance with literature data.</p>	
Accepted on Scientific Board on: AS	September 30, 2011

Defended: DE	
Thesis Defend Board: DB	president: Branimir Gudurić, Profesor Emeritus member: Slobodan Janković, Profesor member: Slavica Rađen, Profesor member: Darjana Jovanović, Profesor member: Dušan Jovanović, Profesor

SADRŽAJ

I UVOD.....	1
1. OSNOVE MUČNINE I POVRAĆANJA.....	1
1.1. Mučnina i povraćanje-definicija.....	1
1.2. Etiologija povraćanja.....	1
1.3. Patofiziologija povraćanja.....	2
1.4. Akt povraćanja.....	3
1.5. Klinička slika.....	3
1.6. Posledice povraćanja.....	4
1.7. Uticaj povraćanja na kvalitet života	4
1.8. Mehanizmi povraćanja izazvanog hemioterapijom.....	4
2. NEŽELJENA DELOVANJA I EMETOGENI POTENCIJAL ANTINEOPLASTIKA.....	6
2.1. Neželjena delovanja antineoplastika.....	6
2.2. Emetogeni potencijal antineoplastika.....	7
3. PREPORUKE I PRINCIPI U PREVENCIJI I KONTROLI HEMIOTERAPIJOM IZAZVANE MUČNINE I POVRAĆANJA.....	9
3.1. Internacionalne preporuke u prevenciji i kontroli hemioterapijom izazvane mučnine i povraćanja	9
3.2. Principi u kontroli i prevenciji hemioterapijom izazvane mučnine i povraćanja prema internacionalnim antiemetskim vodičima u obolelih od maligne bolesti.....	10
3.2.1. Hemioterapija visokog emetogenog rizika	10
3.2.2. Hemioterapija umerenog emetogenog rizika	11
3.2.3. Hemioterapija niskog i minimalnog emetogenog rizika.....	11
3.2.4. Anticipatorna mučnina i povraćanje	13
3.2.5. Ponovljena mučnina i povraćanje	13

4. ANTIEMETICI U TERAPIJI HEMIOTERAPIJOM IZAZVANE MUČNINE I POVRAĆANJA.....	14
4.1.Osnov za primenu lekova u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju	14
4.2.Mehanizam delovanja antiemetika.....	16
4.3.Terapijske indikacije antiemetika.....	16
4.4.Doziranje i put primene antiemetika.....	17
4.5.Farmakokinetika antiemetika primenjenih kod hemioterapijom izazvanemučnine i povraćanja.....	21
4.6.Klinička efikasnost antiemetika koji se primenjuju u hemioterapijom izazvanojmučnini i povraćanju.....	27
4.7.Neželjena delovanja lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju	28
4.8.Kontraindikacije antiemetika	36
4.9.Interakcije lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju.....	39
4.9.1.Ondansetron.....	40
4.9.2.Granisetron.....	40
4.9.3.Palonosetron.....	41
4.9.4.Aprepitant.....	41
4.9.5.Fosaprepitant.....	43
4.9.6.Deksametazon.....	44
5. ANTIEMETICI U R. SRBIJI I LISTA LEKOVA RFZO.....	46
II CILJ I HIPOTEZE.....	48
III ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA.....	49
IV REZULTATI RADA.....	56
1. PODACI O HEMIOTERAPIJI.....	56
2. PODACI O ANTIEMETSKOJ TERAPIJI.....	56

3.MATEMATIČKO-STATISTIČKA ANALIZA.....	57
3.1. Primenjeni postupci.....	57
3.2. Analiza procene mučnine u odnosu na grupe.....	59
3.2.1. Zastupljenost ispitanika prema proceni mučnine u odnosu na grupe.....	59
3.2.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine.....	63
3.2.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine.....	63
3.2.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja.....	66
3.3. Analiza procene ispitanika o povraćanju u odnosu na grupe.....	68
3.3.1. Pregled zastupljenosti ispitanika prema proceni povraćanja u odnosu na grupe.....	69
3.3.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja.....	72
3.3.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja.....	73
3.3.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja.....	75
3.4. Analiza procene fizičke aktivnosti ispitanika u odnosu na grupe.....	77
3.4.1. Pregled zastupljenosti procene fizičke aktivnosti ispitanika u odnosu na grupe.....	78
3.4.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu o fizičkoj aktivnosti.....	79
3.4.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu o tegobama pri fizičkim aktivnostima.....	80
3.4.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja.....	83
3.5. Analiza procene ispitanika o psihičkom stanju u odnosu na grupe.....	85

3.5.1. Pregled zastupljenosti ispitanika o psihičkom stanju u odnosu na grupe.....	86
3.5.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu psihičkog stanja.....	88
3.5.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu psihičkog stanja.....	89
3.5.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja.....	91
3.6. Analiza procene ispitanika o društvenom životu u odnosu na grupe.....	93
3.6.1. Pregled zastupljenosti procena ispitanika o društvenom životu u odnosu na grupe.....	93
3.6.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu o društvenom životu.....	96
3.6.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu društvenog života.....	97
3.6.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja.....	99
3.7. Analiza procene ispitanika o ličnom osećaju zdravlja u odnosu na grupe.....	101
3.7.1. Pregled zastupljenosti pocena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja u odnosu na grupe.....	102
3.7.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu o ličnom osećaju zdravlja.....	102
3.7.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu o ličnom osećaju zdravlja.....	103
V DISKUSIJA.....	105
1. Doprinos celine karakteristikama.....	106
2. Karakteristika procena ispitanika o mučnini.....	107
3. Karakteristika procena ispitanika o psihičkom stanju.....	108
4. Karakteristika procena ispitanika o povraćanju.....	110
5. Karakteristika procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima.....	111

6. Karakteristika procena ispitanika o društvenom životu.....	112
7. Karakteristika procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja.....	113
VI ZAKLJUČAK.....	115
VII LITERATURA.....	117

I UVOD

1.OSNOVE MUČNINE I POVRAĆANJA

1.1. Mučnina i povraćanje-definicija

Autori definišu mučninu (lat. nausea) na više načina. Mučnina je subjektivan, neprijatan osećaj koji može prethoditi povraćanju ili mučnina je osećaj pretećeg povraćanja (1-4).

Povraćanje (lat. emesis) je refleks izbacivanja sadržaja želuca kroz usta (2, 3), odnosno način da se gornje partije gastrointestinalnog trakta oslobode sadržaja u momentu kada su njegovi delovi krajnje iritirani, ekscitirani i/ili distenzirani. Distenzija i iritacija duodenuma je naročito jak stimulus koji pokreće akt povraćanja (4, 5).

1.2. Etiologija povraćanja

Tabela 1. Prikaz uzroka povraćanja (1)

SISTEM	POREMEĆAJ	NAPOMENA
GASTROINTESTINALNI TRAKT	Bolesti žučnih puteva Bolesti jetre i pankreasa Opstrukcija tankog creva Ulkus želuca i dvanaestopalačnog creva Divertikuloza jednjaka	
NERVNI SISTEM	Povećan intrakranijalni pritisak Bolest moždanica Tumori Vrtoglavica Bolest lavirinta Sinkopa	
ENDOKRINI SISTEM	Šećerna bolest Insuficijencija nadbubrežne žlezde Adrenalne krize Miksedem Trudnoća Srčani infarkt	
RESPIRATORNI I CIRKULATORNI SISTEM	Opšta respiratorna insuficijencija Insuficijencija cirkulacije u GIT Upala grla i krajnika Upala porebrice Hronični bronhitis	

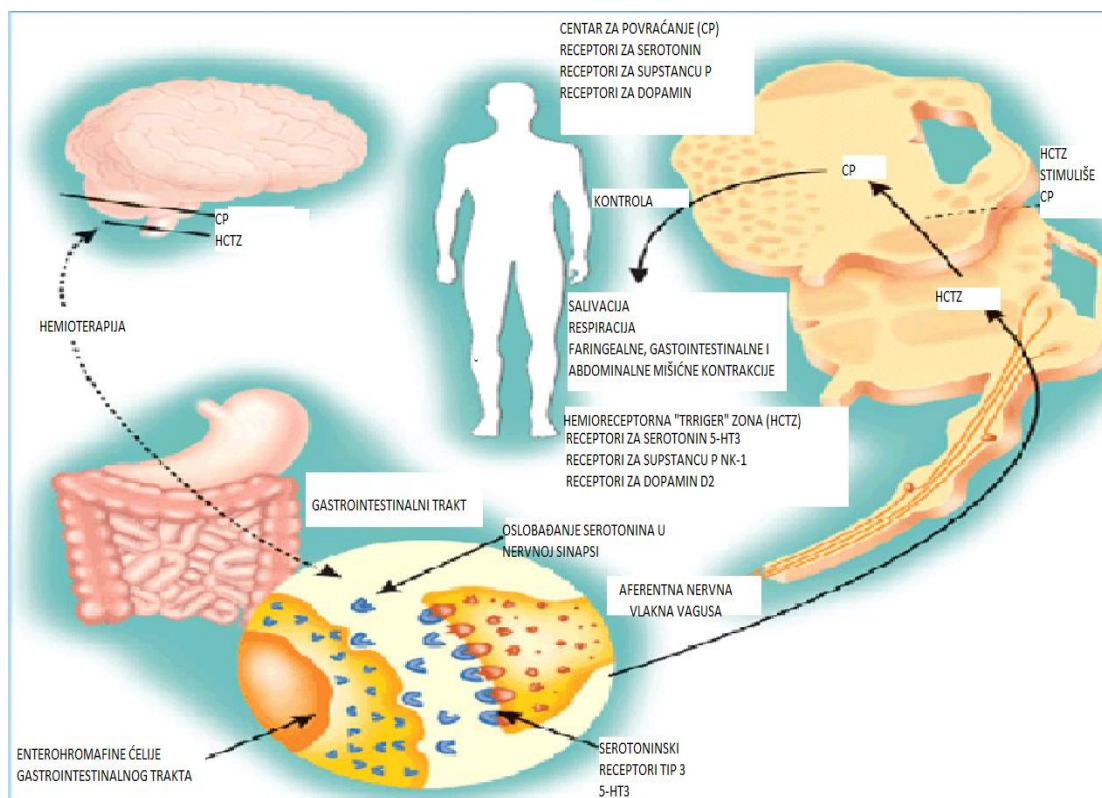
METABOLIZAM I TROVANJE	Ketoacidoza	
	Uremija Lekovi	Citostatici Opšti anestetici Opioidi
	Trovanja Septička stanja	Hemijska,biološka
PSIHA I EMOCIJE	Anoreksija nervoza Emocionalne krize	

1.3. Patofiziologija povraćanja

Senzorni signali koji iniciraju povraćanje su poreklom iz ždrela, jednjaka, želuca i gornjih partija gastrointestinalnog trakta. Senzorni signali se prenose vagusnim i simpatičkim nervnim vlaknima do jedara koja zajedno čine centar za povraćanje. Centar za povraćanje je u zadnjem delu retikularne formacije u produženoj moždini i ponsu. U neposrednoj blizini centra za povraćanje, na dnu četvrte moždane komore u area potrema, direktno izložena cirkulaciji i cerebrospinalnoj tečnosti je hemioreceptorna „trigger“ zona čijom direktnom ekscitacijom spoljašnjim emetičkim sredstvima ili posrednom preko nervnih impulsa dolazi do aktivacije centra za povraćanje.

Iz centra za povraćanje motorni impulsi koji vode povraćanju prenose se V, VII, IX, X i XII kranijalnim nervnim vlaknima do gornjih partija gastrointestinalnog trakta, vagusnim i simpatičkim nervnim vlaknima do nižih partija gastrointestinalnog trakta i spinalnim nervnim vlaknima do dijafragme i abdominalnih mišića (1, 5, 6).

Slika 1 predstavlja patofiziologiju povraćanja sa prikazom centra za povraćanje i hemioreceptorne „trigger“ zone, delova mozga, produžene moždine, gastrointestinalnog trakta i šematskog prikaza nervne sinapse.



Slika 1. Centar za povraćanje i hemioreceptorna "trigger" zona (7)

Preuzeto i prevedeno: N Engl J Med. 1993;329:1790-6. 7. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis.

1.4. Akt povraćanja

Sled događaja koji prethode povraćanju su: dubok udah, otvaranje gornjeg ezofagealnog sfinktera podizanjem hioidne kosti i grkljana, zatvaranje glotisa i prestanak disanja radi sprečavanja aspiracije povraćenog sadržaja u respiratorni sistem, podizanje mekog nepca ka nazofarinksu (1, 5, 6). Antiperistaltika prethodi povraćanju. Pojavu karakteriše kretanje sadržaja gastrointestinalnog trakta suprotno fiziološkom kretanju počevši od ileuma, brzinom 2 - 3 cm/s uz istovremenu relaksaciju sfinktera između tankog creva i želuca i jednjaka kojim se dopušta retrogradno kretanje sadržaja, suprotno fiziološkom (1, 5, 6).

Rastezanje gornjih partija gastrointestinalnog trakta naročito duodenuma inicira akt povraćanja zajedno sa relaksacijom gastroezofagealnog sfinktera pri čemu se sadržaj pomera ka jednjaku. U akt povraćanja se u ovoj tački uključuje simultana kontrakcija mišića abdominalnog zida i dijafragme koja sa svoje strane izaziva povećanje pritiska u želucu. Povećan intragastrični pritisak i potpuna relaksacija gastroezofagealnog sfinktera omogućavaju ekspulziju sadržaja iz želuca u jednjak i usta (1, 5, 6).

1.5. Klinička slika

Katkad simptomi koji prate povraćanje jasno ukazuju na uzrok povraćanja kao što je slučaj kod povraćanja izazvanog hemioterapijom čija je pojava usko vremenski povezana sa primenom terapije tj. povraćanje se javlja na dan primanja terapije i traje do 5 dana. Eventualno je prisutna mučnina dan pre primanja hemioterapije u slučaju anticipatornog povraćanja. Ostali simptomi povraćanja i mogući uzroci prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. Prikaz povezanosti simptoma i uzroka povraćanja (1)

SIMPTOMI POVRAĆANJA	MOGUĆI UZROCI POVRAĆANJA	NAPOMENA
Povraćanje ujutru pre obroka	Hronični alkoholizam Uremija Trudnoća	
Povraćanje nakon obroka	Čir želuca Spazam pilorusa	
Povraćanje više od 6h od obroka	Dijabetesna ketoacidoza	
Povraćanje više od 12h od obroka	Alimentarna intoksikacija zbog infekcije gornjih partija GIT	
Povraćanje nevezano za jelo, izrazito snažno	Povećan intrakranijalni pritisak	Eksplozivno povraćanje
Kiselina u povraćenom sadržaju	Čir želuca ili dvanaestopalačnog creva	
Nepostojanje kiseline u povraćenom sadržaju	Zloćudni tumor	
Smrdljiv i gnojav povraćeni sadržaj nalik na feces	Opstrukcija u crevima, peritonitis, želudačno-krvna fistula	Paralitički ileus
Sveža krv u povraćenom sadržaju	Krvarenje iz jednjaka, želuca ili dvanaestopalačnog creva	Varikozno proširene vene jednjaka, maligni tumor

1.6. Posledice povraćanja

Povraćanje u zavisnosti od težine može uzrokovati različite simptome i znakove usled gubitka vode i elektrolita i između ostalog to su: mišićna slabost, polidipsija, poremećaj koncentracije mokraće, nadutost stomaka (hipokalemija), opšta slabost, somnolentnost i stupor (5).

Produženo povraćanje uzrok je dehidracije, hipohloremije, hipokalemije i alkaloze. Acidoza se razvija ako je povraćeni sadržaj iz dvanaestopalačnog creva ili se zbog dehidracije razvija bubrežna insuficijencija (5).

1.7. Uticaj povraćanja na kvalitet života

Prisustvo mučnine, a naročito povraćanja nakon hemioterapije može umanjiti kvalitet života bolesnika do stepena kada zbog pretrpljenih nelagodnosti bolesnik odustaje od dalje, potencijalno kurativne, terapije. Umanjenje kvaliteta života odnosi se na sve aspekte života emocionalni status, socijalni život, fizička ograničenja u svakodnevnom obavljanju fizioloških radnji (8-15).

1.8. Mehanizmi povraćanja izazvanog hemioterapijom

Povraćanje indukovano hemioterapijom može biti akutno, odloženo i anticipatorno. Mehanizam povraćanja nije u potpunosti razjašnjen i različiti je za svaki od ova tri tipa povraćanja. Obzirom na ovu činjenicu i terapija ova tri entiteta je različita.

Akutno povraćanje se javlja u okviru prvih 24h nakon započete hemioterapije i to 1-2h nakon započete hemioterapije. Maksimalna intenziteta postiže u roku od prvih 5-6h od početka primene hemioterapije.

Odložena mučnina i povraćanje može da se javi nakon 24h od primenjene hemioterapije, odnosno po nekim autorima maksimalna intenziteta postiže u okviru 48-72h od primenjene hemioterapije i javlja se kod primene cisplatina, karboplatina, ciklofosfamida i/ili doksorubicina. Pri primeni cisplatina, kao najemetogenijeg antineoplastika odložena mučnina i povraćanje traju 5-6 dana. Po nekim autorima trajanje odložene mučnine može biti i 6-7 dana.

Anticipatorna mučnina i povraćanje se javljaju kao posledica nedovoljno uspešne antiemetičke terapije pri prvoj primeni hemioterapije. Pojava mučnine i povraćanja indukovanih mirisom ili slikom bolnice, komunikacijom sa osobljem ili drugim bolesnicima, zbog psihološkog efekta koji primena hemioterapije ima na bolesnika, pre primene hemioterapije u smislu naučenog refleksa je anticipatorno.

Mehanizmi povraćanja indukovani hemioterapijom su:

- aktivacija hemioreceptorne "trigger" zone i centra za povraćanje
- periferna stimulacija gastrointestinalnog trakta
- vestibularni mehanizam
- kortikalni mehanizam
- promene u percepciji ukusa i mirisa

Hemioreceptorna zona locirana je u area postrema i izložena je delovanju citostatika hematogeno ili limfogeno. Citostatici izazivaju oslobađanje neurotransmitera u oblasti area postrema odakle se informacije prenose do centra za povraćanje u produženoj moždini. U centru za povraćanje sumiraju se uticaji i koordinišu akt povraćanja (16).

Osim što izazivaju oslobađanje neurotransmitera u area postrema, citostatici izazivaju oslobađanje neurotransmitera (serotonin) iz enterohromafinih ćelija gastrointestinalnog trakta, a informacija se prenosi splanhničkim nervom i vagusom do area postrema tj. hemioreceptorne zone (17).

Periferna stimulacija gastrointestinalnog trakta podrazumeva oslobađanje neurotransmitera usled oštećenja gastrointestinalnog trakta citostaticima. Informacija o oslobađanju neurotransmitera prenosi se do hemioreceptorne zone vagusom i simpatičkim nervima.

Na mogući vestibularni mehanizam povraćanja ukazala je činjenica da bolesnici koji pate od bolesti vožnje (kinetoze) iskuse duže, češće i teže povraćanje indukovano hemioterapijom. Tačan mehanizam kojim hemioterapija izaziva povraćanje preko vestibularnog jedra nije poznat.

Kortikalni mehanizam podrazumeva psihološki status bolesnika (količina sna, povraćanje drugog bolesnika) koji može uticati na pojavu povraćanja prevashodno anticipatornog.

Promene ukusa odn. gorak ili metalni ukus u ustima dok je citostatik prisutan u plazmi i salivi može biti uzrok povraćanja (17).

Neurofarmakologija odloženog povraćanja je nejasna i komplikuje se činjenicom da je nepoznato koliko učešće u ovom tipu povraćanja imaju serotonin i serotoninški receptori za koje se smatra da imaju glavnu ulogu u akutnom hemioterapijom izazvanom povraćanju. Ispitivanja ukazuju da u odloženom povraćanju veću ulogu imaju supstanca P i neurokininski receptori. Odloženo povraćanje se javlja nakon 24h, a najčešće 48-72h nakon primenjene hemioterapije sa smirivanjem u toku 1 do 3 dana od primene hemioterapije. Odloženo povraćanje može se očekivati kod bolesnika koji su primili monoterapiju ili kombinovanu terapiju jednim od citostatika: cisplatin,

karboplatin, ciklofosamid i/ili antraciklini. Dobro predupređeno akutno povraćanje je jedan od načina da se izbegne pojava odloženog povraćanja (18).

Anticipatorno povraćanje se najbolje može sprečiti ukoliko se prevencija i terapija akutnog i odloženog povraćanja dobro sprovedu. Anticipatorno povraćanje je naučeno i postaje refleksno nakon prve ili druge epizode akutnog povraćanja kada pri prethodnim hemioterapijskim seansama nije postignut dobar odgovor na antiemetsku terapiju. Povraćanje ovog tipa se javlja u bolničkom okruženju, pri primeni hemioterapije, ali zbog psihološkog efekta koje sama primena ima na bolesnika. Teško se može kontrolisati kada se pojavi. Metode alternativne medicine, akupunktura, imaginacija, hipnoza, mogući su načini prevazilaženja problema iako nije pouzdano utvrđeno da li imaju terapijsku ili placebo ulogu (17, 18).

2. NEŽELJENA DELOVANJA I EMETOGENI POTENCIJAL ANTINEOPLASTIKA

2.1. Neželjena delovanja antineoplastika

Neželjeno delovanje je svaki neželjeni ili nenameravani znak, uključujući i abnormalne laboratorijske nalaze, simptom ili oboljenje koji su usko povezani sa primenom leka ili medicinske procedure, a koji se mogu smatrati uzročno-posledičnom vezom. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) svako neželjeno delovanje opisuje kratkom definicijom, dok se težina neželjenog delovanja opisuje stepenom odnosno numerički 1-5 (19).

Stepen 1 blag; asimptomatičan ili blagi simptomi; klinička ili dijagnostička opservacija; nije indikovana nikakva intervencija

Stepen 2 umeren; indikovana minimalna, lokalna ili neinvazivna intervencija; postoji umanjena sposobnost vršenja dela svakodnevnih aktivnosti (kuvanje, telefoniranje, kupovina namirnica i odeće, raspolaganje novcem)

Stepen 3 težak ili medicinski značajan problem, ali trenutno ne postoji životna ugroženost; indikovana hospitalizacija ili produžena hospitalizacija, ugroženo obavljanje svakodnevnih aktivnosti (oblačenje, hranjenje, upotreba toaleta i dr.)

Stepen 4 životna ugroženost, neophodna medicinska intervencija

Stepen 5 smrt povezana sa neželjenim događajem

Uobičajena neželjena delovanja antineoplastika su ispoljena na tkiva čije se ćelije brzo udvajaju i to: koren dlake, ćelije kostne srži, ćelije sluznice GIT-a i reproduktivnih organa. Pobrojana tkiva imaju visok proliferativni potencijal, a antineoplastici deluju najefikasnije na tkiva koja se brzo dele tako da neželjena delovanja antineoplastici ispoljavaju baš i najviše na ovim tkivima. Zato su pri primeni antineoplastika veoma česta i izražena neželjena delovanja na gastrointestinalnom traktu i to proliv, mučnina i povraćanje, alopecija zbog delovanja na koren dlake, usled supresije koštane srži pad broja leukocita, eritrocita i trombocita sa posledičnim infekcijama, krvavljenjima, anemijom i usled delovanja na reproduktivne organe moguć je sterilitet. Ispoljena neželjena delovanja u zavisnosti od težine uzrok su odlaganja terapije ili smanjenja doze primenjenih antineoplastika ili čak prekida dalje terapije ako je korist od njihove primene manja od ispoljenog rizika usled neželjenog delovanja i procenjenog opšteg stanja bolesnika (20).

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) definiše mučninu kao neprijatan osećaj u stomaku i/ili osećaj pretećeg povraćanja (19). Stepenu težine:

Stepen 1 označava gubitak apetita bez promena u ishrani

Stepen 2 smanjen unos hrane na usta bez značajnog gubitka težine, dehidracije ili malnutricije

Stepen 3 neadekvatan unos kalorija i tečnosti; ishrana pomoću sonde, indicovana totalna parenteralna ishrana ili hospitalizacija

Povraćanje je akt izbacivanja sadržaja želuca kroz usta.

Na primeru neželjenog delovanja iz grupe L-GIT, povraćanje, vidi se da:

Stepen 1 označava 1-2 epizode povraćanja u razmaku od 5 minuta u toku 24h

Stepen 2 3-5 epizoda/24h i indicovana je nadoknada tečnosti i elektrolita jedan dan

Stepen 3 više od 6 epizoda/24h i indicovana je nadoknada tečnosti i totalna parenteralna ishrana po potrebi duže od 24h

Stepen 4 povraćanje koje ugrožava život zahteva hitnu primenu medicinskih mera

Stepen 5 smrt

2.2. Emetogeni potencijal antineoplastika

Faktori od značaja za efikasnu prevenciju i kontrolu akutne, odložene i anticipatorne mučnine i povraćanja, kao i proboja odnosno pojave mučnine i povraćanja i nakon preduzetih mera i primenjenih antiemetika u odgovarajućoj dozi, odgovarajućim putem primene i u odgovarajuće vreme su:

- emetogeni potencijal primenjenih antineoplastika
- doza primenjenih antineoplastika
- put primene antineoplastika
- karakteristike bolesnika (pol, starost, pridružene bolesti i sa tim u vezi primena drugih medikamenata, istorija kintoze, istorija konzumiranja alkohola)
- prethodno iskustvo pri primeni hemioterapije

Prema emetogenom potencijalu, odnosno prema procentu bolesnika kod kojih izazivaju mučninu i povraćanje, a koji nisu primili antiemetsku terapiju, antineoplastici su svrstani u grupe rizika i to:

- visok rizik (u više od 90% bolesnika primena antineoplastika izaziva mučninu i povraćanje)
- umeren rizik (u 30-90% bolesnika primena antineoplastika izaziva mučninu i povraćanje)
- nizak rizik (u 10-30% bolesnika primena antineoplastika izaziva mučninu i povraćanje)
- minimalan rizik (u manje od 10% bolesnika primena antineoplastika izaziva mučninu i povraćanje)

U odnosu na grupe emetogenog rizika posebno se posmatraju antineoplastici koji se primenjuju parenteralno (Tabela 3) u odnosu na oralnu hemioterapiju (Tabela 4). Ovakvu podelu antineoplastika prema emetogenom potencijalu razvili su Hesketh i saradnici, a osavremenili Grunberg i saradnici (21, 22, 23).

Obzirom da hemioterapijski protokoli uobičajeno podrazumevaju primenu više od 1 citostatika u kombinaciji zbog postojanja klonova ćelija u tumoru rezistentnih na citostatike kada je tumor klinički detektabilan, a radi se o tumorima sa 10^9 ćelija to podrazumeva i da se izbor antiemetske terapije mora izvršiti prema najemetogenijem citostatiku u kombinaciji koja se primenjuje.

Karakteristike bolesnika mogu imati uticaja na pojavu mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom. Kao otežavajući faktor navode se ženski pol, starije životno doba, istorija kintoze i jutarnje mučnine i povraćanja u trudnoći, pridružene bolesti koje same po sebi mogu izazvati mučninu i povraćanje, kao i usled primene raznih

medikamentata u njihovoj terapiji koji imaju kao neželjeno delovanje mučninu i povraćanje. Suprotno većini navedenih faktora rizika koji se odnose na karakteristike bolesnika istorija konzumiranja alkohola znak je lakšeg podnošenja hemioterapije vezano za mučninu i povraćanje.

Tabela 3. Prikaz parenteralnih antineoplastika prema emetogenom riziku (21, 22, 24)

Emetogeni rizik	Antineoplastik		
Visok (>90% frekvencija povraćanja)	Kombinacija antraciklina i ciklofosfamida Karmustin >250 mg/m ²	Doksorubicin ≥ 60 mg/m ² Epirubicin >90 mg/m ² Ifosfamid ≥2 g/m ² po dozi	Cisplatin Ciklofosfamid >1500mg/m ² Dakarbazin Mehloretamin Streptozocin
Umeren (30-90% frekvencija povraćanja)	Aldesleukin >12-15 mil IJ/m ² Amifostin >300 mg/m ² Arsen trioksid Azacitidin Bendamustin Busulfan Karboplatin Karmustin ≤250 mg/m ²	Klofarabin Ciklofosfamid ≤1500 mg/m ² Citarabin >200 mg/m ² Daktinomicin Doksorubicin <60 mg/m ² Epirubicin ≤90 mg/m ² Idarubicin	Interferon α ≥10 mil IJ Irinotekan Melfalan Metotreksat ≥250mg/m ² Oksaliplatin Temozolomid Ifosfamid <2 g/m ² po dozi
Nizak (10-30% frekvencija povraćanja)	Ado-trastuzumab emtansin Amifostin ≤300mg Aldesleukin≤12 MIJ/m ² Brentuksimab vendotin Kabazitaksel Karfilzomib Citarabin (niže doze) 100-200 mg/m ² Docetaksel	Etopozid 5-fluorouracil Floksuridin Gemcitabin Interferon α >5<10 mil IJ/m ² Iksabepilon Metotreksat >50 <250 mg/m ² Mitoksantron Mitomicin Eribulin	Omacetaksin Paklitaksel Paklitaksel albumin Pemetreksed Pentostatin Pralatreksat Romidepsin Tiotepa Topotekan Ziv-aflibercept Doksorubicin (lipozomalni)
Minimalan (<10% frekvencija povraćanja)	Alemtuzumab Asparaginaza Bevacizumab Bleomicin Bortezomib Cetuksimab Kladribin Citarabin<100 mg/m ² Decitabin Nelarabin	Denileukin diftitok Deksrazoksan Fludarabin Interferon α ² ≤5 mil IJ/m ² Ipilimumab Metotreksat ² ≤50mg/m ² Ofatumumab Panitumumab	Pegaspargaza Peginterferon Pertuzumab Rituksimab Temsirolimus Trastuzumab Valrubicin Vinkristin Vinblastin Vinorelbin

Tabela 4. Prikaz antineoplastika koji se primenjuju oralnim putem prema emetogenom potencijalu (24)

Emetogeni rizik	Antineoplastik		
Umeren do visok emetogeni rizik	Altretamin Busulfan Krizotinib Ciklofosamid ($\geq 100 \text{mg/m}^2/\text{dan}$) Estramustin	Etopozid Lomustin (jedan dan) Mitotan Prokarbazin Temozolomid ($> 75 \text{mg/m}^2/\text{dan}$)	Vismodegib
Minimalan do nizak emetogeni rizik	Aksitinib Beksaroten Bosutinib Busulfan ($< 4 \text{mg/dan}$) Kabozantinib Kapecitabin Hlorambucil Ciklofosamid ($< 100 \text{mg/m}^2/\text{dan}$) Dasatinib Dabrafenib Erlotinib Everolimus Fludarabin	Gefitinib Hidroksiurea Imatinib Lapatinib Lenalidomid Melfalan Merkaptopurin Metotreksat Nilotinib Pazopanib Pomalidomid Ponatinib Regorafenib	Ruksolitinib Sorafenib Sunitinib Temozolomid ($\leq 75 \text{mg/m}^2/\text{dan}$) Talidomid Tioguanin Topotekan Trametinib Tretinoin Vandetanib Vemurafenib Vorinostat

3. PREPORUKE I PRINCIPI U PREVENCIJI I KONTROLI HEMIOTERAPIJOM IZAZVANE MUČNINE I POVRAĆANJA

3.1. Internacionalne preporuke u prevenciji i kontroli hemioterapijom izazvane mučnine i povraćanja

Istorijski posmatrano standardi terapije u kontroli mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom su se menjali u zavisnosti od pojave novih, efikasnijih klasa lekova sa antiemetskim delovanjem, a u skladu sa sve većim razumevanjem mehanizama povraćanja pri primeni hemioterapije. Antiemetska terapija se najpre zasnivala na primeni lekova sa nižim terapijskim indeksom kao što je metoklopramid (25). Metoklopramid primenjen u višim dozama je redukovao epizode povraćanja za oko 90%, što je donelo olakšanje značajnom procentu bolesnika (26). Uvođenje antagonista 5-HT₃ receptora, lekova veće efikasnosti sa manje neželjenih delovanja u odnosu na metoklopramid, značilo je novu eru u kontroli mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom kada se počinje sa primenom dvojne kombinacije i to najčešće ondansetrona, kao prvo uvedenog agensa, antagoniste 5-HT₃ receptora i deksametazona (27). Do narednog standarda u antiemetskoj terapiji došlo se uvođenjem nove klase lekova antagonista NK1 receptora što rezultira u trojnoj kombinaciji. Kakva će kombinacija antiemetika biti primenjena zavisi od faktora

rizika za pojavu mučnine i povraćanja, a vezanih za citostatik i karakteristike bolesnika.

3.2. Principi u kontroli i prevenciji hemioterapijom izazvane mučnine i povraćanja prema internacionalnim antiemetskim vodičima u obolelih od maligne bolesti

Osnovni principi su:

- prevenirati mučninu i povraćanje koje mogu izazvati antineoplastici i u tu svrhu je neophodno bolesnika zaštititi antiemeticima koliko je dana potrebno u zavisnosti od očekivanog rizika za pojavu mučnine i povraćanja; cilj je zaštititi bolesnika u potpunosti i minimizirati rizik od pojave anticipatorne mučnine i povraćanja
- oralno i parenteralno primenjeni antagonisti serotoninskih 5-HT₃ receptora su podjednake efikasnosti u odgovarajućim dozama
- obratiti pažnju na neželjena delovanja antiemetika
- izbor antiemetika izvršiti prema karakteristikama bolesnika, antineoplastičnom agensu i prethodnom iskustvu sa primenjenim antiemeticima; planirati lekove za mučninu i povraćanje koji se javljaju i pored antiemetske terapije
- obzirom da je etiologija mučnine i povraćanja raznovrsna kod obolelog od maligne bolesti imati na umu pridružena stanja, metastaze CNS, elektrolitni disbalans, opstrukcija creva, vestibularna disfunkcija, uremija, primena drugih lekova (opioidi), gastropareza (tumor ili primena vinkristina), strah, anticipatorna mučnina i povraćanje
- u kombinaciji antineoplastika antiemetsku terapiju krojiti prema leku sa najvećim emetogenim potencijalom
- primena H₂ blokatora i blokatora protonske pumpe za dispepsiju može izazvati mučninu
- promeniti navike u ishrani u smislu manjih, a češćih obroka, uzimati hranu kad je postignuta sobna temperatura i dr. (24, 28)

3.2.1. Hemioterapija visokog emetogenog rizika

Osnova kontrole mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom leži u dobroj prevenciji antiemeticima (Tabela 5, 6). Za hemioterapiju visokoemetogenog potencijala u prevenciji akutne mučnine i povraćanja (29-31), preporuka Antiemetskog vodiča Multinacionalne Asocijacije za suportivnu terapiju obolelih od malignih oboljenja (MASCC) je trojna kombinacija lekova koji deluju antiemetski i to: antagonisti 5-HT₃ receptora, antagonisti NK1 receptora i deksametazon. Ukoliko je nedostupna terapija aprepitantom, antagonistom NK1 receptora, antiemetski vodič MASCC daje prednost primeni palonosetrona kao antagoniste 5-HT₃ receptora druge generacije koji ima poluvreme eliminacije 40h i deluje i u fazi odložene mučnine i povraćanja i afinitet vezivanja za serotoninski 5-HT₃ receptor koji prevazilazi afinitet ostalih lekova ove klase, ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron. Deksametazonu je data prednost u antiemetskom vodiču MASCC zbog doze, režima davanja i pristupačnosti različitim doznim oblicima, iako su svi kortikosteroidi efikasni antiemetici. U trojnoj kombinaciji se antagonisti 5-HT₃ receptora primenjuju jer se serotonin i serotoninski receptori smatraju odgovornim za akutno povraćanje, dok se antagonisti NK1 receptora primenjuju jer se smatra da u odloženom povraćanju značajniju ulogu imaju neurokininski receptori i supstanca P (31).

Odloženo povraćanje se može očekivati kod bolesnika koji su primili cisplatin, karboplatin, antraciklin i/ili ciklofosamid. Preporuka je primena kombinacije antagonista NK1 receptora i deksametazona, odnosno samo deksametazona ako je u dan 1 primenjen fosaprepitant (31).

U vodiču MASCC posebno je označena i izdvojena antiemetska terapija pri primeni hemioterapijskog protokola antraciklin (doksorubicin, epirubicin) i ciklofosamid za koju se smatra da pripada grupi visokog rizika u odnosu na emetogeni potencijal. Predložena antiemetska terapija za akutnu mučninu i povraćanje je trojna kao u visokoemetogenoj hemioterapiji. Za odloženu mučninu i povraćanje preporučena antiemetska terapija je za dan 2 i 3 aprepitant ili ništa ako je u dan 1 primenjen fosaprepitant (31).

3.2.2. Hemioterapija umerenog emetogenog rizika

Preporuka MASCC vodiča u akutnoj mučnini i povraćanju je primena kombinacije antagonisti 5-HT3 receptora i deksametazona. Data je prednost palonosetronu. Za odloženu mučninu i povraćanje preporuka je primena deksametazona (31).

3.2.3. Hemioterapija niskog i minimalnog emetogenog rizika

U akutnoj mučnini i povraćanju nakon hemioterapije niskog emetogenog potencijala preporuka je primena jednog od agenasa antagonist serotoninskih (5-HT3) receptora ili deksametazon ili antagonist dopaminskih D2 receptora. Za prevenciju akutnog povraćanja pri primeni hemioterapije minimalnog emetogenog potencijala, kao i za prevenciju odloženog povraćanja pri primeni hemioterapije niskog i minimalnog emetogenog potencijala nije predviđena rutinska primena antiemetika (31).

Tabela 5. Primena antiemetika u kontroli akutne i odložene mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom prema emetogenom potencijalu antienoplastika (31)

EMETOGENI RIZIK	AKUTNA MUČNINA I POVRAĆANJE Dan 1	ODLOŽENA MUČNINA I POVRAĆANJE Dan 2-4	NAPOMENA
Visok (>90% frekvencija povraćanja)	Antagonist serotoninskih (5-HT ₃) receptora +Deksametazon +Antagonist neurokininskih (NK1) receptora	Deksametazon +Antagonist neurokininskih (NK1) receptora	Ako se na dan 1 primeni fosaprepitant dan 2 i 3 se ne primenjuje aprepitant
Umeren (30-90% frekvencija povraćanja)	Antagonist serotoninskih (5-HT ₃) receptora +Deksametazon	Deksametazon	Vodič MASCC daje prednost palonosetronu (visok afinitet za serotoninski receptor, dugo poluvreme eliminacije)
Nizak (10-30% frekvencija povraćanja)	Antagonist serotoninskih (5-HT ₃) receptora ili Deksametazon ili Antagonist dopaminskih D ₂ R	Bez rutinske profilakse	Vodič MASCC preporučuje primenu deksametazona p.o. u dozama 20mg ili 12mg
Minimalan (<10% frekvencija povraćanja)	Bez rutinske profilakse	Bez rutinske profilakse	

Tabela 6. Doziranje i put primene antiemetika (31)

EMETOGENI RIZIK	Visok emetogeni rizik		Umeren emetogeni rizik		Nizak emetogeni rizik	
	Akutna muka/ povraćanje	Odložena muka/ povraćanje	Akutna muka/ povraćanje	Odložena muka/ povraćanje	Akutna muka/ povraćanje	Odložena muka/ povraćanje
Ondansetron	8mg iv ili 2x8mg po	2x8mg po	8mg iv ili 2x8mg po	2x8mg po	8mg iv ili 2x8mg po	2x8mg po
Granisetron	1mg iv ili 2mg po	2x1mg po	1mg iv ili 2mg po	2x1mg po	1mg iv ili 2mg po	2x1mg po
Palonosetron	0.25mg iv ili 0.5mg po	ništa	0.25mg iv ili 0.5mg po	ništa	ništa	ništa
Aprepitant	125mg po dan 1	80mg po dan 2 i 3	ništa	ništa	ništa	ništa
Fosaprepitant	150mg iv, dan 1	ništa	ništa	ništa	ništa	ništa
Deksametazon	20mg (12mg uz aprepitant, fosaprepitant)	8mg 2x na dan (8mg 1x na dan uz aprepitant, fosaprepitant)	8mg 1x na dan	8mg 2-3 dana	4-8mg 1x na dan	ništa

3.2.4. Anticipatorna mučnina i povraćanje

Anticipatorno povraćanje se najbolje može preduprediti prevencijom i terapijom akutnog i odloženog povraćanja jer je i nastalo kao posledica nepotpune kontrole ovog neželjenog delovanja citostatika pri prethodnoj njihovoj primeni.

Terapija se sastoji u primeni benzodiazepina kao jedinih efikasnih agenasa u smanjenju učestalosti anticipatorne mučnine i povraćanja.

Metode alternativne medicine, akupunktura, imaginacija, hipnoza, mogući su načini prevazilaženja problema iako nije pouzdano utvrđeno da li imaju terapijsku ili placebo ulogu (17, 18, 24, 25, 28, 31).

3.2.5. Ponovljena mučnina i povraćanje

Ukoliko se i pored pravilno sprovedene antiemetske profilakse pojave mučnina i povraćanje poželjno je:

- dodati lek iz druge klase antiemetika
- primeniti lek drugim putem (npr. umesto oralno lek primeniti rektalno)
- lekove primenjivati u planirano vreme, ne po potrebi
- promeniti nedovoljno efikasnu antiemetsku terapiju (25, 28)

Prema National Comprehensive Cancer Network (NCCN) vodiču u terapiji uporne mučnine i povraćanja preporučeno je dodatak leka iz sledećih grupa:

- atipični antipsihotik olanzapin 10mg PO na dan, 3 dana
- benzodiazepin lorazepam 0.5-2mg po ili iv svaka 4-6h
- kanabinoidi, dronabinol 5-10mg po svaka 3h ili svakih 6h, nabilon 1-2mg po 2x na dan

- haloperidol 0.5-2mg po ili iv svaka 4-6h, metoklopramid 10-40mg po ili iv svaka 4 ili 6h, skopolamin transdermalni terapijski sistem 1 flaster svaka 72 sata
- fenotiazini, prokloperazin 25mg supozitorija svakih 12h ili 10mg po ili iv svakih 6h, prometazin 12.5-25mg po ili iv (centralna vena) svakih 4h
- serotoninski antagonisti, ondansetron 16mg po ili iv dnevno, granisetron 2mg po ili 1mg iv dnevno
- kortikosteroidi, deksametazon 12mg po ili iv dnevno (24)

Predmet antiemetičkih vodiča su i preporuke za primenu kombinacije antiemetika, doza, puta primene u oblasti pedijatrije, mučnine i povraćanja izazvanih zračnom terapijom i višednevnom hemioterapijom (24, 25, 28, 31).

4. ANTIEMETICI U TERAPIJI HEMIOTERAPIJOM IZAZVANE MUČNINE I POVRAĆANJA

4.1. Osnov za primenu lekova u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju

U procesu povraćanja značajnu ulogu imaju brojni neurotransmiteri. Gotovo njih 30 nalazi se u area postrema na dnu IV moždane komore, kao i u jedrima centra za povraćanje (32). U hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju značajnu ulogu imaju dopamin, serotonin, supstanca P i kanabinoidi (33, 34). Histamin i acetilholin su relevantni u mučnini i povraćanju kod kinetoza. Prekliničke studije su dokazale ulogu pojedinih neurotransmitera u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju. Ovo je dalo osnov za primenu antagonista receptora ovih neurotransmitera u terapijske svrhe.

Area postrema sadrži dopaminske D2 receptore čijom stimulacijom se indukuje povraćanje (35). Fenotiazini, kao antagonisti dopaminskih receptora, su pre 40 godina bili prva klasa lekova sa antiemetičkim delovanjem u kliničkoj primeni.

Drugi tip receptora u area postrema su serotoninski receptori. Oko desetine subtipova ovih receptora su prisutni, ali su u proces povraćanja najviše uključeni 5-HT₃. Ovaj tip receptora prisutan je u aferentnim vlaknima vagusa, u area postrema i nucleus tractus solitarius (36, 37, 38). Antagonisti ovih receptora od značaja su za prevenciju akutne mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom (33). Na koji način je serotonin uključen u povraćanje uzrokovano terapijom nije tačno razjašnjeno. Smatra se da serotonin klinički najznačajniju ulogu vrši na periferiji tako što pojačava aferentni signal iz creva ka centru za povraćanje i area postrema. Potpuno je nejasna centralna uloga serotonina i da li je ovaj neurotransmiter ima.

Treći tip receptora povezan sa povraćanjem nakon hemioterapije su neurokininski receptori i to NK1 receptor prisutan u area postrema, gastrointestinalnom traktu i nucleus tractus solitarius. Neurotransmitter, agonista neurokininskih receptora, supstanca P je peptidna supstanca koja spada u grupu tahikinina i igra značajnu ulogu u akutnom i odloženom povraćanju izazvanom hemioterapijom (39). Supstanca P ima najveći afinitet za NK1 receptor (39). Antagonisti NK1 receptora imaju centralni efekat jer svi lekovi ove klase koji ne prolaze krvno moždanu barijeru nemaju nikakvog efekta u sprečavanju povraćanja izazvanog hemioterapijom (40).

Osim dopamina, serotonina i supstance P sa proemetogenim svojstvom, endogeni kanabinoidi, enkefalini i γ -aminobuterna kiselina (GABA) imaju antiemetička svojstva. Trenutno samo su kanabinoidi u žiži kliničkog interesovanja u terapiji hemioterapijom izazvane mučnine i povraćanja (41).

U akutnoj mučnini i povraćanju do 24h nakon primene hemioterapije glavnu ulogu imaju serotonin i dopamin. Ova dva neurotransmitera su od manjeg značaja u odloženoj mučnini čiji je mehanizam inače nerasvetljen u potpunosti. Velika verovatnoća je da promena u gastrointestinalnoj pokretljivosti i sekreciji igra ulogu. U pojavi odloženog povraćanja od značaja je i hemioterapijom izazvan raspad ćelija i oslobađanje citokina sa posledičnom zapaljenskom reakcijom (42). Prethodan navod ukazuje na činjenicu da je primena kortikosteroida u kliničkim uslovima opravdana jer lekovi ove klase deluju antiinflamatorno. Daleko ipak najznačajniju ulogu u odloženom povraćanju izazvanom hemioterapijom ima supstanca P. Ova činjenica je potkrepljena prekliničkom i kliničkom efikasnošću antagonista NK1 receptora kada su se primenjivali za suzbijanje odložene mučnine i povraćanja izazvanog hemioterapijom. Uočeno je da pri primeni cisplatina serotoninški mehanizam dominira u prvih 8 do 12h vezano za pojavu povraćanja, nakon toga neurokininski mehanizam dobija na značaju (43).

Antagonisti serotoninških receptora, antagonisti neurokininskih receptora i kortikosteroidi su lekovi sa najvišom terapijskom efikasnosti u pogledu sprečavanja hemioterapijom izazvane mučnine i povraćanja naročito u dobro poznatim kombinacijama. Lekovi sa nižom efikasnosti koji se primenjuju u terapiji muke i povraćanja izazvanih hemioterapijom niskog emetogenog potencijala su: antagonisti dopaminskih receptora, benzodiazepini, antiholinergici, kanabinoidi.

Antagonisti dopaminskih receptora u prevenciji mučnine i povraćanja su: fenotiazini (prokloperazin), butirofenoni (haloperidol), benzamidi (metoklopramid). Istorijski posmatrano najpre je u primenu ušao prokloperazin i haloperidol, a onda i metoklopramid koji je i danas u primeni kod mučnine i povraćanja usled primene niskoemetogene hemioterapije. Metoklopramid u niskim dozama blokira centralne i periferne dopaminske D2 receptore, dok u višim dozama blokira serotoninške 5-HT₃ receptore. Dodatno lek ubrzava pražnjenje želuca i povećava tonus gastroezofagealnog sfinktera. Pre pojave setrona kombinacija metoklopramida i deksametazona je bila najefikasnija kao antiemetska terapija u visokoemetogenoj hemioterapiji. Smetnje u primeni većih doza metoklopramida su bile tardivna diskinezija i distonija naročito u starijih bolesnika obzirom da lek prolazi krvno moždanu barijeru. Kombinacija metoklopramida, deksametazona i difenhidramina koji sprečava pojavu neželjenih delovanja može se iskoristiti u bolesnika bez odgovora na primenu setrona.

Benzodiazepini, lorazepam i alprazolam, blokiraju receptor za γ -aminobuternu kiselinu (GABA) i primenjuju se u terapiji anticipatorne mučnine i povraćanja.

Antiholinergici difenhidramin, transdermalni skopolamin našli su svoje mesto u terapiji uporne, refraktarne mučnine i povraćanja.

Olanzapin, antagonist je više različitih receptora za neurotransmitere uključujući dopamin i serotonin i može se primeniti za prevenciju akutne i odložene mučnine i povraćanja. U fazi 2 kliničkog ispitivanja olanzapin je pokazao antiemetogena svojstva u akutnoj i odloženoj fazi kod visoko i umerenoemetogene hemioterapije, a u kombinaciji sa granisetronom i deksametazonom (28, 44).

NCCN antiemetski vodič preporučuje za visokoemetogenu hemioterapiju primenu kombinacije:

- olanzapin 10mg po dan 1-4
- palonosetron 0.25mg iv dan 1
- deksametazon 20mg iv dan 1
- lorazepam 0.5-2mg po
- inhibitor protonske pumpe ili blokator H₂ receptora (24)

4.2. Mehanizam delovanja antiemetika

Serotonin je odgovoran za nastanak muke i povraćanja u toku hemio- ili radioterapije. 5-HT₃ receptori su smešteni na: nervnim završecima vagusa u gastrointestinalnom traktu, u hemioreceptornoj zoni i u *area postrema* i *nucleus tractus solitarius* centra za povraćanje u produženoj moždini. Nakon izlaganja zračnoj ili hemioterapiji, serotonin se oslobađa iz enterohromafinih ćelija sluznice tankog creva koja graniči sa vagusnim aferentnim neuronima na kojima su smešteni 5-HT₃ receptori. Oslobodeni serotonin aktivira vagus što dovodi do emetičkog odgovora koji se odvija preko hemioreceptorne zone (45).

Ondansetron je visoko selektivan antagonist 5-HT₃ receptora. Mehanizam delovanja ondansetrona u kontroli mučnine i povraćanja je nepoznat. Hemioterapijski agensi i radioterapija mogu prouzrokovati oslobađanje serotonina (5-HT-3) u tankom crevu, koji aktivira aferentna vlakna vagusa posredstvom 5-HT₃ receptora izazivajući refleks povraćanja. Ondansetron blokira inicijalne korake ovog refleksa. Aktiviranje aferentnog vagusa takođe dovodi do oslobađanja serotonina u *area postrema*, koja se nalazi na dnu četvrte moždane komore velikog mozga, što takođe može izazvati povraćanje preko centralnog mehanizma. Delovanje ondansetrona u kontroli mučnine i povraćanja rezultat je antagonizma 5-HT₃ receptora na neuronima perifernog i centralnog nervnog sistema (45).

Granisetron je visoko selektivni antagonist receptora 5-hidroksitriptamina (5-HT₃) sa zanemarljivim afinitetom za druge receptore (dopaminske) (46).

Palonosetron blokira aktivnost serotonina na serotoninским receptorima tip 3 (47).

Aprepitant je selektivni antagonist supstance P na neurokininским receptorima (NK1) (48).

Fosaprepitant je prolek aprepitanta i nakon intravenske primene se metaboliše u aprepitant(49).

Deksametazon je sintetski adrenokortikoid. Adrenokortikoidi imaju antialergijska, antitoksična, antišok, antipiretična i imunosupresivna svojstva (50). Verovatni mehanizam je antiinflamatorno delovanje na nivou sluznice GIT.

4.3. Terapijske indikacije antiemetika

Tabela 7. Prikaz terapijskih indikacija lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju (45-50)

Internacionalni nezaštićen naziv (INN)	Terapijske indikacije
Ondansetron	Suzbijanje mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom i radioterapijom malignih oboljenja Prevenција i terapija postoperativne mučnine i povraćanja
Granisetron	Prevenција i terapija mučnine i povraćanja povezanih sa hemioterapijom. Rastvor za injekcije je indikovano kod odraslih za prevenciju i terapiju: -akutne mučnine i povraćanja kod hemioterapije i radioterapije -odložene mučnine i povraćanja kod hemio i radioterapije -postoperativne mučnine i povraćanja -akutne muke i povraćanja usled primene hemioterapije kod dece stare 2 godine i više

Palonosetron	Prevenција akutne mučnine i povraćanja usled primene visoko emetogene i umerenoemetogene hemioterapije kod odraslih osoba.
Aprepitant	Prevenција akutne i odložene mučnine i povraćanja kod odraslih, koji su povezani sa izrazito emetogenom hemioterapijom karcinoma zasnovanom na cisplatinu. Prevenција mučnine i povraćanja kod odraslih, koji su povezani sa umereno emetogenom hemioterapijom karcinoma.
Fosaprepitant	Sprečavanje akutne i odložene mučnine i povraćanja povezanih sa izrazito emetogenom hemioterapijom karcinoma koja se zasniva na cisplatinu kod odraslih osoba. Sprečavanje mučnine i povraćanja povezanih sa umereno emetogenom hemioterapijom karcinoma kod odraslih osoba.
Deksametazon	Deksametazon se može koristiti u svim indikacijama u kojima se primenjuje opšta i lokalna injekciona terapija glukokortikoidima kao i u akutnim životno ugrožavajućim stanjima u kojima je intravenska primena glukokortikoida neophodna Deksametazon tablete se koriste za lečenje različitih inflamatornih i autoimunih oboljenja: -Reumatoidna bolest – bol, ukočenost ili ograničena pokretljivost, naročito u zglobovima i okolnim strukturama kao što su mišići, burze, tetive i fibrozno tkivo. -Sistemska bolest vezivnog tkiva – lupus eritematosus, dermatomiozitis, poliarteritis nodoza, trombocitopenijska purpura i reumatoidni artritis. -Alergijska bolest – status astmatikus, bronhijalna astma, kontaktni dermatitis, zapaljenjski procesi u oku i adneksima oka, teške reakcije preosetljivosti na lekove ili ujed insekta, anafilaktički šok, preteće odbacivanje alografta. -Primarna ili sekundarna adrenokortikalna insuficijencija ili adrenogenitalni sindromi Deksametazon se koristi i kao dodatna terapija u kontroli cerebralnog edema (ne koristi se u slučajevima kada je edem posledica povrede glave), za lečenje limfocitne leukemije, kao <u>antiemetik</u> u različitim hemioterapijskim protokolima i u palijativnom zbrinjavanju pacijenata u terminalnim stadijumima malignih oboljenja.

4.4. Doziranje i put primene antiemetika

Svi antiemetici koji se primenjuju preventivno mogu se primenjivati oralno ili parenteralno, a novijeg datuma je transdermalni terapijski sistem sa granisetronom kao aktivnom supstancom. Put primene i doziranje antiemetika su prikazani Tabelom 8. Od značaja je vreme primene antiemetika odnosno parenteralna primena ne zahteva vreme za ispoljavanje delovanja obzirom da je biološka raspoloživost intravenski datog leka 100%, pa se i parenteralno intravenski primenjen lek može dati neposredno pre hemioterapije. Međutim, oralna terapija zahteva određeno vreme da bi se aktivna supstanca našla na mestu delovanja vezana za odgovarajući receptor. Ovo vreme je vreme za koje se tableta raspadne, podlegne apsorpciji, vezivanju za proteine plazme, metabolizmu tj. procesima definisanim u oblastima biofarmacije, tehnologije lekova i farmakokinetike.

Tabela 8. Prikaz doziranja i puta primene lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju (45-50)

Internacionalni nezaštićen naziv (INN)	Doziranje i put primene
Ondansetron	<p>Hemioterapija i radioterapija, odrasli: intravenski, intramuskularno ili oralno (tablete). Primeniti dozu leka od 8 mg u obliku spore intravenske (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili intramuskularne injekcije, neposredno pre terapije, nakon čega sledi primena oralne terapije 8 mg, svakih 12 sati, najduže 5 dana nakon ciklusa terapije.</p> <p>Izrazito emetogena hemioterapija:</p> <p>Kod pacijenata koji primaju izrazito emetogenu hemioterapiju, kao što su velike doze cisplatina, lek se može primeniti oralno, intravenski ili intramuskularno. Lek je jednako efikasan pri sledećim različitim režimima doziranja u toku prvih 24 sata hemioterapije:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Može se primeniti u pojedinačnoj dozi od 8 mg u vidu spore iv (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili im injekcije pre hemioterapije. - Doza od 8 mg se može primeniti u vidu spore iv (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili im injekcije neposredno pre hemioterapije, a nakon toga još dve intravenske (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili intramuskularne doze od 8 mg u razmaku od 4 sata, ili se može primeniti u vidu infuzije u dozi od 1 mg/sat u trajanju od 24 sata. - Maksimalna početna intravenska doza od 16 mg se može primeniti samo u vidu intravenske infuzije razblažene u 50-100 ml fiziološkog rastvora u trajanju od najmanje 15 minuta neposredno pre hemioterapije, a nakon toga još dve intravenske (u trajanju od najmanje 30 sekundi) ili im doze od 8 mg u razmaku od 4 sata. <p>Ne sme se primeniti pojedinačna doza veća od 16 mg zbog dozno zavisnog povećanja rizika od produženja QT intervala.</p> <p>Efikasnost leka ondansetron kod pacijenata koji primaju izrazito emetogenu hemioterapiju se pojačava primenom jednokratne, intravenske doze deksametazon natrijum fosfata od 20 mg neposredno pre hemioterapije.</p> <p>Kod pacijenata starosti između 65 i 74 godine, može se primenjivati režim doziranja za odrasle pacijente. Intravensku infuziju je potrebno razblažiti u 50-100 ml fiziološkog rastvora ili nekog drugog kompatibilnog infuzionog rastvora u trajanju od najmanje 15 minuta.</p> <p>Kod pacijenata starijih od 75 godina, početna doza leka ne sme premašiti 8 mg. Intravensku infuziju je potrebno razblažiti u 50-100 mL fiziološkog rastvora ili drugog kompatibilnog infuzionog rastvora u trajanju od najmanje 15 minuta. Nakon primene početne doze od 8 mg, mogu se primeniti još dve iv doze od 8 mg, u trajanju od najmanje 15 minuta, u razmaku između doza od najmanje 4h.</p> <p>Pacijenti sa oboljenjem bubrega-nije potrebna korekcija doze, frekventnost doziranja kao i načina primene terapije.</p> <p>Pacijenti sa oboljenjem jetre-klirens leka se znatno smanjuje, a poluvreme eliminacije je značajno produženo kod pacijenata sa</p>

	umerenim i teškim oboljenjem jetre. Kod takvih pacijenata se ne sme prekoračiti ukupna dnevna doza od 8 mg, pa je zbog toga preporučena parenteralna ili oralna primena.
Granisetron	<p>Oralna terapija (tablete)</p> <p>Odrasli: 1mg dva puta na dan ili 2 mg jednom na dan. Prvu dozu leka treba dati u roku od jednog sata pre započinjanja citostatske terapije. Efikasnost granisetrona se povećava primenom 20 mg deksametazona dnevno. Maksimalna doza granisetrona koji se daje oralno i/ili intravenski tokom 24 časa ne sme da pređe 9 mg.</p> <p>Deca: Primena granisetrona se ne preporučuje u starosnoj grupi do 12 godina.</p> <p>Parenteralna terapija</p> <p>Hemio i radioterapijom indukovana nauzeja i povraćanje</p> <p>Prevenција (akutna i odložena mučnina)</p> <p>Pojedinačna doza od 1-3mg (10-40 mikrograma/kg) daje se ili u vidu spore intravenske injekcije ili kao razblažena intravenska infuzija, tokom 5 minuta pre početka hemioterapije. Rastvor treba razblažiti do 5 ml po 1 mg granisetrona.</p> <p>Terapija (akutna mučnina)</p> <p>Doza od 1-3mg (10-40 mikrograma/kg) daje se ili u vidu spore intravenske injekcije ili kao razblažena intravenska infuzija, tokom 5 minuta pre početka hemioterapije. Rastvor treba razblažiti do 5 ml po 1 mg granisetrona. Sledeće doze održavanja treba da se daju u razmacima od 10 minuta. Maksimalna primenjena doza u roku od 24 sata ne treba da pređe 9 mg.</p> <p>Kombinacija sa adrenokortikalnim steroidima</p> <p>Efikasnost parenteralno primenjenog granisetrona se može pojačati dodatnom intravenskom dozom adrenokortikalnih steroida, npr 8-20 mg deksametazona primenjenog pre započinjanja citostatske terapije ili sa 250 mg metil-prednizolona primenjenog pre početka i ubrzo nakon završetka hemioterapije.</p> <p>Posebne grupe pacijenata</p> <p>Nema posebnih upozorenja za upotrebu leka kod starijih pacijenata ili kod pacijenata sa oštećenjem bubrega ili jetre.</p> <p>Način primene</p> <p>Lek se može primeniti ili kao spora intravenska injekcija (tokom 30 sekundi) ili kao intravenska infuzija razblažena u 20 do 50 ml infuzionog rastvora i primenjena tokom 5 minuta. Rastvor se pre upotrebe mora razblažiti!</p> <p>Priprema infuzije:</p> <p>Odrasli: Za pripremu doze od 1 mg, iz ampule treba izvući 1 ml i razblažiti do 5 ml sa 0,9% natrijumhlorida za injekcije. Ne smeju se koristiti drugi rastvarači.</p>
Palonosetron	<p>Odrasli</p> <p>250 mikrograma palonosetrona u vidu pojedinačne intravenske bolus injekcije primenjuje se oko 30 minuta pre početka hemioterapije, primeniti tokom 30 sekundi.</p> <p>Efikasnost palonosetrona u prevenciji mučnine i povraćanja izazvanih visoko emetogenom hemioterapijom može se pojačati primenom kortikosteroida pre hemioterapije.</p>

	Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata, pacijenata sa oslabljenom funkcijom jetre ili oslabljenom funkcijom bubrega.																				
Aprepitant	Kombinacija antiemetika za izrazitoemetogenu hemioterapiju																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dan</th> <th>1.</th> <th>2.</th> <th>3.</th> <th>4.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aprepitant</td> <td>125 mg po</td> <td>80 mg po</td> <td>80 mg po</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>12 mg po</td> <td>8 mg po</td> <td>8 mg po</td> <td>8 mg po</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron</td> <td>32 mg iv</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Dan	1.	2.	3.	4.	Aprepitant	125 mg po	80 mg po	80 mg po		Deksametazon	12 mg po	8 mg po	8 mg po	8 mg po	Ondansetron	32 mg iv			
	Dan	1.	2.	3.	4.																
	Aprepitant	125 mg po	80 mg po	80 mg po																	
	Deksametazon	12 mg po	8 mg po	8 mg po	8 mg po																
	Ondansetron	32 mg iv																			
	Kombinacija antiemetika za umerenoemetogenu hemioterapiju																				
	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Dan</th> <th>1.</th> <th>2.</th> <th>3.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Aprepitant</td> <td>125 mg po</td> <td>80 mg po</td> <td>80 mg po</td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>12 mg po</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Ondansetron</td> <td>2x8mg po</td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>	Dan	1.	2.	3.	Aprepitant	125 mg po	80 mg po	80 mg po	Deksametazon	12 mg po			Ondansetron	2x8mg po						
Dan	1.	2.	3.																		
Aprepitant	125 mg po	80 mg po	80 mg po																		
Deksametazon	12 mg po																				
Ondansetron	2x8mg po																				
Fosaprepitant	<p>Fosaprepitant od 150 mg se daje kao deo kombinovane terapije Fosaprepitant je prolek aprepitanta za intravensku primenu. Pošto je IVEMEND takođe na raspolaganju u bočici od 115 mg, važno je napomenuti da se priprema (volumen za razblaživanje), brzina infuzije i doza istovremene terapije za IVEMEND od 150 mg razlikuju od onih za IVEMEND od 115 mg. Oralni aprepitant drugog i trećeg dana terapije daje se samo u kombinaciji sa lekom IVEMEND od 115 mg prvog dana terapije. Nije dozvoljena oralna primena aprepitanta u kombinaciji sa lekom IVEMEND od 150 mg. IVEMEND od 150 mg se daje u infuziji u trajanju od 20-30 minuta samo prvog dana terapije, a sa infuzijom treba da se započne oko 30 minuta pre početka hemioterapije. Sledeći režim lečenja se preporučuje za sprečavanje mučnine i povraćanja povezanih sa emetogenom hemioterapijom karcinoma.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Dan</th> <th>1.</th> <th>2.</th> <th>3.</th> <th>4.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fosaprepitant</td> <td>150 mg iv</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Deksametazon</td> <td>12 mg po</td> <td>8 mg po</td> <td>8 mg po 2x dan</td> <td>8 mg po 2x dan</td> </tr> <tr> <td>Ondansetron</td> <td>32 mg iv</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Umerenoemetogena hemioterapija-Prvi dan primeniti kombinaciju fosaprepitant 150 mg intravenski, deksametazon 12 mg oralno i ondansetron 2 x 8 mg oralno</p> <p>Način primene-IVEMEND od 150 mg treba da se daje intravenski i ne sme da se primenjuje intramuskularno ili subkutano. Preporučuje se intravenska primena u obliku intravenske infuzije tokom 20-30 minuta. IVEMEND od 150 mg ne sme da se daje u obliku bolus injekcije ili nerazblaženog rastvora.</p>	Dan	1.	2.	3.	4.	Fosaprepitant	150 mg iv				Deksametazon	12 mg po	8 mg po	8 mg po 2x dan	8 mg po 2x dan	Ondansetron	32 mg iv			
Dan		1.	2.	3.	4.																
Fosaprepitant		150 mg iv																			
Deksametazon		12 mg po	8 mg po	8 mg po 2x dan	8 mg po 2x dan																
Ondansetron		32 mg iv																			
Registrovan lek IVEMEND®																					
Deksametazon		Deksametazon tablete se primenjuju oralno, sa dovoljnom količinom tečnosti. Doziranje leka deksametazon zavisi od težine oboljenja i odgovora pacijenta na terapiju. Neželjena dejstva, kao što je supresija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlezda, se mogu smanjiti primenom najmanje efektivne doze u što kraćem periodu. Preporučuje se primena tablete(a) ujutru, a ukoliko stanje pacijenta dozvoljava, moguća je primena leka i u drugo doba dana (alternativni dozni režim). Uobičajena doza za odrasle iznosi 0,5 – 10 mg dnevno.																			

4.5. Farmakokinetika antiemetika primenjenih kod hemioterapijom izazvane mučnine i povraćanja

Farmakokinetički parametri koji opisuju ponašanje leka u vremenskom intervalu, odnosno opisuju procese apsorpcije, distribucije, metabolizma i ekskrecije od kojih poslednja dva procesa čine proces eliminacije leka su: biološka raspoloživost, volumen distribucije, vezivanje leka za proteine plazme i slobodna koncentracija leka, poluvreme eliminacije i proporcionalnost doze.

Biološka raspoloživost je stepen u kome se i brzina kojom se aktivni princip ili terapijska celina (lek i aktivni metabolit) iz lekovitog preparata postaju raspoloživi na mestu delovanja leka ili biološkoj tečnosti koja odražava raspoloživost na mestu delovanja (51).

Biološka raspoloživost je parametar koji pokazuje u kom stepenu i kojom brzinom ispitivani lek postaje raspoloživ na mestu primene u poređenju sa i.v. primenjenim standardom koji je raspoloživ 100%. Ako se ispitivani lek primenjuje ekstravaskularno ovaj parametar ukazuje na efekte procesa resorpcije na raspoloživost leka (51).

Biološka raspoloživost oralno primenjenog preparata dobija se praćenjem koncentracije leka u krvi – plazmi tokom vremena tako što se ista doza leka primenjuje i.v. i oralno u jednoj dozi. Iz krive zavisnosti koncentracije od vremena određuju se direktno c_{max} , t_{max} , a PIK se računa metodom trapezoida i mera je količine leka koja se nalazi u organizmu. Biološka raspoloživost se dobija iz odnosa PIK testiranog i PIK referentnog leka i izražena je u procentima (51).

Smisao izračunavanja biološke raspoloživosti leži u proceni uticaja apsorpcije oralno primenjenog leka, a kod obolelih od maligne bolesti i u proceni uticaja promenjenog stanja GIT – a usled hirurške, zračne ili hemioterapije (povraćanje) (52).

Volumen distribucije – raspodelna zapremina

Prividni volumen distribucije je pretpostavljena zapremina u kojoj je lek raspodeljen u organizmu čoveka u određeno vreme. Cilj je da pokaže odnos koncentracije leka u plazmi (serumu ili krvi) prema ukupnoj količini leka u organizmu u određeno vreme tako da u stanju ravnoteže ovaj odnos koncentracije leka u stanju ravnoteže ukazuje na okupiranost anatomskog prostora lekom, količinu leka koja je penetrirala i vezala se u tkivu u stanju ravnoteže. Veće vrednosti volumena distribucije u stanju ravnoteže ukazuju na veću zapreminu u kojoj se lek nalazi uz napomenu da ako je V_d približan zapremini plazme (oko 5L) to znači da je lek uglavnom raspodeljen u intravaskularnom prostoru (52, 53). Osim V_d u stanju ravnoteže mogu se određivati i V_d centralnog prostora koji ukazuje na maksimalnu koncentraciju leka, ali ne daje informaciju o veličini distribucije leka niti vezivanju za tkiva i V_d tokom faze eliminacije leka koji je koristan utoliko što omogućava izračunavanje potrebne doze leka koja će osigurati da prosečna koncentracija leka u plazmi nikad ne padne ispod ciljne koncentracije leka u stanju ravnoteže (52).

Vezivanje za proteine plazme i koncentracija slobodnog leka

Intravaskularno lek se može vezati za proteine (albumin, α_1 – kiseli glikoprotein) i kao vezan lek nema farmakodinamsko delovanje nego se ovim putem prenosi sa mesta primene do mesta delovanja. Slobodna frakcija leka je odgovorna za farmakodinamsko delovanje. Brojni faktori utiču na promene u vezivanju lek – protein, kao i na koncentraciju proteina u organizmu, a za obolele od malignih bolesti od značaja su bubrežna i hepatska insuficijencija, hipoalbuminemija usled malnutricije i niske rezerve u jetri, paraneoplastički nefrotski sindrom, promene u

nivou reaktanata akutne faze (α_1 – kiseli glikoprotein). Promene u vezivanju leka za proteine plazme odraziće se na raspodelu leka i farmakološki efekat, a mogu dovesti do pojave neželjenih delovanja leka ukoliko je promenjena i brzina eliminacije (52, 54).

Klirens

Klirens pokazuje zapreminu plazme koja se potpuno očisti od nepromenjenog leka u jedinici vremena. Totalni klirens je suma renalnog, hepatičkog i ostalih klirensa u telu i obuhvata sve procese u organizmu koji doprinose eliminaciji leka. To je parametar koji opisuje odnos između prepisane doze i sistemske ekspozicije organizma leku, odnosno količine leka koja se nalazi u organizmu, mereno pomoću PIK zavisnosti koncentracije leka u funkciji vremena ako se PIK dobija iz količnika doze i klirensa. Kod i.v. infuzije leka što je često slučaj u hemioterapiji totalni klirens se može dobiti iz količnika brzine infuzije i koncentracije leka u stanju ravnoteže (52, 53, 55).

U slučaju doziranja antineoplastičnih agenasa kada se doza određuje prema telesnoj površini namera je da svaki oboleli ima jednak PIK tj. količinu leka u organizmu zavisno od svoje telesne površine što ima smisla samo ako postoji veza između klirensa i telesne površine. Ova veza nije uvek čvrsta i spekuliše se da je za mnoge antineoplastične agense racionalnije primeniti fiksne doze nezavisno od telesne površine (52).

Eliminacija leka je opisana kroz totalni klirens i obuhvata metabolizam i ekskreciju. Metabolizam lekova se odigrava kroz dve faze u kojima se vrši detoksifikacija i prevođenje u oblik za izlučivanje iz organizma. Prva faza su reakcije oksidacije i redukcije u kojima učestvuju enzimi iz familije citohroma (CYP) i na tom nivou usled aktivacije i inhibicije ovih enzima moguće su i brojne interakcije među lekovima. Druga faza su reakcije konjugacije sa ciljem prevođenja jedinjenja u rastvorni oblik radi ekskrecije (52).

U onkologiji jetra i bubrezi su često kompromitovani bolešću ili hepatičkim metastazama kolorektalnog karcinoma i drugih tumora ili primenom cisplatina koji je nefrotoksičan agens. U ovakvim slučajevima poznavanje renalnog i hepatičkog klirensa za pravilno doziranje antineoplastičnih agenasa je od velikog kliničkog značaja (52).

Poluvreme eliminacije

Definiše se kao vreme neophodno da koncentracija nepromenjenog leka u krvi padne na polovinu svoje vrednosti po uspostavljanju prividne ravnoteže odnosno vreme potrebno da se eliminiše 50% primenjene doze leka. Eventualna primena poluvremena eliminacije da se definiše vremenski interval kod ponovljenog doziranja nije precizna. Prisustvo aktivnih metabolita, raspodela leka u duboke periferne kompartmane odakle se sporo oslobađa, raspodela leka u kompartmane kao što su ascites i pleuralni izliv ima za posledicu produženo poluvreme eliminacije, pa se time smanjuje mogućnost doziranja na osnovu poluvremena eliminacije. Promene u poluvremenu eliminacije zavisno od situacije mogu i ne moraju izazvati klinički značajne posledice (npr. produženo poluvreme eliminacije metotreksata usled raspodele u ascites nakon čega se lek postepeno oslobađao u cirkulaciju i time ispoljavao veća neželjena delovanja) (52, 53).

Farmakokinetički parametri za tri najznačajnije klase lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju prikazani su u Tabelama 9 i 10.

Tabela 9. Prikaz farmakokinetike lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju (45-50)

Internacionalni nezaštićen naziv (INN)	Farmakokinetika
Ondansetron	<p>Posle oralne primene ondansetron se pasivno i potpuno apsorbuje iz gastrointestinalnog trakta i metaboliše se prvim prolazom kroz jetru. Maksimalnu koncentraciju od oko 30 ng/mL postiže za 1,5 h nakon primene doze od 8 mg. Pri dozama višim od 8 mg, porast sistemske izloženosti ondansetronu je veća od proporcionalnog, što može ukazivati na redukciju metabolizma prvog prolaza pri višim oralnim dozama.</p> <p>Srednja bioraspoloživost kod zdravih muškaraca posle oralne primene jedne tablete od 8 mg je približno 55-60%. U prisustvu hrane bioraspoloživost je nakon oralne primene blago povećana, ali nije podložna uticaju antacida.</p> <p>Razlike u raspoloživosti ondansetrona odnose se na pol pacijenta, tako da je kod žena veći udeo i opseg apsorpcije prilikom oralnog doziranja i smanjen sistemski klirens i volumen raspodele (u skladu sa telesnom masom).</p> <p>Raspoloživost nakon oralno, intramuskularno ili intravenski primenjenog ondansetrona kod odraslih je slična, sa prosečnim poluvremenom od oko 3 sata i volumenom distribucije u stanju dinamičke ravnoteže od oko 140 L.</p> <p>Nakon intramuskularne i intravenske primene ondansetrona postiže se ekvivalentna sistemska izloženost.</p> <p>Nakon primene 4 mg ondansetrona putem intravenske infuzije tokom 5 minuta, maksimalna koncentracija u plazmi dostiže vrednost od 65 ng/mL. Nakon intramuskularne primene ondansetrona, maksimalna koncentracija u plazmi od oko 25 ng/mL postiže se za 10 minuta nakon injekcije.</p> <p>Ondansetron se ne vezuje u visokom procentu za proteine (70-76%). Najvećim delom izlučuje se iz sistemske cirkulacije putem jetre preko više enzimatskih puteva. Manje od 5% apsorbovane doze izlučuje se nepromenjeno urinom. Odsutnost CYP2D6 enzima (debrisokvinski polimorfizam) ne utiče na farmakokinetiku ondansetrona.</p> <p>Pacijenti sa oboljenjem bubrega</p> <p>Kod pacijenata sa oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-60 mL/min) vrednosti sistemskog klirensa i volumena distribucije su nakon intravenske primene smanjene, a posledica toga je blagi, ali klinički neznatan porast poluvremena eliminacije (5,4 h). Kod bolesnika na hemodijalizi farmakokinetički parametri ondansetrona uglavnom su nepromenjeni nakon intravenske primene.</p> <p>Na osnovu nedavnog istraživanja odnosa ondansetron koncentracija u plazmi i odnosa izloženosti leku i odgovora na lek, predviđen je veći efekat na QT interval kod pacijenata starijih od 75 godina u poređenju sa mlađim odraslim osobama.</p> <p>Pacijenti sa oboljenjem jetre</p>

	<p>Nakon oralne, intravenske ili intramuskularne primene kod pacijenata sa teškim oboljenjem jetre, sistemski klirens ondansetrona znatno se smanjuje sa produženim poluvremenom eliminacije (15 - 32 sata), a peroralna bioraspoloživost dostiže 100% vrednosti zbog smanjenja presistenskog metabolizma.</p>
Granisetron	<p>Farmakokinetika oralno aplikovanog granisetrona je linearna do doze koja je 2,5 puta veća od preporučene doze za odrasle.</p> <p>Resorpcija Resorpcija granisetrona je brza i potpuna iako je biološka raspoloživost po per os primeni smanjena na oko 60% kao rezultat metabolizma prvog prolaza. Uzimanje hrane uglavnom ne utiče na oralnu biološku raspoloživost.</p> <p>Distribucija Granisetron se široko distribuira po organizmu, a srednji volumen distribucije je otprilike 3 L/kg. Vezuje se za proteine plazme približno 65%.</p> <p>Biotransformacija Granisetron se prvenstveno metaboliše u jetri oksidacijom, nakon čega sledi konjugacija. Glavni metabolit je 7-OH-granisetron i njegovi sulfatni i glukuronski konjugati. Iako glavni metaboliti (7-OH-granisetron i N-demetil granisetron) imaju antiemetičko delovanje, smatra se da oni ne učestvuju značajno u opštem antiemetičkom delovanju granisetrona kod čoveka.</p> <p>Eliminacija Eliminacija se obavlja pretežno metabolizmom u jetri. Izlučivanje nemetabolisanog granisetrona putem mokraće u proseku iznosi 12% doze, dok na metabolite otpada oko 47% doze. Preostali deo se izlučuje preko fecesa u vidu metabolita. Poluvreme leka u plazmi pacijenata koji lek uzimaju oralno i intravenski iznosi približno devet časova, gde su individualne razlike između pacijenata velike.</p> <p>Farmakokinetika oralno i intravenski datog granisetrona ne pokazuje značajna odstupanja od linearne farmakokinetike pri oralnim dozama do 2,5 puta većim od preporučene kliničke doze.</p> <p>Kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom, podaci govore da su farmakokinetički parametri posle pojedinačne intravenske doze po pravilu isti kao i kod zdravih ispitanika. Kod pacijenata sa insuficijencijom jetre zbog neoplastične zahvaćenosti jetre, ukupni klirens iz plazme po intravenskoj dozi je bio približno prepolovljen u poređenju sa pacijentima bez zahvaćenosti jetre. Uprkos ovim promenama, nije potrebno prilagođavati dozu.</p>
Palonosetron	<p>Nakon intravenske primene poluvreme eliminacije je 40h. Volumen distribucije je 6.9 to 7.9 l/kg. 62% palonosetrona se vezuje za proteine plazme. Metaboliše se oko 50% u dva metabolita i to N-oxide-palonosetron i 6-S-hydroxy-palonosetron.</p> <p>In vitro studije metabolizma pokazale su da se palonosetron metaboliše preko izoenzima CYP2D6, CYP3A4 i CYP1A2.</p> <p>Eliminacija palonosetrona je putem urina. Klirens je 173 ± 73 ml/min, renalni klirens je 53 ± 29 ml/min. U oko 10% bolesnika palonosetron pokazuje poluvreme eliminacije duže od 100h.</p>

Aprepitant	<p>Aprepitant poseduje nelinearnu farmakokinetiku. Sa povećanjem doze smanjuju se i klirens i apsolutna bioraspoloživost leka.</p> <p>Resorpcija Srednja apsolutna bioraspoloživost aprepitanta je 67% za kapsule od 80 mg i 59% za kapsule od 125 mg. Srednja maksimalna koncentracija aprepitanta u plazmi (C_{max}) postiže se nakon 4h (T_{max}). Nakon oralne primene pojedinačne doze leka Emend® od 125 mg na prvi dan lečenja, a zatim 80 mg na drugi i treći dan lečenja, PIK0-24h (srednja vrednost +/-□SD) iznosila je 19,6 +/-2,5 μg x hr/ml na prvi dan, odnosno 21,2 +/-□6,3 μg x hr/ml na treći dan. C_{max} je bio 1,6 +/-□0,36 μg/ml na prvi dan, a 1,4 +/-□0,22 μg/ml na treći dan.</p> <p>Distribucija Aprepitant se snažno vezuje za proteine plazme, čak 97% (srednja vrednost). Kod ljudi, geometrijska sredina volumena distribucije leka u stanju dinamičke ravnoteže (V_{dss}) iznosi oko 66 litara.</p> <p>Metabolizam Aprepitant se snažno metaboliše. U plazmi čoveka utvrđeno je prisustvo dvanaest metabolita aprepitanta. Aprepitant se najviše metaboliše oksidacijom na morfolinskom prstenu i njegovim bočnim lancima, a novonastali metaboliti ispoljavaju slabu aktivnost. Ispitivanja na mikrozomima ljudske jetre <i>in vitro</i> ukazuju na to da aprepitant najviše razgrađuje izoenzim CYP3A4 uz veoma mali mogući doprinos izoenzima CYP1A2 i CYP2C19.</p> <p>Eliminacija Aprepitant se ne izlučuje u nepromenjenom obliku u urinu. Njegovi metaboliti se izlučuju u urinu, žuči i putem fecesa. Klirens aprepitanta iz plazme je dozno zavisian i opada sa povećanjem doze. Raspon je oko 60-72 ml/min u okviru terapijskog raspona doza leka. Terminalno poluvreme eliminacije kreće se u rasponu od 9 do 13 sati.</p> <p>Farmakokinetika kod posebnih grupa pacijenata Nije potrebno prilagođavati dozu leka aprepitant kod starijih osoba, kao ni u zavisnosti od pola.</p>
Fosaprepitant	<p>Kada se fosaprepitant, prolek aprepitanta, primeni intravenski, brzo se metaboliše u aprepitant. U vremenu od 30 minuta nakon završetka infuzije, koncentracije fosaprepitanta u plazmi su ispod nivoa detekcije.</p> <p>Distribucija Aprepitant se u visokom procentu vezuje za proteine plazme, a srednja vrednost vezivanja je 97%. Kod ljudi, geometrijska srednja vrednost volumena distribucije aprepitanta u stabilnom stanju (dinamička ravnoteža - V_{dss}) iznosi oko 82 litra.</p> <p>Biotransformacija Fosaprepitant se brzo metaboliše u aprepitant. U plazmi čoveka utvrđeno je prisustvo dvanaest metabolita aprepitanta. Aprepitant se najviše metaboliše oksidacijom na morfolinskom prstenu i njegovim bočnim lancima, a novonastali metaboliti ispoljavaju samo slabu aktivnost. Ispitivanja na mikrozomima jetre čoveka <i>in vitro</i> ukazuju na to da se aprepitant najviše metaboliše putem CYP3A4 uz veoma</p>

	<p>mali mogući doprinos CYP1A2 i CYP2C19.</p> <p><i>Eliminacija</i></p> <p>Aprepitant se ne izlučuje u urinu u nepromenjenom obliku. Njegovi metaboliti se izlučuju u urinu i preko žuči u fecesu.</p> <p>Farmakokinetika aprepitanta je nelinearna u rasponu kliničkih doza. Poluvreme eliminacije aprepitanta nakon intravenske primene fosaprepitanta u dozi od 150 mg iznosio je oko 11 sati. Geometrijska srednja vrednost klirensa aprepitanta u plazmi nakon intravenske primene fosaprepitanta u dozi od 150 mg iznosila je približno 73 ml/min.</p>
Deksametazon	<p>Posle injekcione primene, deksametazon natrijum-fosfat se brzo hidrolizuje u deksametazon. Nakon i.v. doze od 20 mg deksametazona, maksimalna koncentracija u plazmi se postiže za 5 minuta. Deksametazon se vezuje (do 77%) za proteine plazme, najviše albumine. Jetra, bubreg i nadbubrežne žlezde imaju veliki afinitet ka deksametazonu. Metabolizam u jetri je spor, eliminacija leka je najveća putem urina, prevashodno u nekonjugovanom obliku. Poluvreme eliminacije u plazmi je 3.5-4.5 sati, ali kako efekti leka traju duže od koncentracije steroida u plazmi, poluvreme eliminacije leka u plazmi je manje značajno od biološkog poluvremena eliminacije. Biološko poluvreme eliminacije deksametazona je 36-45 sati zbog čega je deksametazon posebno pogodan u stanjima koja zahtevaju kontinuirano delovanje glukokortikoida</p> <p>Deksametazon se brzo i dobro (približno 80 %) resorbuje nakon oralne primene. Maksimalne koncentracije leka u plazmi se postižu 1-2 sata nakon unošenja.</p>

Tabela 10. Sažetak farmakokinetičkih parametara lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju (45-50)

INN	Bioraspoloživost (%)	Vezivanje za proteine plazme(%)	Metabolizam	Ekskrecija
Ondansetron	55-60	70-76	Jetra putem više enzima	Feces/urin
Granisetron	60	65	Oksidacija Konjugacija	Feces/urin
Palonosetron	-	62	Oksidacija Hidroksilacija	Urin
Aprepitant	59 (kaps 125mg) 67 (kaps 80mg)	97	Oksidacija 12 metabolita u plazmi	Urin Žuč Feces
Fosaprepitant	-	97	Isto kao aprepitant fosaprepitant je prolek aprepitanta	Urin Žuč Feces
Deksametazon	80	77	Jetra	Urin

Bioraspoloživost i.v. primenjenog leka je 100% dok je pri ostalim putevima primene varijabilna i iznosi u zavisnosti od leka 55-80%. Lekovi koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapiji indukovanoj mučnini i povraćanju se u visokom procentu vezuju za proteine plazme, više od 60%. Metabolizam se odigrava uglavnom kroz jetru. Ekskrecija se odigrava prevashodno putem bubrega, dok je ekskrecija putem žuči i stolice manje učestala.

Interesantna je činjenica da je poluvreme eliminacije palonosetrona 40h, a za oko 10% bolesnika 100h.

4.6. Klinička efikasnost antiemetika koji se primenjuju u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju

Antiemetici koji se danas primenjuju prema internacionalnim vodičima obezbeđuju kontrolu mučnine i povraćanja u 70-80% bolesnika (56, 57).

Najstarija istraživanja su ukazala na antiemetičku efikasnost antagonista dopamina na D₂ receptorima i to fenotiazina i butirofenona (58, 59).

Devedesetih godina usledilo je otkriće receptora za serotonin tip 3 kao posrednika u akutno izazvanoj mučnini i povraćanju bolesnika lečenih hemioterapijom (60, 61).

Selektivni antagonisti serotoniniskog receptora tip 3 su najznačajnija klasa antiemetika za prevenciju akutne mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom. Ustanovljeno je međutim da u odloženoj mučnini i povraćanju imaju veoma malu efikasnost u hemioterapiji baziranoj na cisplatinu i da su umereno efikasni u prevenciji mučnine i povraćanja u umerenoemetogenoj hemioterapiji (62).

2003. je u terapiju uveden antagonist serotoniniskih receptora tip 3 palonosetron koji je pokazao poluvreme eliminacije od 40h i znatno veći afinitet vezivanja za receptor od do tad poznatih lekova (ondansetron, granisetron). Ovakve karakteristike leka doprinele su da u antiemetskim vodičima palonosetron bude predložen kao lek izbora u prevenciji i kontroli mučnine i povraćanja izazvanog hemioterapijom na bazi antraciklina i ciklofosfamida u nedostatku lekova antagonista supstance P na neurokininiskim receptorima tip 1 (63).

Dve studije su doprinele primeni aprepitanta kao antiemetika. Studije su vođene u bolesnika na visokoemetogenoj hemioterapiji. Poređenje je izvršeno između kombinacije ondansetron, aprepitant, deksametazon i ondansetron, deksametazon. Ustanovljeno je smanjenje rizika od povraćanja za oko 50% u trojnoj kombinaciji (56, 57).

Ustanovljeno je i da je kombinacija ondansetron, aprepitant, deksametazon na dan 1 i aprepitant na dan 2 i 3 efikasnija u sprečavanju povraćanja u bolesnika na terapiji kombinacijom antraciklin, ciklofosamid u odnosu na primenu ondansetrona i deksametazona na dan 1 i ondansetrona na dan 2 i 3 (64).

Deksametazon je ispoljio kliničku efikasnost u kontroli mučnine i povraćanja naročito kod hemioterapije niskog emetogeneog potencijala. Njihova efikasnost je međutim najveća u kombinaciji sa drugim antiemeticima. Efikasnost je pokazana i u akutnoj i u odloženoj mučnini i povraćanju izazvanoj hemioterapijom (65-69).

Od agenasa sa nižim terapeutskim indeksom u literaturi se pominju fenotiazini, metoklopramid, butirofenoni, kanabinoidi i olanzapin. Metoklopramid, fenotiazini i butirofenoni pokazuju sličnu efikasnost u hemioterapiji izazvanoj mučnini i povraćanju. Metoklopramid je pokazao nešto veću efikasnost u većim dozama od prethodno navedenih agenasa najverovatnije zbog kapaciteta da inhibira serotoniniski receptor pri većim koncentracijama u krvi bolesnika. Sintetski kanabinoidi su pokazali takođe efikasnost u kontroli mučnine i povraćanja hemioterapije niskog i

umerenog potencijala. Atipični antipsihotik olanzapin je pokazao efikasnost u kontroli akutne i odložene mučnine i povraćanja u dve kliničke studije. Benzodiazepini su efikasni primarno u anticipatornoj mučnini i povraćanju (70-77).

4.7. Neželjena delovanja lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju

Neželjena dejstva su klasifikovana prema sistemima organa gde su ispoljena i prema učestalosti ispoljavanja. Učestalost ispoljavanja neželjenih dejstava su definisana na sledeći način: veoma česta (1/10), česta (1/100 do <1/10), povremena (1/1000 do <1/100), retka (1/10,000 i <1/1000) i veoma retka (<1/10,000). Veoma česta, česta i povremena neželjena dejstva su zabeležena u kliničkim ispitivanjima (Tab 11).

Tabela 11. Neželjena delovanja lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju (45-50)

Internacionalni nezaštićen naziv (INN)	Neželjena delovanja
Ondansetron	<p>Imunološki poremećaji Retko: Trenutna reakcija preosetljivosti, nekad ozbiljna, uključujući anafilaksu.</p> <p>Poremećaji nervnog sistema Veoma često: Glavobolja. Povremeno: Konvulzije, nevoljni pokreti uključujući ekstrapiramidalne reakcije kao što su distonička reakcija, okulogirozna kriza i diskinezija Retko: Vrtoglavica tokom brze i.v.primene, koja se u većini slučajeva može sprečiti ili rešiti produženjem trajanja infuzije.</p> <p>Poremećaji na nivou oka Retko: Prolazni poremećaji vida (npr. zamućen vid) tokom brze i.v.primene. Veoma retko: Prolazni gubitak vida, prevashodno tokom i.v.primene</p> <p>Kardiološki poremećaji Povremeno: Aritmije, bol u grudima sa ili bez depresije ST segmenta, bradikardija. Retko: QTc produženje (uključujući „Torsade de Pointes”).</p> <p>Vaskularni poremećaji Često: Osećaj toplote i crvenilo lica. Povremeno: Hipotenzija.</p> <p>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji Povremeno: Štucanje.</p> <p>Gastrointestinalni poremećaji Često: Konstipacija.</p> <p>Hepatobilijarni poremećaji Povremeno: Asimptomatsko povećanje funkcionalnih testova jetre</p> <p>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: Često: Lokalna reakcija na mestu intravenske primene leka.</p>

Granisetron	<p>Poremećaji imunog sistema Povremeno Reakcije preosetljivosti, npr. anafilaksa, urtikarija</p> <p>Psihijatrijski poremećaji Često Nesanica</p> <p>Poremećaji nervnog sistema Veoma često Glavobolja Povremeno Ekstrapiramidalne reakcije</p> <p>Kardiološki poremećaji Povremeno Produženje QT intervala</p> <p>Gastrointestinalni poremećaji Veoma često Konstipacija Često Dijareja</p> <p>Hepatobilijarni poremećaji Često Povećane vrednosti transaminaza jetre</p> <p>Poremećaji kože i potkožnog tkiva Povremeno Osip</p>
Palonosetron	<p>Poremećaji nervnog sistema Često Glavobolja, vrtoglavica</p> <p>Gastrointestinalni poremećaji Često Zatvor i proliv Povremeno Štucanje, nadutost, suva usta ili otežano varenje bol u trbuhu (želucu), smanjenje ili gubitak apetita, mučnina i povraćanje pri putovanju</p> <p>Psihijatrijski poremećaji Često Nesanica Povremeno Uzbudjenje ili uznemirenost, pospanost ili problemi sa spavanjem</p> <p>Kardiološki poremećaji Povremeno Poremećaj rada srca, smanjen dotok krvi do srca, povišen ili snižen krvni pritisak, promena boje vena i/ili proširenje vena, promene EKG zapisa (produženje QT intervala)</p> <p>Poremećaji kože i potkožnog tkiva Povremeno Trnjenje, osećaj žarenja, peckanja ili mravinjanja po koži, osip po koži praćen svrabom</p> <p>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: Povremeno Slabost, umor, groznica ili simptomi slični gripu</p> <p>Poremećaji imunog sistema Veoma retko Alergijske reakcije na lek (simptomi mogu biti oticanje usana, lica, jezika ili ždrela, otežano disanje ili kolaps, kao i izdignut osip praćen svrabom (koprivnjača), osećaj žarenja ili bol na mestu primene injekcije)</p> <p>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva: Povremena: bolovi u zglobovima</p> <p>Poremećaji metabolizma i laboratorijskih nalaza: Povremenaveoma visok ili nizak nivo kalijuma u krvi, povišen nivo šećera u krvi ili u urinu, snižen nivo kalcijuma u krvi, povišen nivo bilirubina u krvi</p> <p>Hepatobilijarni poremećaji Često Povišen nivo određenih enzima jetre</p>

	<p>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnih puteva: Povremena: otežano mokrenje</p> <p>Poremećaji na nivou oka: Povremena: oslabljen vid ili iritacija oka</p>
Aprepitant	<p>Infekcije i infestacije: Povremena: kandidijaza, stafilokokna infekcija.</p> <p>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema: Povremena: anemija, febrilna neutropenija.</p> <p>Poremećaji metabolizma i ishrane: Česta: anoreksija. Povremena: porast telesne mase polidipsija.</p> <p>Psijatrijski poremećaji: Povremena: dezorijentisanost, euforija, anksioznost.</p> <p>Poremećaji nervnog sistema: Česta: glavobolja, vrtoglavica. Povremena: poremećaji sna, kognitivni poremećaji.</p> <p>Poremećaji na nivou oka: Povremena: konjunktivitis.</p> <p>Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu: Povremena: tinitus.</p> <p>Kardiološki poremećaji: Povremena: bradikardija.</p> <p>Vaskularni poremećaji: Povremena: navale vrućine/crvenila.</p> <p>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji: Česta: štucanje. Povremena: upala grla, kijanje, kašalj, sekrecija iz nosa u grlo, nadraženo grlo.</p> <p>Gastrointestinalni poremećaji: Česta: zatvor, dijareja, dispepsija, podrigivanje. Povremena: mučnina*, povraćanje*, refluks želudačne kiseline, poremećen ukus, smetnje u gornjem delu abdomena (epigastrija), opstipacija, gastroezofagealna refluksna bolest, perforacija duodenalnog ulkusa, bol u abdomenu, suva usta, enterokolitis, nadutost, stomatitis.</p> <p>Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva: Povremena: osip, akne, fotosenzitivnost hiperhidroza, masna koža, svrab, rane/povrede na koži.</p> <p>Poremećaji mišićno-skeletnog, vezivnog i koštanog tkiva: Povremena: grčevi/stezanja u mišićima, mialgija.</p> <p>Poremećaji na nivou bubrega i urinarnih puteva: Povremena: poliurija, disurija, polakiurija.</p> <p>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene: Česta: astenija/umor. Povremena: bol u abdomenu, edem, navale crvenila, osećaj neugodnosti u grudima, letargija</p>
Fosaprepitant	<p>Infekcije i infestacije: Retke: Kandidijaza, stafilokokna, infekcija.</p> <p>Poremećaji na nivou krvi i limfnog sistema: Povremene: Febrilna neutropenija, anemija.</p>

Imunološki poremećaji:

Nepoznate: Reakcije preosetljivosti, uključujući anafilaktičke reakcije.

Poremećaji metabolizma i ishrane:

Česte: Smanjen apetit

Retke: Polidipsija

Psihijatrijski poremećaji:

Povremene: Anksioznost.

Retke: Dezorijentisanost, euforija.

Poremećaji nervnog sistema:

Česte: Glavobolja.

Povremene: Nesvestica, somnolenca.

Retke: Kognitivni poremećaji, letargija, disgeuzija.

Poremećaji na nivou oka:

Retke: Konjunktivitis.

Poremećaji na nivou uha i centra za ravnotežu:

Retke: Tinitus.

Kardiološki poremećaji:

Povremene: Palpitacije.

Retke: Bradikardija, kardiovaskularni poremećaji.

Vaskularni poremećaji:

Povremene: Crvenilo/ vrući talasi.

Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji:

Česte: Štucanje.

Retke: Orofarinksni, kijanje, kašalj, sekrecija iz nosa u grlo, nadraženo grlo.

Gastrointestinalni poremećaji:

Česte: Opstipacija, dispepsija.

Povremene: Podrigivanje, mučnina, povraćanje, gastroezofagusna refluksna bolest, abdominalni bol, suva usta, nadutost (flatulencija)

Retke: Perforirani duodenalni ulkus, stomatitis, abdominalna distenzija, tvrda stolica, neutropenijski kolitis.

Poremećaji na nivou kože i potkožnog tkiva:

Povremene: Raš, akne.

Retke: Fotosenzitivnost, hiperhidroza, seboreja, kožne lezije, pruritični raš, Stivens-Džonsonov sindrom/ toksična epidermalna nekroliza.

Nepoznate: Pruritus, urtikarija.

Poremećaji mišićnoskeletnog, vezivnog i koštanog tkiva:

Retke: Grčevi u mišićima, mišićna slabost.

Poremećaji na nivou bubrega i urinarnog sistema:

Povremene: Disurija.

Retke: Polakiurija.

Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene:

Česte: Umor.

Povremene: Astenija, osećaj slabosti.

Retke: Edem, osećaj neugodnosti u grudima, poremećen hod.

Laboratorijska ispitivanja:

Česte, povremene: Povišene vrednosti ALT.

Retke: Povišene vrednosti AST, povišena alkalna fosfataza. Pojava

	crvenih krvnih zrnaca u urinu, smanjena koncentracija natrijuma u krvi, smanjena težina, smanjenje broja neutrofila, prisustvo glukoze u urinu, povećano izlučivanje urina
Deksametazon	<p><i>Endokrinološka/metabolička dejstva</i> Supresija osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubreg, prevremeno sazrevanje epifize, usporavanje rasta kod dece i adolescenata, menstrualne nepravilnosti i amenoreja. Kušingoidno lice, hirzutizam, povećanje telesne mase, snižena tolerancija na ugljene hidrate sa povećanom potrebom za antidijabetičnom terapijom. Negativni bilans proteina i kalcijuma. Povećan apetit.</p> <p><i>Antiinflamatorna i imunosupresivna dejstva</i> Povećana osetljivost na infekcije kao i težina infekcije sa supresijom kliničkih simptoma i znakova. Smanjenje limfoidnog tkiva i imunološkog odgovora. Oportunističke infekcije, rekurentna ili latentna tuberkuloza, kao i smanjen odgovor na vakcinaciju i kožne testove.</p> <p><i>Muskuloskeletna dejstva</i> Osteoporoza, vertebralne i frakture dugih kostiju, avaskularna osteonekroza, rupture tetiva. Proksimalna miopatija.</p> <p><i>Poremećaji vode i elektrolita</i> Retencija natrijuma i vode, hipertenzija, gubitak kalijuma, hipokalemijska alkalozna.</p> <p><i>Neuropsihijatrijska dejstva</i> Širok opseg psihijatrijskih reakcija i to: afektivne poremećaje (iritantno, euforično, depresivno, labilno raspoloženje, suicidalne misli), psihotične reakcije (maniju, zablude, halucinacije i pogoršanje shizofrenije), poremećaje ponašanja, iritabilnost, anksioznost, poremećaje spavanja, kognitivne disfunkcije, konfuziju i amneziju. Kod odraslih, učestalost teških reakcija je 5-6%. Psihološki efekti su prijavljeni u slučaju obustave terapije kortikosteroidima, nepoznate učestalosti. Povišen intrakranijalni pritisak sa edemom papile kod dece može nastati nakon obustave terapije. Pogoršanje epilepsije. Psihološka zavisnost.</p> <p><i>Oftalmološka dejstva</i> Povišen intraokularni pritisak, glaukom, edem papile, posteriorna supkapsularna katarakta, istanjenje korneje ili sklere, egzacerbacija oftalmoloških virusnih i gljivičnih oboljenja.</p> <p><i>Gastrointestinalna dejstva</i> Dispepsija, peptički ulkus sa perforacijom i krvarenjem, akutni pankreatitis, kandidijaza.</p> <p><i>Dermatološka dejstva</i> Usporeno zarastanje rana, atrofija kože, pojava modrica, telangiektazije, strije, pojačano znojenje i akne.</p> <p><i>Ostala dejstva</i> Prijavljeni su slučajevi hipersenzitivne reakcije uključujući i anafilaksu. Leukocitoza. Tromboembolizam. Prolazni osećaj pečenja ili peckanja u predelu perineuma nakon i.v. injekcije velikih doza kortikosteroid-fosfata.</p>

Dodatne mere opreza

Pri primeni ondansetrona i inhibitora ponovnog preuzimanja serotonina moguća je pojava serotoninškog sindroma, izmenjen mentalni status, neuromišićne abnormalnosti (45).

Ondansetron, palonosetron i granisetron usporavaju peristaltiku creva i potreban je oprez u bolesnika sa subakutnom crevnom opstrukcijom (45, 46, 47).

Poseban oprez je potreban pri primeni ondansetrona, granisetrona ili palonosetrona sa lekovima koji produžavaju QT interval i u bolesnika sa aritmijama, poremećajem u sprovođenju srčanih impulsa, bolesnika na kardiotskičnoj terapiji (45, 46, 47).

Posebna opreznost i učestalo praćenje je neophodno u slučaju primene sistemskih kortikosteroida kod pacijenata sa nekim od sledećih stanja: osteoporoza (žene u postmenopauzi su u posebnom riziku), hipertenzija ili kongestivna insuficijencija srca prisutni ili prethodno postojeći teški afektivni poremećaji (naročito prethodna steroidna psihoza), diabetes mellitus (porodična anamneza dijabetesa), tuberkuloza u anamnezi, s obzirom da glukokortikoidi mogu reaktivirati tuberkulozu, glaukom (porodična anamneza glaukoma), prethodna steroidna miopatija, insuficijencija jetre, insuficijencija bubrega, epilepsija, gastro-intestinalni ulkus, migrena, određena parazitarna infestacija posebno amebijaza, nepotpun staturalni rast s obzirom da glukokortikoidi u dugotrajnoj primeni mogu ubrzati epifizealno sazrevanje, pacijenti sa Kušingovim sindromom. Brzo snižavanje doze kortikosteroida prilikom dugotrajne terapije može dovesti do akutne adrenalne insuficijencije, hipotenzije i smrti. Moguća je pojava sindroma obustave leka koji obuhvata groznicu, mialgije, artralgije, rinitis, konjunktivitis (50).

Prema CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), neželjena delovanja su podeljena u kategorije označene slovom na osnovu anatomije i/ili patofiziologije (19).

Tabele 12 i 13 predstavljaju prikaz neželjenih delovanja lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom izazvanoj mučnini i povraćanju.

A-ALERGIJA/IMUNOLOGIJA

B-SLUH/UHO

C-KRV/KOSTNA SRŽ

D-ARITMIJA

E-KARDIOLOGIJA UOPŠTENO

F-KOAGULACIJA

G-KONSTITUCIONALNI SIMPTOMI

H-SMRT

J-DERMATOLOGIJA/KOŽA

K-ENDOKRINA

L-GIT

M-RAST I RAZVOJ

N-HEMORAGIJA/KRVAVLJENJE

O-HEPATOBIJARNI TRAKT/PANKREAS

P-INFEKCIJA

Q-LIMFNI SISTEM

R-METABOLIZAM/LABORATORIJSKI NALAZI

S-MUSKULOSKELETALNI SISTEM/MEKA TKIVA

T-NEUROLOGIJA

U-OKO/VID

V-BOL

W-PLUĆA/GORNJI RESIRATORNI PUTEVI
 X-BUBREG/GENITOURINARNI TRAKT
 Y-SEKUNDARNI MALIGNITETI
 Z-SEKSUALNA/REPRODUKTIVNA FUNKCIJA
 AA-HIRURGIJA/INTRAOPERATIVNE POVREDE
 AB-SINDROMI
 AC-KRVNI SUDOVI

Težina neželjenog delovanja, gradus, izraženo je numerički i to:

Gradus 1 blaga

Gradus 2 umerena

Gradus 3 teška

Gradus 4 opasna po život ili ugrožavajuća

Gradus 5 smrt

Tabela 12. Prikaz najčešćih kategorija neželjenih delovanja po vrstama lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju (45-50)

Oznaka kategorije	Kategorija neželjenog delovanja	Ondansetron	Granisetron	Palonosetron	Aprepitant	Fosaprepitant	Deksametazon
A	ALERGIJA/ IMUNOLOGIJA	+	+	+			+
B	SLUH/UHO				+	+	
D	ARITMIJA	+					
E	KARDIOLOGIJA UOPŠTENO	+	+	+	+	+	
J	DERMATOLOGIJA KOŽA	+	+	+	+	+	+
K	ENDOKRINA						+
L	GIT	+	+	+	+	+	+
N	HEMATOLOGIJA/ KRVAVLJENJE				+	+	
O	HEPATOBIJARNI TRAKT/PANKREAS	+	+	+			
P	INFEKCIJA				+	+	+
R	METABOLIZAM/ LABORATORIJSKI NALAZ			+	+	+	+
S	MUSKULOSKELETALNI SISTEM/MEKA TKIVA			+	+	+	+
T	NEUROLOGIJA	+	+	+	+	+	+
U	OKO/VID	+		+	+	+	+
W	PLUĆA/GORNJI RESIRATORNI PUTEVI	+		+	+		
X	BUBREG/genitourinarni tr			+	+	+	

Tabela 13. Prikaz neželjenih delovanja iste kategorije za više od 4 leka (45-50)

Oznaka kategorije	Kategorija neželjenog delovanja	Ondansetron	Granisetron	Palonosetron	Aprepitant	Fosaprepitant	Deksametazon
E	KARDIOLOGIJA						
*	Aritmije	+			+	+	
	Produženje QTc	+	+	+			
	Smanjen dotok krvi do srca			+			
J	DERMATOLOGIJA KOŽA						
	Reakcija na mestu primene	+					
*	Osip		+	+	+	+	
*	Svrab, trnjenje, žarenje, peckanje, mravinjanje			+	+	+	
	Rane na koži, masna koža, akne				+	+	
	Fotosenzitivnost				+	+	
	Toksična epidermalna nekroliza					+	
	Usporeno zarastanje rana						+
	Atrofija kože, strije						+
L	GIT						
*	Konstipacija	+	+	+	+	+	
	Dijareja		+	+	+		
	Štucanje			+			
*	Nadutost			+	+	+	
	Otežano varenje			+			
*	Bol u želucu, abdominalni bol			+	+	+	
	Smanjenje ili gubitak apetita			+			
	Muka i povraćanje			+	+	+	
	Stomatitis				+	+	
	Enterokolitis				+		
	Perforacija duodenalnog ulkusa				+	+	
	GERB				+	+	
	Suva usta				+	+	
	Dispepsija						+
	Akutni pankreatitis						+
	Kandidijaza						+
T	NEUROLOGIJA						
*	Glavobolja	+	+	+	+	+	
	Nevoljni pokreti	+	+	+			
	Konvulzije	+					
	Vrtoglavica	+			+		
	Psihijatrijske reakcije						+
U	OKO/VID						
	Poremećaj vida (zamućen vid, oslabljen vid)	+		+			
	Konjuktivitis				+	+	
	Glaukom						+

Na osnovu Tabele 12 uočava se da 5, odnosno 6 lekova koji se mogu kombinovati u antiemetskoj terapiji ispoljavaju neželjena delovanja u kategorijama kardiologija, oko/vid, neurologija, GIT, dermatologija.

U Tabeli 13, neželjeno delovanje označeno zvezdicom, treba obratiti pažnju na lekove koji ispoljavaju ista neželjena delovanja i to: glavobolja, zatvor, bol u želucu, abdominalni bol, aritmije, osip, svrab. Ovim neželjenim delovanjima se pridaje značaj jer se lekovi navedeni u Tabeli 13 kombinuju u praksi.

4.8. Kontraindikacije antiemetika

Kontraindikacija je stanje ili činilac koji povećava rizik pri primeni leka, medicinske procedure ili pri vršenju određene aktivnosti tako da se njihova primena ne može savetovati.

Kontraindikacije mogu biti apsolutne i relativne. Apsolutna kontraindikacija označava nepostojanje okolnosti zbog kojih bi se lek ili medicinska procedura trebale primeniti pri postojećem riziku od njihove primene. Relativna kontraindikacija označava da je bolesnik u povećanom riziku od nastanka komplikacija pri primeni leka i/ili medicinske procedure, ali da rizik od komplikacija može biti prevladan odgovarajućim merama.

Primer apsolutne kontraindikacije je primena acetilsalicilne kiseline kod dece sa groznicom nepoznate etiologije zbog mogućeg rizika nastanka Rey-ovog sindroma, primena gvožđa u obolelih od hemohromatoze. Primer relativne kontraindikacije je primena rendgena u dijagnozi tuberkuloze ili frakture kosti u trudnica.

Tabela 14. Prikaz kontraindikacija lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju (45-50)

Internacionalni nezaštićen naziv (INN)	Kontraindikacije
Ondansetron	Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih materija. Kontraindikovana je istovremena primena apomorfina na osnovu prijava izrazite hipotenzije i gubitka svesti kada se ondansetron primenjivao sa apomorfin-hidrohloridom
Granisetron	Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih materija
Palonosetron	Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neki od sastojaka leka.
Aprepitant	Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na bilo koji drugi sastojak leka. Aprepitant ne sme da se daje istovremeno sa pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom
Fosaprepitant	Preosetljivost na fosaprepitant, aprepitant, polisorbitat 80 ili na bilo koji drugi sastojak leka. Istovremena primena sa pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom
Deksametazon	Sistemske infekcije, osim ukoliko se primenjuje specifična antiinfektivna terapija. Preosetljivost na deksametazon ili pomoćne supstance u sastavu leka. Lokalna injekcija glukokortikoida je kontraindikovana u slučaju bakterijemije i sistemske gljivične infekcije, nestabilnih zglobova, infekcije injektibilnog mesta npr. septični artritis kao posledica gonoreje ili tuberkuloze.

Delovanje lekova na embrion jedinstven je problem koji nije lako sagledati, a uvek se mora imati na umu da je potencijalni primalac leka u trudnoći i fetus. Jednim delom

teratogeni efekti lekova na plod razotkriveni su eksperimentima na životinjama iako se ekstrapolacija na čoveka ovde ne može doslovno izvršiti. Opšte je prihvaćeno da primena lekova u prvom trimestru nosi najveći rizik po fetus. Fizičke nedostatke ploda usled delovanja lekova je lakše uočiti od promena funkcija organizma ili promena u ponašanju koje se do kraja ne prepoznaju kao posledica delovanja lekova na fetus. Drugi problem je primena lekova tokom laktacije gde je izvestan prelazak primenjenog leka u mleko u većoj ili manjoj meri i gde uvek ostaje nedoumica da li primena leka prevazilazi rizike po novorođenče.

Kategorija rizika A: kontrolisane studije u žena nisu uspele da pokažu rizik za fetus u prvom trimestru i ne postoje dokazi o riziku u drugom i trećem trimestru, a eventualna škodljivost za plod je veoma udaljena.

Kategorija rizika B: studije životinjske reprodukcije nisu uspele da pokažu rizik za fetus, ali nisu rađene kontrolisane studije u žena u trudnoći ili studije u životinja su pokazale neželjene efekte, ali ovo nije potvrđeno kontrolisanim studijama u žena u prvom trimestru trudnoće i nema dokaza o riziku za fetus u kasnijem trimestru.

Kategorija rizika C: studije u životinja otkrile su neželjeno delovanje leka na plod i ne postoje kontrolisane studije u žena ili studije u žena i životinja nisu dostupne. Lek treba primeniti samo u slučaju da korist opravdava potencijalni rizik primene na plod.

Kategorija rizika D: postoje dokazi o negativnom delovanju lekova na plod, ali korist od primene leka kod žene u trudnoći prihvatljiva je u odnosu na rizik po plod (lek je neophodan u situaciji opasnoj po život ili u terapiji oboljenja gde se ne može primeniti lek bezbednijeg profila ili je neefikasan).

Kategorija rizika X: humane i životinjske studije jasno pokazuju abnormalnosti ploda pri primeni leka ili postoji dokaz o riziku za plod zasnovan na ljudskom iskustvu ili oba i rizik primene leka u žene u trudnoći jasno prevazilazi svaku moguću korist. Lek je kontraindikovano za primenu u žena koje su trudne ili koje mogu biti trudne (78).

Tabela 15. Prikaz bezbednosti primene lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju u trudnoći i pri dojenju (45-50)

Internacionalni nezaštićen naziv (INN) i grupa rizika	
Ondansetron B	Bezbednost primene ondansetrona u trudnoći nije ustanovljena. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte leka na embrionalni, fetalni i postnatalni razvoj, trudnoću, porođaj. Ispitivanja na životinjama ne mogu uvek da predvide bezbednost primene ovog leka kod ljudi, lek ne treba koristiti u periodu trudnoće. Ispitivanja na životinjama su pokazala da se ondansetron izlučuje u mleko. Iz tog razloga, ne preporučuje se dojenje kod majki koje koriste lek

<p>Granisetron B</p>	<p>Trudnoća-Postoje ograničeni podaci o primeni granisetrona kod trudnica. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala nikakve direktne, ili indirektne negativne efekte u smislu reproduktivne toksičnosti. Iz predostrožnosti treba izbegavati primenu granisetrona kod trudnica.</p> <p>Dojenje-Nema podataka da li se granisetron ili njegovi metaboliti izlučuju u mleko dojilja. Iz predostrožnosti se ne savetuje dojenje tokom trajanja terapije granisetronom.</p> <p>Plodnost-Kod pacova granisetron nije pokazao negativan uticaj na reproduktivnu sposobnost i plodnost.</p> <p>Na osnovu konvencionalnih studija farmakologije bezbednosti leka, toksičnost ponavljanih doza, reproduktivne toksičnosti i genotoksičnosti, pretklinički podaci nisu ukazali na posebne rizike za ljude. Studije karcinogenosti nisu pokazale posebne rizike kod ljudi kada se primenjuje u preporučenim dozama kod ljudi. Međutim, kada se primenjuje u većim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda, ne može se isključiti rizik od karcinogenosti.</p>
<p>Palonosetron B</p>	<p>Nema kliničkih podataka o izloženosti palonosetronu tokom trudnoće. Studije na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne efekte u pogledu trudnoće, razvoja embriona/fetusa, porođaja ili postnatalnog razvoja. Iz studija na životinjama postoje samo ograničeni podaci o prolasku palonosetrona kroz placentu.</p> <p>Nema iskustava sa primenom palonosetrona u trudnoći, tako da palonosetron ne treba davati trudnicama, osim ukoliko lekar ne proceni da je neophodno.</p> <p>Budući da nema podataka o prelazu palonosetrona u majčino mleko, tokom terapije ovim lekom treba prekinuti dojenje.</p> <p>Ne postoje podaci o uticaju palonosetrona na fertilitet.</p>
<p>Aprepitant B</p>	<p>Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih istraživanja toksičnosti pojedinačnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, rizika od nastanka karcinoma i reproduktivne toksičnosti ne ukazuju na postojanje posebnog rizika za ljude. Ipak, treba imati na umu da je sistemska izloženost glodara u ispitivanjima bila slična ili čak niža od terapijske izloženosti kod ljudi pri dozama od 125 mg/80 mg. Drugim rečima, iako pri ovim dozama nisu uočeni neželjeni efekti na reprodukciju, doze primenjene kod životinja nisu bile dovoljno visoke da bi se izvršila odgovarajuća procena rizika za ljude.</p>
<p>Fosaprepitant B</p>	<p>Nisu raspoloživi klinički podaci o uticaju fosaprepitanta i aprepitanta na trudnoću. Moguća reproduktivna toksičnost fosaprepitanta nije potpuno utvrđena zato što kod životinja nisu postignute doze izloženosti veće od terapijskih doza koje se daju ljudima. Istraživanja na životinjama nisu ukazala na direktno ili indirektno štetno dejstvo na trudnoću, razvoj embriona/fetusa, porođaj ili postnatalni razvoj. Nije poznato da li promene u regulaciji neurokinina mogu da utiču na reprodukciju. Fosaprepitant ne treba da se daje u trudnoći osim u slučajevima kada je to apsolutno neophodno. Nakon intravenske primene fosaprepitanta kao i nakon oralne primene aprepitanta, aprepitant se izlučuje u mleku ženki pacova koje doje. Nije poznato da li se aprepitant izlučuje u majčinom mleku kod ljudi i stoga se ne preporučuje dojenje tokom lečenja fosaprepitantom i oralnim aprepitantom.</p>

Deksametazon C	Deksametazon lako prolazi kroz placentu. Primena kortikosteroida kod skotnih ženki može biti uzrok pojave abnormalnosti u fetalnom razvoju rascep nepca, intrauterino usporavanje rasteanja i izmenjen razvoj mozga. Nema ubedljivih dokaza o povećanoj incidenci kongenitalnih abnormalnosti rascep nepca ili usne kod čoveka. Primenjeni u dužem periodu ili ponavljano za vreme trudnoće, kortikosteroidi povećavaju rizik od intrauterinog usporavanja rasta. Adrenalna supresija, koja može nastati kod novorođenčeta usled prenatalnog izlaganja kortikosteroidima, najčešće se povlači spontano nakon rođenja i retko je klinički značajna. Ukoliko su kortikosteroidi neophodni u terapiji, kod pacijenata sa normalnom trudnoćom se mogu primenjivati isto kao da trudnoća ne postoji. Kortikosteroidi prelaze u humano mleko. Podaci o deksametazonu nisu dostupni. Odojčad majki koje primaju visoke doze sistemskih kortikosteroida duže vreme mogu imati adrenalnu supresiju.
-------------------	--

Preosetljivost je najčešća kontraindikacija za primenu lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju (Tabela 14).

Prema literaturnim podacima nije ustanovljeno da primena nabrojanih lekova u trudnica, osim deksametazona, ima uticaj na razvoj fetusa prema ispitivanjima rađenim na životinjama, ne na trudnicama. Ipak, nosilac dozvole za lek se ograđuje od primene pojedinih lekova u trudnica i dojilja u smislu da ne treba lek davati u trudnoći osim u slučajevima kada je to apsolutno neophodno. Postavlja se pitanje rizika primene ovih lekova u prvom trimestru trudnoće, kao i uticaja kombinacije ovih lekova na razvoj fetusa (Tabela 15).

4.9. Interakcije lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju

Interakcija leka je kvalitativna ili kvantitativna promena delovanja jednog leka drugim lekom. Osim lek-lek interakcije moguće su interakcije lekova i hrane, aditiva u hrani, insekticida, duvana i dr. hemijskih supstanci. Interakcije su: hemijske i farmaceutske, farmakokinetske i farmakodinamske (interakcije u užem smislu) i interakcije sa rezultatima biohemijskih analiza. Posledica farmakodinamske interakcije, koja se odvija na mestu delovanja leka, je promena u mehanizmu delovanja leka i to tako što efekat leka slabi, poništava se ili pojačava, pa prema tome razlikujemo antagonizam (kompetitivni, nekompetitivni, fiziološki) i sinergizam. Farmakokinetske interakcije nastaju na nivou resorpcije, raspodele (transporta), metabolizma i izlučivanja leka (79, 80).

Interakcije su česte kod lekova sa malim terapijskim indeksom. Od značaja su interakcije koje nastaju kod bolesnika na terapiji: oralnim antikoagulansima, oralnim antidijabeticima, preparatima digitalisa, citostaticima, antidepresivima, antikonvulzivima (antiepileptici), antihipertenzivima. Interakcije su kliničke značajne ako se terapijski efekat i/ili toksičnost leka menjaju tako da treba korigovati dozu leka zbog mogućih štetnih posledica po bolesnika i ako je pojava interakcije za neki lek poznata odnosno može se predvideti i učestala je (70, 80).

4.9.1. Ondansetron

Ne postoje dokazi da ondansetron indukuje ili inhibira metabolizam drugih lekova koji se istovremeno primenjuju. Ispitivanja su pokazala da ne postoje farmakokinetičke interakcije prilikom istovremene primene ondansetrona i alkohola, temazepam, furosemida, alfentanila, tramadola, morfina, lidokaina, tiopentala ili propofola. Ondansetron se metaboliše u jetri putem više jetrenih citohroma P450 enzima: CYP3A4, CYP2D6 i CYP1A2. Zbog više enzima koji mogu da metabolišu ondansetron, inhibicija ili smanjena aktivnost jednog enzima (npr. genetski deficit CYP2D6) može biti kompenzovana drugim enzimima, tako da to dovodi do manjih, ali ne tako značajnih promena u ukupnom klirensu ondansetrona, pa ne mora biti promena u preporučenim dozama. Potreban je oprez prilikom istovremene primene ondansetrona i lekova koji produžavaju QT interval i/ili dovode do poremećaja elektrolita. Istovremena primena ondansetrona sa lekovima koji produžavaju QT interval može rezultirati dodatnim produženjem QT intervala. Istovremena primena ondansetrona i kardiotoksičnih lekova (npr. antraciklini kao što su doksorubicin, daunorubicin ili trastuzumab), antibiotici (npr. eritromicin ili ketokonazol), antiaritmici (kao što je amiodaron) i beta blokatori (atenolol ili timolol), može povećati rizik od nastanka aritmija. U postmarketinškim izveštajima opisani su pacijenti sa serotoninским sindromom (uključujući poremećen mentalni status, nestabilnost autonomnog nervnog sistema i neuromišićne abnormalnosti) koji je pratio istovremenu upotrebu ondansetrona sa drugim serotonergičnim lekovima (uključujući selektivne inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitore ponovnog preuzimanja serotonin noradrenalina (SNRIs).

Apomorfina: kontraindikovana je istovremena primena apomorfin na osnovu prijave izrazite hipotenzije i gubitka svesti kada se ondansetron primenjivao sa apomorfina hidrohloridom.

Fenitoin, karbamazepin i rifampicin: kod pacijenata lečenih potentnim induktorima enzima CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, rifampicin) klirens nakon oralne primene ondansetrona bio je povećan, a koncentracije ondansetrona u krvi su se smanjile.

Tramadol: Podaci iz malih studija ukazuju da ondansetron može da umanjiti analgetičko dejstvo tramadola (45).

4.9.2. Granisetron

Zabeležene su interakcije sa neurotrofnim i drugim supstancijama koje se transformišu putem citohroma P-450. Ogledi *in vitro* su pokazali da se aktivnost CYP3A4 (uključen u metabolizam nekih narkotika) ne menja u prisustvu granisetrona. Takođe *in vitro* je nađeno da ketokonazol inhibiše oksidaciju prstena granisetrona, iako se ne smatra da je ova interakcija i klinički značajna. Iako je produženje QT-intervalova zabeleženo kod primene antagonista 5-HT₃ receptora, učestalost i jačina ovog efekta izgleda da nije od kliničkog značaja kod normalnih osoba. Ipak, potrebno je pratiti i EKG i kliničke manifestacije kada se istovremeno primenjuju i lekovi koji dovode do produžavanja QT-intervalova (46).

4.9.3. Palonosetron

Palonosetron se najvećim delom metaboliše preko CYP2D6, uz neznatno učešće CYP3A4 i CYP1A2 izoenzima. Na osnovu *in vitro* studija, palonosetron ne inhibira niti indukuje citohrom P450 izoenzime u klinički relevantnim koncentracijama.

Hemioterapijski agensi. Rezultati pretkliničkih studija pokazuju da palonosetron ne inhibira antitumorsku aktivnost pet ispitivanih hemioterapijskih agenasa (cisplatin, ciklofosamid, citarabin, doksorubicin i mitomicin C).

Metoklopramid. Kliničkom studijom nije utvrđeno ispoljavanje značajne farmakokinetičke interakcije između pojedinačne intravenske doze palonosetrona i stabilne koncentracije oralnog metoklopramida, koji je CYP2D6 inhibitor.

CYP2D6 induktori i inhibitori. Rezultati populacione farmakokinetičke analize ukazuju da istovremena primena palonosetrona i CYP2D6 induktora (deksametazon i rifampicin) ili inhibitora (amjodaron, celekoksib, hlorpromazin, cimetidin, doksorubicin, fluoksetin, haloperidol, paroksetin, hinidin, ranitidin, ritonavir, sertralin ili terbinafin) nemaju značajnijeg uticaja na klirens palonosetrona.

Kortikosteroidi. Istovremena primena palonosetrona i kortikosteroida je bezbedna.

Drugi lekovi. Istovremena primena palonosetrona i analgetika, antiemetika, antispazmodika i antiholinergika je bezbedna (47).

4.9.4. Aprepitant

Aprepitant (125 mg/80 mg) je supstrat, umereni inhibitor, ali i induktor CYP3A4. Aprepitant indukuje CYP2C9. Tokom lečenja lekom dolazi do inhibicije CYP3A4.

Nakon završetka terapije, aprepitant dovodi do prolazne umerene indukcije CYP2C9 i prolazne blage indukcije CYP3A4 i glukuronidacije.

Dejstvo aprepitanta na farmakokinetiku drugih lekova

Inhibicija CYP3A4. Kao umereni inhibitor CYP3A4, aprepitant (125 mg/80 mg) može da dovede do povećanja koncentracija u plazmi onih lekova koji se metabolišu putem CYP3A4. Stoga je potreban oprez kod istovremene primene aprepitanta i supstrata CYP3A4 sa malom terapijskom širinom kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i hinidin.

Aprepitant ne sme da se daje istovremeno sa pimizidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom. Inhibicija CYP3A4 aprepitantom može da dovede do povećanja koncentracija ovih lekova u plazmi i na taj način izazove ozbiljne ili po život opasne reakcije.

Deksametazon: Tokom istovremene primene terapijskog režima sa lekom aprepitant 125 mg/80 mg trebalo bi smanjiti uobičajenu oralnu dozu deksametazona za oko 50%.

Metilprednizolon: Tokom istovremene primene terapijskog režima sa lekom aprepitant 125mg/80mg, treba smanjiti uobičajenu intravensku dozu metilprednizolona za oko 25%, a uobičajenu oralnu dozu za oko 50%.

Hemioterapeutici: U farmakokinetičkim studijama Emend® u dozi od 125 mg prvog dana lečenja i 80 mg dnevno drugog i trećeg dana lečenja, nije uticao na farmakokinetiku docetaksela primenjenog intravenski prvog dana lečenja ili vinorelbina primenjenog intravenski prvog ili osmog dana lečenja. Kako je uticaj leka aprepitant na farmakokinetiku oralno primenjivanih supstrata CYP3A4 veći nego uticaj na farmakokinetiku istih lekova kada se oni primenjuju intravenski, ne može se isključiti mogućnost interakcije sa oralno primenjenim hemioterapijskim agensima koji se primarno ili delimično metabolišu putem CYP3A4 (na primer etopozid, vinorelbin).

Midazolam: U istovremenoj primeni sa Emend® kapsulama (125 mg/80 mg) treba imati na umu moguć uticaj u smislu povećanja koncentracije u plazmi midazolama i drugih benzodiazepina koji se metabolišu putem CYP3A4 (alprazolam, triazolam).

Indukcija. Kao umereni induktor CYP2C9 i blagi induktor CYP3A4 i glukuronidacije, ovaj lek može smanjiti koncentraciju u plazmi onih supstrata koji se eliminišu ovim putevima. Ovo dejstvo može da postane uočljivo tek nakon prestanka terapije lekom aprepitant. Indukcija supstrata CYP2C9 i CYP3A4 je privremene i prolazne prirode, a vrhunac dostiže 3 do 5 dana nakon završetka trodnevnog lečenja lekom aprepitant. Ovakvo dejstvo traje nekoliko dana da bi se postupno smanjilo ispod klinički značajnog nivoa dve nedelje nakon završetka lečenja lekom aprepitant. Blaga indukcija glukuronidacije takođe je uočena kod sedmodnevne oralne primene aprepitanta u dozi od 80 mg. Nema dovoljno podataka o dejstvu leka na CYP2C8 i CYP2C19.

Tokom uzimanja aprepitanta u ovom vremenskom periodu preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina i drugih lekova za koje se zna da se metabolišu putem CYP2C9.

Varfarin: Kod pacijenata na dugotrajnoj terapiji varfarinom protrombinsko vreme (INR) je potrebno strogo kontrolisati za vreme terapije lekom aprepitant i dve nedelje nakon svakog trodnevnog terapijskog režima lekom aprepitant za sprečavanje mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom. Kada je prvog dana lečenja aprepitant primenjen u jednokratnoj dozi od 125 mg, a drugog i trećeg dana u dozi od 80 mg na zdravim dobrovoljcima čije je stanje stabilisano dugoročnim lečenjem varfarinom, trećeg dana lečenja nije primećeno bilo kakvo dejstvo leka aprepitant na PIK R(+) ili S(-) varfarina u plazmi. Pet dana nakon završetka terapijskog režima leka aprepitant zabeleženo je smanjenje koncentracije S(-) varfarina (supstrata CYP2C9) od 34%, praćen padom INR za 14%.

Tolbutamid: Terapijski režim lekom aprepitant u dozi od 125 mg prvog dana lečenja, a zatim u dozi od 80 mg drugog i trećeg dana lečenja, doveo je do smanjenja površine ispod krive tolbutamida (supstrata CYP2C9).

Oralna kontraceptivna sredstva: Aprepitant može da umanja dejstvo hormonskih kontraceptiva tokom primene, kao i tokom 28 dana posle primene. Stoga, dok traje lečenje lekom aprepitant, kao i dva meseca nakon davanja poslednje doze leka treba koristiti alternativna kontraceptivna sredstva.

Antagonisti 5-HT₃: U kliničkim ispitivanjima interakcija lekova, aprepitant nije klinički značajno uticao na farmakokinetiku ondansetrona, granisetrona ili hidrodolasetrona (aktivnog metabolita dolasetrona).

Dejstvo drugih lekova na farmakokinetiku aprepitanta. Pratiti istovremenu primenu aprepitanta sa lekovima koji inhibišu aktivnost CYP3A4 (na primer ritonavir, ketokonazol, klaritromicin, telitromicin) zato što ovakva kombinacija može da dovede do povećanja koncentracije aprepitanta u plazmi.

Treba izbegavati istovremenu primenu leka Emend® sa lekovima koji snažno indukuju aktivnost CYP3A4 (na primer rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton) zato što ovakva kombinacija može da dovede do smanjenja koncentracije aprepitanta u plazmi, a time i do smanjenja terapijske efikasnosti leka aprepitant. Ne preporučuje se istovremena primena leka aprepitant i kantariona.

Ketokonazol: Pojedinačna doza leka Emend® od 125 mg petog dana desetodnevnog režima lečenja ketokonazolom, snažnim inhibitorom CYP3A4, u dozi od 400 mg na dan, dovela je do petostrukog povećanja površine ispod krive aprepitanta i oko trostrukog produženja njegovog srednjeg terminalnog poluvremena eliminacije.

Rifampicin: Pojedinačna doza leka aprepitant od 375 mg devetog dana četrnaestodnevno režima lečenja rifampicinom, snažnim induktorom CYP3A4, u dozi od 600 mg na dan, dovela je do smanjenja površine ispod krive aprepitanta za 91% i skraćenja njegovog srednjeg terminalnog poluvremena eliminacije za 68% (48).

4.9.5. Fosaprepitant

Nakon intravenske primene fosaprepitant se brzo metaboliše u aprepitant. Nakon intravenske primene fosaprepitanta do interakcija obično dolazi sa onim aktivnim supstancijama koje stupaju u interakciju sa oralnim aprepitantom.

Fosaprepitant ne sme da se daje istovremeno sa pimozidom, terfenadinom, astemizolom ili cisapridom. Inhibicija CYP3A4 od strane aprepitanta može da dovede do povećanja koncentracija ovih aktivnih supstancija u plazmi i da tako potencijalno prouzrokuje ozbiljne ili po život opasne reakcije.

Preporučuje se oprez tokom istovremene primene fosaprepitanta i oralno primenjenih aktivnih supstancija koje se primarno metabolišu putem CYP3A4, a imaju malu terapijsku širinu, kao što su ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil i hinidin.

Deksametazon: Uobičajenu dozu oralnog deksametazona treba smanjiti za 50% ako se primenjuje istovremeno sa fosaprepitantom nakon koga sledi aprepitant.

Hemioterapeutici. Kao kod aprepitanta.

Imunosupresivi. Tokom trodnevnog lečenja mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom, očekuje se da dođe do prolaznog, umerenog povećanja, a zatim blagog sniženja izloženosti imunosupresiva koji se metabolišu putem CYP3A4 (na primer: ciklosporin, takrolimus, everolimus i sirolimus). Imajući u vidu kratko trajanje povećane izloženosti, a na osnovu terapijskog određivanja doze, ne preporučuje se smanjenje doze imunosupresiva tokom trodnevne istovremene primene sa aprepitantom.

Midazolam. Potencijalni efekti povećane plazmatske koncentracije midazolama i drugih benzodiazepina koji se metabolišu preko CYP3A4 (alprazolama, triazolama) treba da se razmotre kada se primene zajedno sa trodnevnom terapijom fosaprepitantom koju sledi aprepitant.

Diltiazem. Kod pacijenata sa blagom do umerenom hipertenzijom, 15-minutna infuzija 100 mg fosaprepitanta sa diltiazemom u dozi od 120 mg tri puta dnevno dovela je do povećanja PIK diltiazema za 1,4 puta, kao i do malog, ali klinički značajnog, sniženja krvnog pritiska, ali nije dovela do klinički značajnih promena u srčanoj frekvenciji ili PR intervalu.

Indukcija. Aprepitant umereno indukuje izoenzime CYP2C9, CYP3A4 i glukuronidaciju tokom dve nedelje nakon početka primene terapije, može doći do sniženja koncentracije u plazmi onih supstrata koji se uklanjaju ovim putevima. Ovo delovanje može postati vidljivo tek na kraju trodnevne terapije fosaprepitanta nakon kojeg sledi aprepitant. Indukcija enzima CYP2C9 i CYP3A4 je prolazna s najsnažnijim efektom 3-5 dana nakon završetka trodnevne terapije oralnim aprepitantom. Ovakav efekat traje nekoliko dana da bi postupno palo ispod klinički značajnog nivoa dve nedelje nakon završetka terapije oralnim aprepitantom.

Blaga indukcija glukuronidacije primećena je takođe pri sedmodnevnoj primeni oralnog aprepitanta u dozi od 80 mg. Nema podataka o efektu na CYP2C8 i CYP2C19.

Preporučuje se oprez pri istovremenoj primeni fosaprepitanta i varfarina, acenokumarola, tolbutamida, fenitoina ili drugih aktivnih supstancija za koje se zna da se metabolišu putem CYP2C9.

Varfarin. Kod pacijenata na hroničnoj terapiji varfarinom protrombinsko vreme (INR) treba strogo da se prati za vreme terapije fosaprepitantom, odnosno aprepitantom te tokom 2 nedelje nakon svakog trodnevnog režima lečenja mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom.

Tolbutamid. Oralni aprepitant u dozi od 125 mg na dan 1. i u dozi od 80 mg na dan 2. i 3. smanjio je PIK tolbutamida (supstrata CYP2C9).

Hormonski kontraceptivi. Fosaprepitanti ili oralni aprepitanti mogu tokom primene, kao i u vremenu od 28 dana nakon primene, da smanje efekat hormonskih kontraceptiva. Stoga, dok traje lečenje fosaprepitantom ili oralnim aprepitantom, kao i dva meseca nakon poslednje doze aprepitanta, treba koristiti alternativnu, odnosno dopunsku kontracepciju.

Antagonisti 5-HT₃ receptora. U ispitivanjima kliničkih interakcija, režim terapije sa oralnim aprepitantom nije pokazao klinički značajni uticaj na farmakokinetiku ondansetrona, granisetrona ili hidrodolasetrona (aktivnog metabolita dolasetrona).

Treba pažljivo postupati kada se fosaprepitanti daju istovremeno sa aktivnim supstancijama koje inhibišu aktivnost CYP3A4 (na primer ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon i inhibitori proteaze) zato što ovakva kombinacija može da dovede do višestrukog povećanja koncentracija aprepitanta u plazmi. Ketokonazol je doveo do oko trostrukog povećanja poluvremena eliminacije oralnog aprepitanta.

Treba izbegavati istovremenu primenu fosaprepitanta i aktivnih supstancija koje snažno indukuju aktivnost CYP3A4 (na primer rifampicin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton) zato što ovakva kombinacija može da dovede do smanjenja koncentracija aprepitanta u plazmi, a time i do smanjenja njegove efikasnosti. Ne preporučuje se istovremena primena fosaprepitanta i biljnih preparata koji sadrže Gospinu travu (kantaron).

Ketokonazol. Kada se pojedinačna doza aprepitanta od 125 mg primeni petog dana desetodnevne terapije ketokonazolom 400mg/dan, koji je snažan inhibitor CYP3A4, PIK aprepitanta se povećava oko pet puta, a srednje poluvreme eliminacije aprepitanta se povećava otprilike tri puta.

Rifampicin. Za fosaprepitanti važi isto kao za aprepitanti (49).

4.9.6. Deksametazon

Rifampicin, rifabutin, efedrin, karbamazepin, fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin, pirimidon i aminoglutetimid ubrzavaju metabolizam kortikosteroida i time smanjuju njihove terapijske efekte. Kortikosteroidi antagonizuju efekte antiholinesteraza kod mijastenije gravis. Željeni efekti hipoglikemijskih agenata (uključujući insulin), antihipertenziva, kardijalnih glikozida i diuretika su antagonizovani pod uticajem kortikosteroida, a hipokalijemijski efekti acetazolamida, diuretika Henleove petlje, tiazidnih diuretika i karbenoksolona su pojačani.

Efikasnost kumarinskih antikoagulanata je pojačana istovremenom primenom kortikosteroida zbog čega je potrebno pažljivo praćenje INR-a i protrombinskog vremena kako bi se izbegao nastanak spontanog krvarenja.

Kortikosteroidi povećavaju bubrežni klirens salicilata, a obustava steroida dovodi do intoksikacije salicilatima. Može doći do interakcije sa salicilatima kod pacijenata sa hipotrombinemijom (50).

Tabela 16. Interakcije lekova koji se primenjuju kao antiemetici u hemioterapijom indukovanoj mučnini i povraćanju (45-50)

Internacionalni nezaštićen naziv	Interakcije
Ondansetron	<p>RIZIK NASTANKA ARITMIJA Lekovi koji produžavaju QT interval Kardiotoksični lekovi i to: Antineoplastici (doksorubicin, trastuzumab, daunorubicin) Antibiotici (eritromicin, klaritromicin) Antiaritmici (amjodaron) Beta blokatori (atenolol, timolol) SEROTONINSKI SINDROM (poremećen mentalni status, nestabilnost autonomnog nervnog sistema, neuromišićne abnormalnosti) Serotoninergični lekovi (SSRI, SNRI) HIPOTENZIJA I GUBITAK SVESTI sa apomorfinom SMANJENA ANALGETSKA EFIKASNOST tramadola POVEĆAN KLIRENS ONDANSETRONA u kombinaciji sa CYP3A4 induktorima, rifampicin, karbamazepin, fenitoin</p>
Granisetron	Nema klinički značajnih interakcija
Palonosetron	Nema klinički značajnih interakcija
Aprepitant	<p>INHIBICIJA CYP3A4 aprepitantom - povećano prisustvo lekova koji se metabolišu navedenim izoenzimom i to: Ciklosporin, takrolimus, sirolimus, everolimus, alfentanil, diergotamin, ergotamin, fentanil, hinidin, lekovi male terapijske širine Kortikosteroidi – neophodno za 50% smanjiti preporučenu dozu kad se kombinuje deksametazon sa aprepitantom Oprez potreban kod primene oralnog etopozida i vinorelbina koji se metabolišu putem CYP3A4 Benzodiazepini – midazolam, alprazolam, triazolam povećanje koncentracije usled usporenog metabolizma putem CYP3A4 INDUKCIJA CYP2C9 aprepitantom Lekovi koji se metabolišu putem izoenzima CYP2C9 varfarin, acenokumarol, tolbutamid, fenitoin moguće je smanjenje koncentracije u plazmi i efikasnosti pobrojanih lekova. Oralni kontraceptivi-smanjenje efikasnosti do 2 meseca od primene aprepitanta INHIBICIJA CYP3A4 lekovima ketokonazol, telitromicin, klaritromicin, ritonavir povećava koncentraciju aprepitanta u plazmi. INDUKCIJA CYP3A4 lekovima fenobarbiton, rifampicin, fenitoin, karbamazepin smanjuje koncentraciju aprepitanta u plazmi i smanjuje efikasnost leka kao antiemetika</p>
Fosaprepitant	Fosaprepitant je prolek aprepitanta i ispoljava iste interakcije
Deksametazon	<p>Smanjenje terapijskog efekta nabrojanih lekova se očekuje pri istovremenoj primeni deksametazona i: antiholinesteraza kod mijastenije gravis, hipoglikemijskih agenasa (uključujući insulin), antihipertenziva, kardijalnih glikozida i diuretika Povećanje terapijskog efekta kumarinskih antikoagulanasa i moguća krvavljenja su pretnja pri istovremenoj njihovoj primeni</p>

	<p>sa deksametazonom.</p> <p>Težina hipokalemije je povećana kod nabrojanih lekova pri istovremenoj primeni sa deksametazonom: acetazolamida, diuretika Henleove petlje, tiazidnih diuretika i karbenoksolona</p> <p>Lekovi rifampicin, rifabutin, efedrin, karbamazepin, fenilbutazon, fenobarbital, fenitoin, primidon i aminoglutetimid ubrzavaju metabolizam kortikosteroida i time smanjuju njihove terapijske efekte.</p>
--	---

Najveći broj interakcija među lekovima koji se u kombinaciji primenjuju u mučnini i povraćanju izazvanim hemioterapijom pokazuju lekovi iz grupe antagonista supstance P na neurokininskim receptorima. Međutim, bez obzira što ondansetron ne pokazuje broj interakcija kao prethodno navedena klasa lekova, značaj interakcija ondansetrona zbog ishoda interakcija kao što su aritmije, serotoninski sindrom, mora se uzeti u obzir (Tabela 16).

5. ANTIEMETICI U R. SRBIJI I LISTA LEKOVA RFZO

U Republici Srbiji registrovani su lekovi sa najvećom antiemetskom efikasnosti iz sve tri klase: antagonisti 5-HT₃ receptora, antagonisti NK₁ receptora i deksametazon. Tabela 17. Registrovani antiemetici sa podacima o internacionalnom nezaštićenom nazivu (INN), farmaceutskom obliku i dozi i podatku o pripadnosti Listi lekova

	Internacionalni nezaštićen naziv (INN)	Farmaceutski oblik	Lista lekova Republičkog Fonda za Zdravstveno Osiguranje	Napomena
Antagonist 5HT₃-receptora	Ondansetron	Tableta 4mg Tableta 8mg Intravenska injekcija 4mg Intravenska injekcija 8mg	DA	
	Granisetron	Tableta 1mg Tableta 2mg Intravenska injekcija 1mg Intravenska injekcija 3mg	DA	
	Palonosetron	Intravenska injekcija 0.25mg	DA	Ograničeno na primenu samo uz cisplatin
Antagonist NK₁-receptora	Aprepitant	Kapsula 1 po 125mg i 2 po 80mg	DA	Ograničeno na primenu samo uz cisplatin
	Fosaprepitant	Injekcija 150mg	NE	Registrovan lek
Kortikosteroid	Deksametazon	Tableta 0.5mg Injekcija 4mg	DA	0,5mg doza ne odgovara

Najveće ograničenje u primeni lekova najvećeg terapijskog indeksa predstavlja napomena u Listi lekova prema kojoj se lekovi palonosetron i aprepitant mogu primeniti samo uz terapiju cisplatinom, dok je fosaprepitant registrovan, ali nije na Listi lekova Republičkog Fonda za Zdravstveno Osiguranje (RFZO).

Palonosetron je serotoninski antagonist većeg afiniteta za receptor od ostalih lekova ove klase, sa poluvremenom eliminacije od 40h. Aprepitant i fosaprepitant su lekovi iz klase antagonista supstance P efikasni u odloženoj mučnini i povraćanju.

Još jedno ograničenje je doza deksametazona u tableti registrovanog leka od 0,5mg zbog čega bolesnik treba da popije 8 tableta da bi popio dozu od ukupno 4mg, a doze preporučene vodičima su 12mg i 20mg zavisno od primenjene kombinacije lekova u antiemetskom režimu. Suštinska prepreka oralnoj primeni deksametazona je pretpostavljena slaba komplijansa usled niske doze leka u tableti zbog čega je potrebno popiti za dozu od 20mg 40 tableta.

Ovo vodi zaključku da jesu registrovani lekovi visoke efikasnosti, ali su nedovoljno dostupni u terapiji.

II CILJ I HIPOTEZE

Ciljevi:

1. Analiza efikasnosti kombinacije antiemetika ondansetron, deksametazon, aprepitant u drugom ciklusu hemioterapije po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid (FAC) u odnosu na ondansetron, deksametazon u bolesnica sa dijagnozom karcinoma dojke
2. Analiza efikasnosti kombinacije antiemetika ondansetron, deksametazon, aprepitant u drugom ciklusu hemioterapije po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid (FAC) u odnosu na palonosetron, deksametazon u bolesnica sa dijagnozom karcinoma dojke
3. Ispitati kvalitet života bolesnica sa dijagnozom karcinoma dojke koje se leče po hemioterapijskom protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid (FAC) nakon prvog i drugog ciklusa

Hipoteze:

1. Kombinacija antiemetika ondansetron, deksametazon, aprepitant značajno sprečava mučninu i povraćanje u odnosu na kombinaciju ondansetron, deksametazon u bolesnica sa dijagnostikovanim karcinomom dojke na hemioterapiji po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid (FAC)
2. Kombinacija antiemetika ondansetron, deksametazon, aprepitant značajno sprečava mučninu i povraćanje u odnosu na kombinaciju palonosetron, deksametazon u bolesnica sa dijagnostikovanim karcinomom dojke na hemioterapiji po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid (FAC)
3. Kvalitet života u bolesnica sa dijagnostikovanim karcinomom dojke na hemioterapiji po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosfamid (FAC) najbolji je pri primeni antiemetskog režima ondansetron, deksametazon, aprepitant

III ISPITANICI I METODE ISTRAŽIVANJA

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna klinička studija koja je obuhvatila bolesnice sa dijagnostikovanim karcinomom dojke kod kojih je indikovana hemioterapija po protokolu fluorouracil, doksorubicin i ciklofosamid (FAC) uz kliničkim ispitivanjem propisanu antiemetsku terapiju.

Podaci o patohistološkoj dijagnozi, indikovanoj hemioterapiji (citostatici i doze), antiemetskoj terapiji preuzeti su iz istorije bolesti. Podaci o vrsti i dozi antiemetika primenjenim kod kuće, učestanosti i težini akutne i odložene mučnine i povraćanja dobijaju se popunjavanjem upitnika tokom 5 dana (120h) od prvog dana hemioterapije (Prilog 1).

Bolesnice su kontaktirane telefonom radi opisa mučnine i povraćanja u periodu od 120h. Traženo je da se izjasne o pojavi epizoda mučnine i/ili povraćanja. Mučnina je ocenjivana pomoću numeričke skale brojevima 0-10, gde je 0 bez mučnine, 10 najjača moguća mučnina. Podaci o povraćanju su vezani za broj epizoda povraćanja i vremenski period, odnosno 0-24h za akutnu mučninu i povraćanje i 24-120h za odloženu mučninu i povraćanje (Prilog 1).

Na parametre efikasnosti antiemetske terapije i kvaliteta života primenjeni su odgovarajući matematičko-statistički postupci i to MANOVA, diskriminativna analiza, Roy-ev test, Pirsonov koeficijent kontingencije (χ), Koeficijent multiple korelacije (R), Klaster analiza.

Efekat hemioterapije na kvalitet života ispitan je pre primene hemioterapije i nakon dva ciklusa hemioterapije popunjavanjem upitnika o kvalitetu života (Prilog 2).

U kliničko ispitivanje su uključene bolesnice starije od 18 godina, sa dijagnostikovanim karcinomom dojke, lečene hemioterapijom po protokolu FAC sa urednim nalazom hematoloških parametara pri dolasku na terapiju i bolesnice sa kojima se može stupiti u kontakt, kojima je data informacija o ispitivanju (Prilog 3) i koje su potpisale informisani pristanak (Prilog 4).

Kriterijumi za isključivanje iz kliničkog ispitivanja podrazumevaju: postojanje aktivne infekcije, malignitet centralnog nervnog sistema, zračne terapije u abdomenu deset dana pre hemioterapije, povraćanje jedan dan pre hemioterapije, primenu bilo kakvih lekova sa antiemetogenim delovanjem dan pre hemioterapije osim benzodiazepina (lorazepam, anticipatorno povraćanje), nalaz hematološke laboratorije (broj neutrofila, leukocita i trombocita) koji onemogućava primenu hemioterapije, jetrena, bubrežna, srčana insuficijencija, šećerna bolest, ulkus želuca i jednjaka, dispepsija, perforacija GIT, pankreatitis, terapija varfarinom, hormonskim kontraceptivima, rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitonom, ritonavirinom, ketokonazolom, klaritromicinom, telitromicinom, terfenadinom, astemizolom, cisapridom, tolbutamidom zbog mogućih interakcija sa aprepitantom i samim tim promenom u njegovom antiemetskom delovanju.

Iz kliničkog ispitivanja su isključene i sve bolesnice koje nakon prvog hemioterapijskog ciklusa nisu imale nikakvu mučninu i/ili povraćanje ili je došlo do promene doze primenjenih citostatika.

Bolesnicama u kliničkom ispitivanju koje su primile prvi ciklus hemioterapije po protokolu FAC propisana je antiemetska terapija koja se sastojala od lekova ondansetron intravenski 8mg i deksametazon intravenski 4mg na dan hemioterapije. Drugi i treći dan ondansetron oralno 8mg dva puta na dan.

Slučajnim odabirom bolesnice koje su imale mučninu i/ili povraćanje i kojima se doza citostatika nije menjala podeljene su u grupe tako da je jedna grupa primila antiemetsku terapiju koja se sastoji od ondansetrona intravenski 8mg, deksametazon

intravenski 4mg i aprepitant oralno 125mg na dan hemioterapije. Drugog i trećeg dana aprepitant oralno 80mg. Druga grupa je primila antiemetsku terapiju palonosetronom intravenski 0,25mg i deksametazonom intravenski 4mg na dan hemioterapije.

ISPITIVANJE MUČNINE I POVRAĆANJA NAKON PRIMANJA
HEMIOTERAPIJE PO PROTOKOLU FAC (Prilog 1)

Ime i

prezime _____ Tel. _____ Datum _____ Poliklinika/KIO

MUČNINA I POVRAĆANJE DAN PRE PRIMANJA HEMIOTERAPIJE

Da li ste imali mučninu dan pre primanja hemioterapije? DA NE

U koje vreme? _____

Ako Vam je bilo muka dan pre primanja hemioterapije molimo da zaokružite broj na skali koliko teška je bila mučnina?

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Bez

Najgora

mučnine

moгуća mučnina

Da li ste povraćali dan pre primanja hemioterapije? DA NE

Ako ste povraćali koliko puta se to desilo tokom 24h i u koje vreme? _____

Da li ste uzeli neko sredstvo ili lek protiv mučnine i povraćanja? DA NE

Ako ste uzeli neko sredstvo ili lek protiv mučnine i povraćanja navedite koje? _____

MUČNINA I POVRAĆANJE NA DAN PRIMANJA HEMIOTERAPIJE

Da li ste imali mučninu na dan primanja hemioterapije? DA NE

Ako Vam je bilo muka u koje vreme u toku dana je došlo do mučnine? _____

Koliko puta Vam je bilo muka tokom dana? _____

Ako Vam je bilo muka na dan primanja hemioterapije molimo da zaokružite broj na skali koliko teška je bila mučnina?

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Bez

Najgora

mučnine

moгуća mučnina

Da li ste imali gubitak apetita bez promene navika u ishrani? DA NE stepen 1

Da li ste imali smanjenje u unosu hrane i tečnosti? DA NE stepen 2

(dehidracija, malnutricija, indikovana i.v.tečnost do 24h)

(Za ispitivača)

Primetan neadekvatan unos hrane i tečnosti i indikovana i.v. infuzija rastvora (NaCl i dr.), enteralna ishrana ili totalna parenteralna ishrana (TPN) više od 24h stepen 3

Životna ugroženost usled malnutricije i dehidracije stepen 4

Smrt stepen 5

(Za ispitanika)

Da li ste povraćali na dan primanja hemioterapije? DA NE

Ako ste povraćali koliko puta se to desilo tokom 24h? _____

U koje vreme u toku dana se pojavilo povraćanje? _____

(Za ispitivača)

Broj epizoda povraćanja tokom 24h:

1 epizoda u 24h stepen 1

2-5 epizoda u 24h, indikovana i.v.infuzija rastvora kraće od 24h stepen 2

više od 6 epizoda povraćanja u 24h, i.v.infuzija rastvora ili TPN duže od 24h stepen 3

Životna ugroženost stepen 4

Smrt stepen 5

Da li ste imali potrebu za uzimanjem ondansetron tableta od 8mg mimo propisane šeme primene od strane Vašeg lekara? DA NE

Ako ste uzimali ondansetron tablete od 8mg mimo propisane šeme koliko ste uzeli tableta i u koje vreme? _____

MUČNINA I POVRAĆANJE 2., 3., 4. i 5. DAN NAKON PRIMANJA HEMIOTERAPIJE

Da li ste imali mučninu 2., 3., 4. ili 5. dan nakon primanja hemioterapije? DA NE
Ako Vam je bilo muka 2., 3., 4. ili 5. dan nakon primanja hemioterapije molimo da zaokružite broj na skali koliko teška je bila mučnina?

Dan 2

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Bez
mučnine

Najgora
moguća
mučnina

Dan 3

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Bez
mučnine

Najgora
moguća

Dan 4

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Bez
mučnine

Najgora
moguća

Dan 5

0 ___ 1 ___ 2 ___ 3 ___ 4 ___ 5 ___ 6 ___ 7 ___ 8 ___ 9 ___ 10

Bez
mučnine

Najgora
moguća

Pitanje (za ispitanika)	Dan 2	Dan 3	Dan 4	Dan 5	Stepen 1-5
Da li ste imali gubitak apetita bez promene navika u ishrani?					
Da li ste imali smanjenje u unosu hrane i tečnosti?					
U koje vreme se pojavila mučnina i koliko puta tokom dana?					
Ako ste uzimali ondansetron tablete od 8mg mimo propisane šeme koliko ste uzeli tableta i kada?					

(Za ispitivača, za dane 2-5)

Primetan neadekvatan unos hrane i tečnosti i indikovana i.v. infuzija rastvora (NaCl i dr.), enteralna ishrana ili totalna parenteralna ishrana (TPN) više od 24h stepen 3
Životna ugroženost usled malnutricije i dehidracije stepen 4
Smrt stepen 5

(Za ispitanika)

Da li ste povraćali 2., 3., 4. ili 5. dan nakon primanja hemioterapije? DA NE

Ako ste povraćali koliko puta se to desilo tokom 2. dana nakon hemioterapije? ___

Ako ste povraćali koliko puta se to desilo tokom 3. dana nakon hemioterapije? ___

Ako ste povraćali koliko puta se to desilo tokom 4. dana nakon hemioterapije? ___

Ako ste povraćali koliko puta se to desilo tokom 5. dana nakon hemioterapije? ___

U koje vreme na dan 2, 3, 4 i 5 se pojavilo povraćanje? _____

Za ispitivača, odrediti stepen povraćanja na dan 2 ___, dan 3 ___, dan 4 ___ i dan 5 ___

Prema broju epizoda povraćanja (prethodna strana)

KVALITET ŽIVOTA NAKON PRVOG I DRUGOG CIKLUSA HEMIOTERAPIJE
PO PROTOKOLU FAC (Prilog 2)

Bolesnik: _____ Datum anketiranja: _____

II Fizičko stanje-opis fizičke aktivnosti sa ili bez tegoba (navesti kojih tegoba je bilo)

FIZIČKA AKTIVNOST		TEGOBE			
		Muka Povraćanje Promene ukusa Suva usta	Proliv Zatvor	Slabost Umor	Bol u ruci, ramenu, kod dojke otok ruke glavobolja
1. 0 3.6	Vežanost za postelju (vreme provodite u krevetu i/ili stolici)				
2. 7.2 10.8	Kretanje samo po kući Pomoć pri jelu, oblačenju, kupanju, odlasku u toalet				
3. 14.5 18.2	Kratka šetnja, obavljanje dnevnih aktivnosti, lakši kućni poslovi, bavljenje hobijem, posao bez fizičkog napora				
4. 21.9 25.5	Duge šetnje, rekreacija, radno mesto sa fizičkim naporom, naporan posao				

III Psihičko stanje

1. Da li ste zadovoljni svojim stanjem zdravlja? DA Del NE
 2. Da li ste napeti, nervozni, razdražljivi? DA Del NE
 3. Da li dobro spavate i da li ste odmorni posle sna? DA Del NE
 4. Da li ste zabrinuti za stanje svog zdravlja u budućnosti? DA Del NE
 5. Da li ste zadovoljni delovanjem lekova protiv mučnine i povraćanja? DA Del NE

IV Društveni život

1. Da li ste zadovoljni svojom ulogom u porodici? DA Del NE
 2. Da li Vaše zdravstveno stanje ili lečenje utiču na porodični život? DA Del NE
 3. Da li Vaše stanje zdravlja utiče na smanjenje kontakta sa rođacima, prijateljima?
DA Del NE
 4. Da li Vaše zdravstveno stanje ili lečenje utiče na aktivnost u društvenim, stručnim i
humanitarnim organizacijama? DA Del NE
 5. Da li Vaše zdravstveno stanje ili lečenje utiču na put van mesta boravka?
DA Del NE
 6. Da li imate želju da obavljate neke aktivnosti, a to ne radite zbog Vašeg
zdravstvenog stanje ili lečenja? DA Del NE

V Lični osećaj zdravlja Kako ocenjujete svoje zdravstveno stanje?

veoma dobro dobro ni dobro, ni loše loše veoma loše

INSTITUT ZA ONKOLOGIJU VOJVODINE

(Prilog 3)

INFORMACIJA ZA PACIJENTA

Poštovana,
u Institutu za onkologiju Vojvodine, Sremska Kamenica, vršiće se kliničko ispitivanje primene lekova protiv mučnine i povraćanja. Ispitivanje podrazumeva primenu lekova za mučninu i povraćanje koji su preporučeni za primenu u svetu od 2006. godine.

Lekovi protiv mučnine i povraćanja koji bi se koristili u ovom kliničkom istraživanju su u rutinskoj primeni u svetu i pokazano je da su u dozama u kojima bi se koristili u ispitivanju bezbedni za primenu. Lekovi koji će se primeniti tokom drugog ciklusa hemioterapije u sklopu terapije protiv mučnine i povraćanja su: ondansetron, palonosetron, deksametazon, aprepitant i primenjivaće se u skladu sa preporukama proizvođača.

Ako želite da se uključite u ovo ispitivanje doprineli biste poboljšanju terapije neželjenog dejstva hemioterapije odnosno mučnine i povraćanja. Radi dobijanja podataka neophodnih u ovom ispitivanju, kao i za uključivanje u studiju, potrebna je Vaša saglasnost.

Ako se odlučite da učestvujete u ovom istraživanju potrebno je da

- ispunite upitnik o subjektivnim tegobama koje imate u toku i nakon primenjene terapije
- dozvolite pristup Vašoj medicinskoj dokumentaciji farmaceutu.

ZAHVALJUJUĆI OVOM ISPITIVANJU DAĆE SE NOVE PREPORUKE ZA POBOLJŠANU TERAPIJU MUKE I POVRAĆANJA TAKO DA ĆE SE TERAPIJA LEKOVIMA KOJE PRIMATE KOD NAS LAKŠE PODNOSITI

Vaše učešće je dobrovoljno. Odbijanje učešća ili odustajanje u toku ispitivanja neće uticati na odnos zdravstvenog osoblja prema Vama, niti na kvalitet zdravstvene usluge.

Podaci koje biste nam pružili su anonimni tako da i Vi ostajete anonimni i zaštićeni.

Unapred zahvalna,

Dipl. farm. Maja Ilić

INFORMISANI PRISTANAK

Ja _____ sam upoznata sa tokom ispitivanja u kome bih učestvovala dobrovoljno. Pročitala sam informaciju za pacijente o načinu ispitivanja. Dodatne informacije u vezi ispitivanja dobila sam od farmaceuta.

Jasni su mi razlozi istraživanja kao i činjenice da u svakom trenutku mogu da istupim iz ispitivanja bez ikakvih posledica po dalji tok mog lečenja.

Svojim potpisom dobrovoljno pristajem da učestvujem u ispitivanju. Potpisom potvrđujem da razumem u potpunosti razloge i načine na koji se ispitivanje vrši.

potpis pacijenta

potpis farmaceuta

mesto i datum

IV REZULTATI RADA

Podaci su obrađeni odgovarajućim matematičko-statističkim postupcima. Primenjeni postupci i njihov redosled primene imaju svoje mesto u naučno-istraživačkom radu. Potrebno je voditi računa da se što je moguće manje izgube informacije do kojih se došlo u toku istraživanja. Redosled primene postupaka je od izuzetne važnosti kako za zaključivanje tako i za blagovremenu eliminaciju i uključivanje pojedinih obeležja, koja će omogućiti kvalitetnije istraživanje. Analiza će se sprovesti u tri koraka i to: testiranje hipoteza o sličnosti ili razlikama, određivanjem mere razlika sa definisanjem karakteristika i grafičkim prikazom.

1. PODACI O HEMIOTERAPIJI

Tabela 18. Podaci o primenjenoj hemioterapiji

Internacionalni nezaštićen naziv leka (INN)	Doza (mg) srednja (min-max)
Fluorouracil	875 (750-1000)
Doksorubicin	90 (70-110)
Ciklofosamid	925 (750-1100)

2. PODACI O ANTIEMETSKOJ TERAPIJI

Tabela 19. Podaci o primenjenoj antiemetskoj terapiji u 1. ciklusu hemioterapije

Vreme primene	Internacionalni nezaštićen naziv leka (INN)	Doza i put primene
Dan 1 pre hemioterapije	Ondansetron	8mg i.v.
	Deksametazon	4mg i.v.
Dan 1 nakon hemioterapije kod kuće	Ondansetron	8mg p.o. uveče
Dan 2 i 3 nakon hemioterapije kod kuće	Ondansetron	8mg p.o. na 12h (ujutru i uveče)

Tabela 20. Podaci o primenjenoj antiemetskoj terapiji u 2. ciklusu hemioterapije

Vreme primene	Internacionalni nezaštićen naziv leka (INN)	Doza i put primene
Dan 1 pre hemioterapije	Ondansetron	8mg i.v.
	Deksametazon	4mg i.v.
	Aprepitant	125mg p.o.
Dan 2 i 3 nakon hemioterapije kod kuće	Aprepitant	80mg p.o. jednom dnevno

Tabela 21. Podaci o primenjenoj antiemetskoj terapiji u 2. ciklusu hemioterapije (kombinacija II)

Vreme primene	Internacionalni nezaštićen naziv leka (INN)	Doza i put primene
Dan 1 pre hemioterapije	Palonosetron	0,25mg i.v.
	Deksametazon	4mg i.v.
Dan 2 i 3 nakon hemioterapije kod kuće	/	/

3. MATEMATIČKO-STATISTIČKA ANALIZA

U skladu sa ciljevima istraživanja, metodološkim pristupom i postavljenim hipotezama u ovom istraživanju analiziraće se razlika u okviru 6 poglavlja i to: celina procena ispitanika o mučnini (C_1), celina procena ispitanika o povraćanju (C_2), celina procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima (C_3), celina procena ispitanika o psihičkom stanju (C_4), celina procena ispitanika o društvenom životu (C_5) i celina procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja (C_6), u odnosu na grupe. Na osnovu primenjenih analiza određiće se karakteristika svakog subuzorka kao i distanca između njih, da bi se izračunao doprinos obeležja i doprinos tematske celine karakteristikama.

U istraživanju su postavljeni sledeći zadaci:

- prikazati osnovne parametre procene ispitanika o mučnini, povraćanju, tegobama pri fizičkim aktivnostima, psihičkom stanju, društvenom životu i osnovni parametri procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja u odnosu na grupe
- utvrditi razlike između grupa u odnosu na procenu ispitanika o mučnini, povraćanju, tegobama pri fizičkim aktivnostima, psihičkom stanju, društvenom životu i ličnom osećaju zdravlja
- definisati karakteristike svake grupe u odnosu na procenu ispitanika o mučnini, povraćanju, tegobama pri fizičkim aktivnostima, psihičkom stanju, društvenom životu i ličnom osećaju zdravlja
- odrediti homogenost svake grupe u odnosu na procenu ispitanika o mučnini, povraćanju, tegobama pri fizičkim aktivnostima, psihičkom stanju, društvenom životu i ličnom osećaju zdravlja
- odrediti doprinos obeležja karakteristikama svake grupe u odnosu na procenu ispitanika o mučnini, povraćanju, tegobama pri fizičkim aktivnostima, psihičkom stanju, društvenom životu i ličnom osećaju zdravlja
- odrediti doprinos celine karakteristikama

3.1. Primenjeni postupci

Obeležja celine C_1 procena ispitanika o mučnini; C_2 procena ispitanika o povraćanju; C_3 procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima; C_4 procena ispitanika o psihičkom stanju; C_5 procena ispitanika o društvenom životu; C_6 procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja imaju neparametrijska svojstva shodno tome analiziraće se neparametrijskim postupcima po učestalosti modaliteta.

Koristiće se multivarijantni postupci MANOVA i diskriminativna analiza. Od univarijantnih postupaka primeniće se Roy-ev test.

Da bi se izbeglo gubljenje informacija, pronalaženjem najfinijih veza i saznanja, na neparametrijskim veličinama, izvršeno je skaliranje podataka na tabelama kontingencije. Ovim postupkom se, na osnovu učestalosti, svakoj klasi pridružuje realan broj. Činjenica da je na skaliranim vrednostima moguća primena postupaka vezanih za skalu razmere, ukazuje da se na ovaj način dolazi do novih saznanja u istraživačkom radu, do kojih se ne bi došlo primenom postupaka i metoda vezanih za neparametrijske skale. Skaliranje podataka ne isključuje primenu neparametrijskih testova. Na osnovu izloženog vidi se da je na skaliranim podacima moguća primena multivarijantne analize varijanse (MANOVA), diskriminativne analize i drugih parametrijskih postupaka i metoda. Od univarijantnih postupaka primeniće se Roy-ev test, Pirsonov koeficijent kontingencije (χ), koeficijent multiple korelacije (R).

Primena postupaka na osnovu kojih se dobija mera daje novu dimenziju ovom istraživanju. Izračunavanjem koeficijenta diskriminacije izdvajaju se obeležja koja određuju specifičnost subuzoraka i obeležja koje je potrebno isključiti iz dalje obrade, odnosno vrši se redukcija posmatranog prostora. Takođe, prikaz procena homogenosti subuzoraka, distanca između njih i Klaster analiza ima za cilj da se što je moguće bolje izuči posmatrana pojava.

Primena matematičko-statističke analize ima za cilj da se odrede karakteristike svakog subuzorka, homogenost i distanca između njih u odnosu na izvedene karakteristike da bi se mogla izvesti pouzdano i precizno predviđanje i prognoza sa određenom pouzdanošću.

Najznačajniji rezultati istraživanja biće grafički prikazani. Grafici su crteži koji jasnije prikazuju pojavu, mada su često vrlo neprecizni. Raznovrsnost mogućnosti prikazivanja, jednodimenzionalne i višedimenzionalne slike, pojačavaju i izdvajaju neke vrednosti. Koliko doprinose prikazivanju istraživanja, na isti način mogu da ih prikažu i nerealno. Realnost ispitivane pojave se dobija uz analitički postupak i grafičko prikazivanje.

Kod grafičkog prikazivanja kvalitativnih svojstava elipse prikazuju učestalost modaliteta. Što je elipsa duža i šira znači da je zastupljeno više modaliteta. Skala na osi predstavlja modalitete, koji nisu ravnomerno raspoređeni na osi sa jednakim rastojanjem između dva modaliteta, moguće je i njihovo poklapanje. Takođe je moguće da se ne zadrži redosled modaliteta na osi ako se ne primenjuju postupci koji čuvaju redosled. U slučaju dve ili više grupa, centar elipse koji je najbliži najvećoj skalnoj vrednosti ose spojen je pomoću duži sa tom vrednosti. Duž takođe spaja najbliži centar elipse sa najmanjom skaliranom vrednosti na osi. Ona pokazuje da subuzorak koji je predstavljen tom elipsom ima više od ostalih učestalosti modaliteta sa kojim je spojen. Ako je subuzorak predstavljen samo crtom umesto elipsom, znači da je po jednom obeležju zastupljen samo jedan modalitet. U slučaju da tačka zamenjuje elipse znači da je kod oba obeležja subuzorak zastupljen samo sa jednim modalitetom.

U slučaju dva ili više subuzorka vizuelno se pokazuje postojanje sličnosti ili razlika između njih. Ako se dve elipse poklapaju razlika ne postoji, kada su elipse razdvojene, odnosno nemaju zajedničkih tačaka, postoji značajna razlika između subuzoraka za posmatrane parametre, a kada se elipse delimično poklapaju, obavezno se mora zaključivati samo na osnovu izvedenih analiza.

Dendrogram u ovom radu grafički prikazuje klasterizaciju (grupisanje) subuzoraka po analiziranim parametrima na osnovu međusobnih distanci. Vertikalna duž predstavlja rastojanje između dve grupe ili grupe više grupa ili dve podgrupe.

Testiranje hipoteza se radi postupcima koji dokazuju postojanje sličnosti ili razlika između subuzoraka potvrđuju hipotezu o sličnosti ili je odbacuju (potvrđuju alternativnu hipotezu), odnosno ukazuju na postojanje razlika. Pri testiranju hipoteza koristi se kritična vrednost p koja predstavlja rizik zaključivanja. Ako je $p > 0,100$ početna hipoteza se prihvata. Za odbacivanje početne hipoteze koriste se dva praga značajnosti. Kada je $0,10 > p > 0,05$ prihvata se alternativna hipoteza sa povećanim rizikom zaključivanja, kada je $p < 0,05$ prihvata se alternativna hipoteza i kaže se da postoje značajne (signifikantne) razlike.

3.2. Analiza procene mučnine u odnosu na grupe

Analiza obuhvata procenu mučnine u odnosu na grupe čime se u prvom delu prikazuje brojčana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na grupe. U drugom delu analizira se razlika između grupa, odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Ako postoje uslovi definisaće se karakteristike svake grupe, odrediti distanca i homogenost između njih. Dobijeni rezultati će biti predstavljeni grafički.

Procena mučnine se analizira za dane 1-5 na uzorku od 120 ispitanika koji čine 4 subuzorka i to: ondansetron/deksametazon-1 (O/D-1) (30), ondansetron/deksametazon-2 (O/D-2) (30), palonosetron/deksametazon (P/D) (30) i ondansetron/deksametazon/aprepitant (O/D/A) (30). Mučnina je opisana kao: bez mučnine, prisutna, umerena i izražena mučnina. Prema numeričkoj skali 0 je bez mučnine, 1-3 prisutna, 4-7 umerena, 8-10 izražena mučnina.

3.2.1. Zastupljenost ispitanika prema proceni mučnine u odnosu na grupe

U tabelama je prikazana brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene mučnine ispitanika dan 1-5 u odnosu na grupe i biće skrenuta pažnja na značajne razlike, ako postoje, između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom je moguće samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa procene o mučnini, dok će se značajnost razlike između grupa kasnije analizirati.

Tabela 22. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene mučnine u odnosu na grupe dan 1

Mučnina	bez		prisutna		umerena		izražena	
	n	%	n	%	n	%	n	%
O/D-1	18.	60.0	0.	.0	8.	26.7	4.	13.3"
O/D-2	12.	40.0	0.	.0	9.	30.0	9.	30.0*
P/D	24.	80.0*	2.	6.7	4.	13.3	0.	.0
O/D/A	21.	70.0"	3.	10.0*	4.	13.3	2.	6.7

Analizom Tabele 22. zapaža se da je kod O/D-1 najviše zastupljen broj ispitanika bez mučnine 18 (60.0%) od 30, što je značajno veće od učestalosti mučnine umerena (8 ispitanika 26.7% p=.012), izražena (4 ispitanika 13.3% p=.000), prisutna (0 ispitanika .0% p=.000). Kod O/D-2 zastupljenost procene bez (12 ispitanika 40.0%) je značajno veće od učestalosti procene prisutna (0 ispitanika .0% p=.000). Kod P/D zastupljenost procene bez (24 ispitanika 80.0%) je značajno veće od učestalosti procene umerena (4 ispitanika 13.3% p=.000), procene prisutna (2 ispitanika 6.7% p=.000), procene izražena (0 ispitanika .0% p=.000). Kod O/D/A zastupljenost procene mučnine bez (21 ispitanika 70.0%), je značajno veće od učestalosti procene umerena (4 ispitanika 13.3% p=.000), sledi procena prisutna (3 ispitanika 10.0% p=.000) i sledi procena izražena (2 ispitanika 6.7% p=.000).

Razlika između grupa ispitanika: bez mučnine najviše je zastupljeno u grupi P/D (80.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti u O/D-1 (60.00% p=.096), O/D-2 (40.00% p=.002), a za procenu prisutna najviše je zastupljeno O/D/A (10.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (.00% p=.081), O/D-2 (.00% p=.081), a za procenu umerena najviše je zastupljeno O/D-2 (30.00%), a za procenu izražena

najviše je zastupljeno O/D-2 (30.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti u grupi O/D/A (6.67% $p=.023$), P/D (.00% $p=.002$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe na dan 1 sledi da, O/D-1 ima više izraženo svojstvo izražena", O/D-2 ima više izraženo svojstvo izražena*, P/D ima više izraženo svojstvo bez*, O/D/A ima više izraženo svojstvo prisutna*, bez".

Kako je $p = .003$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa u dan 1 i obzirom da je $\chi = .414$ povezanost je umerena.

Tabela 23. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene mučnine u odnosu na grupe dan 2

Mučnina	bez		prisutna		umerena		izražena	
	n	%	n	%	n	%	n	%
O/D-1	6.	20.0	5.	16.7	13.	43.3*	6.	20.0"
O/D-2	4.	13.3	1.	3.3	11.	36.7	14.	46.7*
P/D	11.	36.7*	13.	43.3*	6.	20.0	0.	.0
O/D/A	6.	20.0	11.	36.7"	11.	36.7	2.	6.7

Analizom Tabele 23. zapaža se da je kod O/D-1 najviše zastupljena procena umerena koja čini 13 ispitanika (43.3%) od ukupno 30, što je značajno veće od učestalosti procene bez (6 ispitanika 20.0% $p=.057$), zatim procena izražena (6 ispitanika 20.0% $p=.057$), i procena prisutna (5 ispitanika 16.7% $p=.028$). Kod O/D-2 zastupljenost procene izražena (14 ispitanika 46.7%) je značajno veće od učestalosti procene bez (4 ispitanika 13.3% $p=.007$), zatim procena prisutna (1 ispitanika 3.3% $p=.000$). Kod P/D zastupljenost procene prisutna (13 ispitanika 43.3%) je značajno veće od učestalosti procene umerena (6 ispitanika 20.0% $p=.057$), zatim procena izražena (0 ispitanika .0% $p=.000$). Kod O/D/A zastupljenost procene prisutna (11 ispitanika 36.7%) je značajno veće od učestalosti procene izražena (2 ispitanika 6.7% $p=.006$).

Razlika između grupa ispitanika: procena bez najviše je zastupljena u grupi P/D (36.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti u O/D-2 (13.33% $p=.041$), a za procenu prisutna najviše je zastupljeno P/D (43.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1(16.67% $p=.028$), O/D-2 (3.33% $p=.001$), a za procenu umerena najviše je zastupljeno O/D-1 (43.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (20.00% $p=.057$), a za procenu izražena najviše je zastupljeno O/D-2 (46.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (20.00% $p=.032$), O/D/A (6.67% $p=.001$), P/D (.00% $p=.000$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 2 sledi da, O/D-1 ima više izraženo svojstvo umerena*, izražena", O/D-2 ima više izraženo svojstvo izražena*, P/D ima više izraženo svojstvo bez*, prisutna*, O/D/A ima više izraženo svojstvo prisutna".

Kako je $p = .000$ χ^2 - testa može se reći da postoji povezanost između grupe u dan 2 i obzirom da je $\chi = .498$ povezanost je umerena.

Tabela 24. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene mučnine u odnosu na grupe dan 3

Mučnina	bez		prisutna		umerena		izražena	
	n	%	n	%	n	%	n	%
O/D-1	4.	13.3	10.	33.3	12.	40.0*	4.	13.3"
O/D-2	1.	3.3	2.	6.7	10.	33.3	17.	56.7*
P/D	14.	46.7*	11.	36.7*	5.	16.7	0.	.0
O/D/A	7.	23.3"	11.	36.7"	10.	33.3	2.	6.7

Analizom Tabele 24. zapaža se da je kod O/D-1 najviše je zastupljena procena umerena koju čini 12 ispitanika (40.0%) od ukupno 30, što je značajno veće od učestalosti procene bez (4 ispitanika 13.3% $p=.023$), zatim procena izražena (4 ispitanika 13.3% $p=.023$). Kod O/D-2 zastupljenost procene izražena (17 ispitanika 56.7%) je značajno veće od učestalosti procene umerena (10 ispitanika 33.3% $p=.074$), zatim procene prisutna (2 ispitanika 6.7% $p=.000$), zatim procene bez (1 ispitanika 3.3% $p=.000$). Kod P/D zastupljenost procene bez (14 ispitanika 46.7%) je značajno veće od učestalosti procene umerena (5 ispitanika 16.7% $p=.015$), zatim procena izražena (0 ispitanika .0% $p=.000$). Kod O/D/A zastupljenost procene prisutna (11 ispitanika 36.7%) je značajno veće od učestalosti procene izražena (2 ispitanika 6.7% $p=.006$).

Razlika između grupe ispitanika: procena bez najviše zastupljeno u grupi P/D (46.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (23.33% $p=.063$), O/D-1 (13.33% $p=.007$), O/D-2 (3.33% $p=.000$), procena prisutna najviše je zastupljeno P/D (36.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (6.67% $p=.006$), procena umerena najviše je zastupljeno O/D-1 (40.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (16.67% $p=.049$), a za procenu izražena najviše je zastupljeno O/D-2 (56.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (13.33% $p=.001$), O/D/A (6.67% $p=.000$), P/D (.00% $p=.000$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 3 sledi da, O/D-1 ima više izraženo svojstvo umerena*, izražena", O/D-2 ima više izraženo svojstvo izražena*, P/D ima više izraženo svojstvo bez*, prisutna*, O/D/A ima više izraženo svojstvo bez", prisutna".

Kako je $p = .000$ χ^2 - testa može se reći da postoji povezanost između grupe u dan 3 i obzirom da je $\chi = .559$ povezanost je umerena.

Tabela 25. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene mučnine u odnosu na grupe dan 4

Mučnina	bez		prisutna		umerena		izražena	
	n	%	n	%	n	%	n	%
O/D-1	17.	56.7	5.	16.7*	7.	23.3	1.	3.3
O/D-2	10.	33.3	1.	3.3	9.	30.0	10.	33.3*
P/D	22.	73.3*	4.	13.3	4.	13.3	0.	.0
O/D/A	18.	60.0"	3.	10.0	8.	26.7	1.	3.3

Analizom Tabele 25. zapaža se da je kod O/D-1 najviše zastupljena procena bez kod 17 ispitanika (56.7%) od ukupno 30, što je značajno veće od učestalosti procene umerena (7 ispitanika 23.3% $p=.011$), zatim procena prisutna (5 ispitanika 16.7% $p=.002$), zatim procena izražena (1 ispitanika 3.3% $p=.000$). Kod O/D-2 zastupljenost

procene bez (10 ispitanika 33.3%) je značajno veće od učestalosti procene prisutna (1 ispitanika 3.3% $p=.004$). Kod P/D zastupljenost procene bez (22 ispitanika 73.3%) je značajno veće od učestalosti procene prisutna (4 ispitanika 13.3% $p=.000$), zatim procena umerena (4 ispitanika 13.3% $p=.000$), zatim procena izražena (0 ispitanika .0% $p=.000$). Kod O/D/A zastupljenost procene bez (18 ispitanika 60.0%) je značajno veće od učestalosti procene umerena (8 ispitanika 26.7% $p=.012$), zatim procene prisutna (3 ispitanika 10.0% $p=.000$), zatim procene izražena (1 ispitanika 3.3% $p=.000$).

Razlika između grupe ispitanika: za procenu bez najviše je zastupljeno P/D (73.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (33.33% $p=.003$), a za procenu prisutna najviše je zastupljeno O/D-1 (16.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (3.33% $p=.090$), a za procenu umerena najviše je zastupljeno O/D-2 (30.00%), a za procenu izražena najviše je zastupljeno O/D-2 (33.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (3.33% $p=.004$), O/D/A (3.33% $p=.004$), P/D (.00% $p=.001$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 4 sledi da O/D-1 ima više izraženo svojstvo prisutna*, O/D-2 ima više izraženo svojstvo izražena*, P/D ima više izraženo svojstvo bez*, O/D/A ima više izraženo svojstvo bez".

Kako je $p = .000$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupe u dan 4 i obzirom da je $\chi = .454$ povezanost je umerena.

Tabela 26. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene mučnine u odnosu na grupe dan 5

Mučnina	bez		prisutna		umerena		izražena	
	n	%	n	%	n	%	n	%
O/D-1	24.	80.0"	2.	6.7	3.	10.0	1.	3.3
O/D-2	14.	46.7	1.	3.3	6.	20.0*	9.	30.0*
P/D	27.	90.0*	2.	6.7	1.	3.3	0.	.0
O/D/A	23.	76.7	2.	6.7	5.	16.7"	0.	.0

Analizom Tabele 26. zapaža se da je kod O/D-1 najviše je zastupljena procena bez 24 ispitanika (80.0%) od ukupno 30, što je značajno veće od učestalosti procene umerena (3 ispitanika 10.0% $p=.000$), zatim procena prisutna (2 ispitanika 6.7% $p=.000$), zatim procena izražena (1 ispitanika 3.3% $p=.000$). Kod O/D-2 zastupljenost procene bez (14 ispitanika 46.7%) je značajno veće od učestalosti procene umerena (6 ispitanika 20.0% $p=.032$), zatim procena prisutna (1 ispitanika 3.3% $p=.000$). Kod P/D zastupljenost procena bez (27 ispitanika 90.0%) je značajno veće od učestalosti procene prisutna (2 ispitanika 6.7% $p=.000$), zatim procena umerena (1 ispitanika 3.3% $p=.000$), zatim procena izražena (0 ispitanika .0% $p=.000$). Kod O/D/A zastupljenost procene bez (23 ispitanika 76.7%) je značajno veće od učestalosti procene umerena (5 ispitanika 16.7% $p=.000$), zatim procena prisutna (2 ispitanika 6.7% $p=.000$), zatim procena izražena (0 ispitanika .0% $p=.000$).

Razlika između grupa ispitanika: procena bez najviše je zastupljena u grupi P/D (90.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti u O/D-2 (46.67% $p=.001$), a procena prisutna najviše je zastupljena u O/D-1 (6.67%), a procena umerena najviše je zastupljena u O/D-2 (20.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti u P/D (3.33% $p=.049$), a procena izražena najviše je zastupljena u O/D-2 (30.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti u O/D-1 (3.33% $p=.007$), P/D (.00% $p=.002$), O/D/A (.00% $p=.002$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 5 sledi da, O/D-1 ima više izraženo svojstvo bez", O/D-2 ima više izraženo svojstvo umerena*, izražena*, P/D ima više izraženo svojstvo bez*, O/D/A ima više izraženo svojstvo umerena".

Kako je $p = .000$ χ^2 - testa može se reći da postoji povezanost između grupa u dan 5. Obzirom da je $\chi = .456$ povezanost je umerena.

3.2.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

Tabela 27. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

analiza	n	F	p
MANOVA	5	5.603	.000
diskriminativna	5	6.380	.000

Na osnovu vrednosti $p = .000$ (analize MANOVA) i $p = .000$ (diskriminativne analize), odbacuje se hipoteza H_1 i hipoteza H_2 i prihvata se alternativna hipoteza A_1 kao i alternativna hipoteza A_2 , to znači da postoji razlika i jasno definisana granica između grupa ispitanika (Tabela 27).

Tabela 28. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

	χ	R	F	p	k.dsk
dan 1	.414	.433	9.025	.000	.012
dan 2	.498	.550	16.909	.000	.035
dan 3	.559	.633	26.070	.000	.235
dan 4	.454	.493	12.517	.000	.042
dan 5	.456	.494	12.589	.000	.089

Legenda: k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je $p < .1$ prihvata se alternativna hipoteza što znači da postoji značajna razlika između nekih grupa ispitanika u: dan 1 (.000), dan 2 (.000), dan 3 (.000), dan 4 (.000) i dan 5 (.000) (Tabela 28).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitanika u odnosu na procenu o mučnini, odnosno da je razlika najveća u: dan 3 (.235), dan 5 (.089), dan 4 (.042), dan 2 (.035), dan 1 (.012).

3.2.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize uzorka od 120 ispitanika, u skladu sa primenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitanika i distance između njih.

Činjenica da je $p = .000$, diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitanika, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na procenu mučnine.

Tabela 29. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
dan 3	umerena*, izražena"	izražena*	bez*, prisutna*	bez", prisutna"	56.901
dan 5	bez"	umerena*, izražena*	bez*	umerena"	21.550
dan 4	prisutna*	izražena*	bez*	bez"	10.169
dan 2	umerena*, izražena"	izražena*	bez*, prisutna*	prisutna"	8.475
dan 1	izražena"	izražena*	bez*	prisutna*, bez"	2.906
n/m	19/30	21/30	25/30	21/30	
%	63.33	70.00	83.33	70.00	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Svojsvo svakog subuzorka najviše definiše dan 3 jer je doprinos obeležja karakteristikama 56.90% zatim slede: dan 5 (21.55%), dan 4 (10.17%) i dan 2 (8.47%). Homogenost, O/D-1 je 63.33%, O/D-2 je 70.00%, P/D je 83.33% i O/D/A je 70.00% (Tabela 29).

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike O/D-1 ima 19 od 30 ispitanika, homogenost je 63.3% (veća), to znači da 11 ispitanika ima druge karakteristike, a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike O/D-2 ima 21 od 30 ispitanika, homogenost je 70.0% (veća) jer 9 ispitanika ima druge karakteristike, karakteristike P/D ima 25 od 30 ispitanika, homogenost je 83.3% (veća) jer 5 ispitanika ima druge karakteristike, takođe karakteristike O/D/A ima 21 od 30 ispitanika, homogenost je 70.0% (veća) jer 9 ispitanika ima druge karakteristike.

To znači, da ispitanika čije su karakteristike slične karakteristikama O/D-1, a nepoznata je njihova pripadnost grupi, može se očekivati sa pouzdanošću od 63.3% da pripadaju baš O/D-1, odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Prema Tabeli 29 uočava se da grupa O/D-2 ima u svih 5 dana izraženu mučninu, odnosno da su ispitanici u najvećem procentu na pitanje da procene svoju mučninu odgovorili ocenama od 8-10 na numeričkoj skali. Ispitanici u grupi O/D-1 su u dane 2 i 3 odgovarali o mučnini sa umerena/izražena i dan 4 prisutna. Grupa P/D ispitanika je za svih 5 dana odgovorila da nije imala mučninu i deo ispitanika u dane 2 i 3 da je mučnina bila prisutna. Grupa O/D/A u dan 1 je bio značajan odgovor prisutna i bez, dok su u dane 2-5 se o prisustvu mučnine izjasnili sa bez, prisutna i umerena s tim da u ove dane nije postojala statistička značajnost kao za dan 1. To znači da je grupa O/D-2 najteže podnela hemioterapiju u pogledu mučnine, a da je istu tu terapiju grupa P/D podnela najlakše.

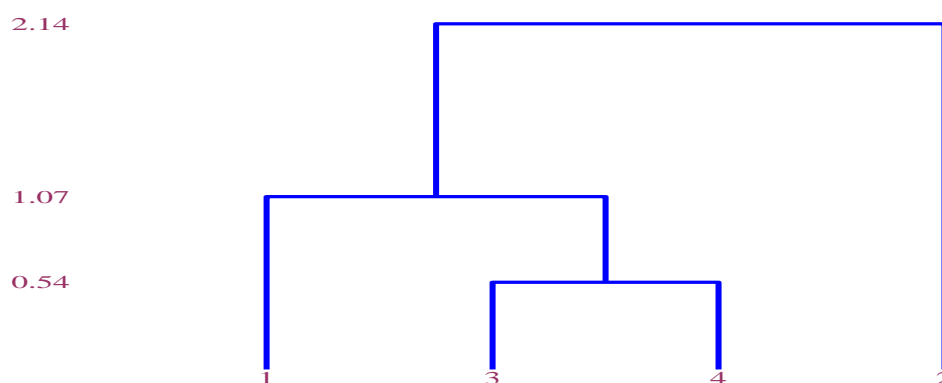
Tabela 30. Distanca (Mahalanobisova) između grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A
O/D-1	.00	1.58	1.10	.77
O/D-2	1.58	.00	2.32	1.84
P/D	1.10	2.32	.00	.54
O/D/A	.77	1.84	.54	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupe ispitanika dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između grupe: O/D/A i P/D(.54) (umerena), a najudaljenije su grupe ispitanika: P/D i O/D-2(2.32) (veća).

Tabela 31. Prikaz sličnosti odnosno razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

nivo	bliskost
ondansetron/deksametazon/aprepitant palonosetron/deksametazon	.54
ondansetron/deksametazon-1 ondansetron/deksametazon/aprepitant	1.07
ondansetron/deksametazon-1 ondansetron/deksametazon-2	2.14



Legenda: O/D-1(1), O/D-2(2), P/D(3), O/D/A(4)

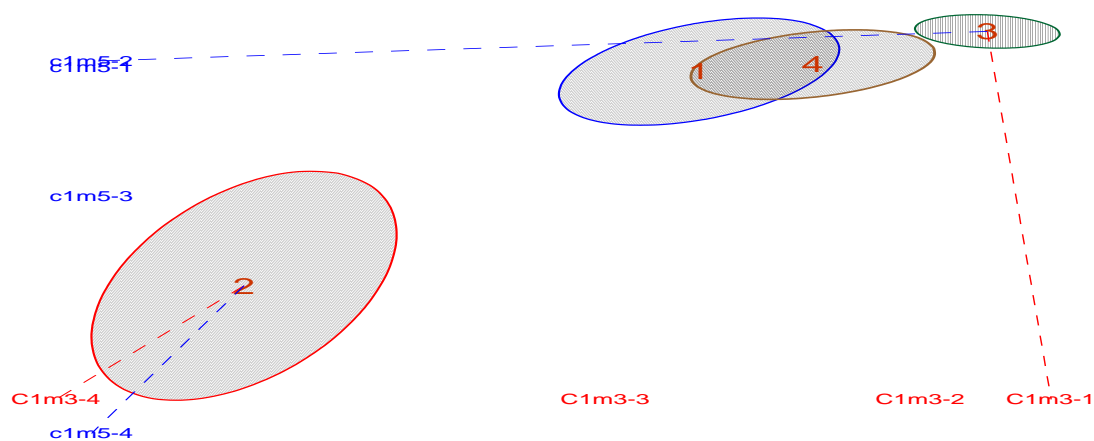
Slika 2. Prikaz sličnosti odnosno razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

Dendrogram (Slika 2) prikazuje da su najbliže grupe P/D i O/D/A sa distancom .54, a najveća razlika je između O/D-1 i O/D-2, distanca 2.14.

3.2.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja

Elipse (grupe ispitanika) prikazuju odnos i karakteristike svake grupe ispitanika (O/D-1(1), O/D-2(2), P/D(3), O/D/A(4), u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja o mučnini : dan 3 (C1m3), dan 5 (c1m5), dan 4 (c1m4).

Grafikon 1. Elipse grupe ispitanika u odnosu na procenu dan 3 i dan 5

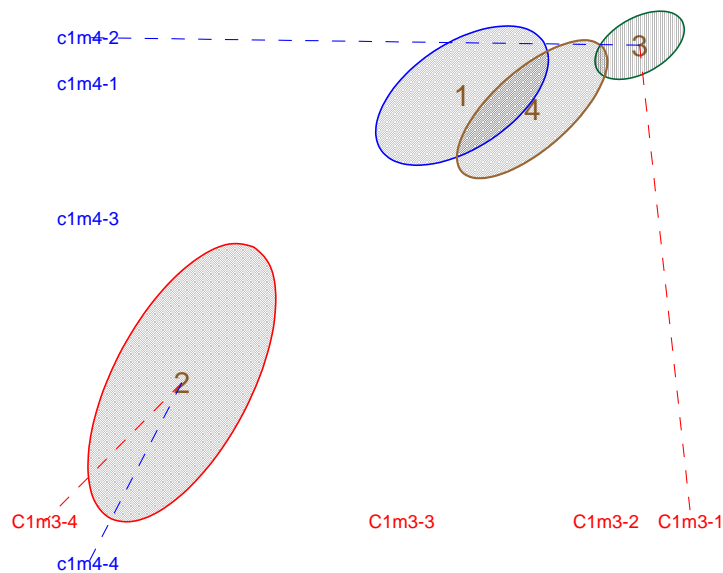


Legenda: O/D-1(1); O/D-2(2); P/D(3); O/D/A(4); bez (C1m3-1); prisutna (C1m3-2); umerena (C1m3-3); izražena (C1m3-4); bez (c1m5-1); prisutna (c1m5-2); umerena (c1m5-3); izražena (c1m5-4)

Apscisa (horizontalna osa) je dan 3 (C1m3), predstavljena je četvorostepenom skalom procena mučnine, a ordinata (vertikalna osa) je dan 5 (c1m5) predstavljena sa četvorostepenom skalom procena mučnine.

Uvidom u Grafikon 1 može se uočiti da je u odnosu na osu dan 3, subuzorak O/D-2(2) najviše zastupljena procena izražena mučnina, a za subuzorak P/D(3) najviše je zastupljena procena bez. U odnosu na osu dan 5, za subuzorak O/D-2(2) dominira procena izražena, a za P/D(3) dominira procena prisutna.

Grafikon 2. Elipse grupe ispitanika u odnosu na procenu dan 3 i dan 4

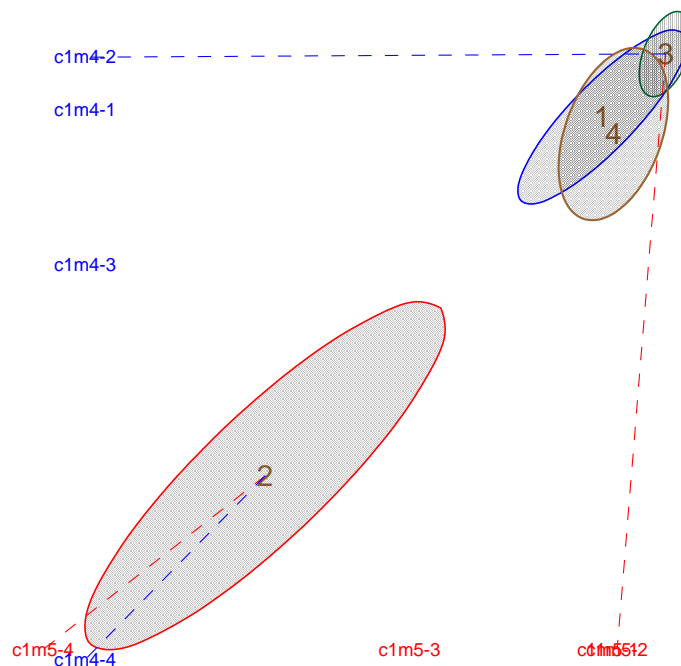


Legenda: O/D-1(1); O/D-2(2); P/D(3); O/D/A(4); bez (C1m3-1); prisutna (C1m3-2); umerena (C1m3-3); izražena (C1m3-4); bez (c1m4-1); prisutna (c1m4-2); umerena (c1m4-3); izražena (c1m4-4)

Apscisa (horizontalna osa) je dan 3 (C1m3) koja je predstavljena četvorostepenom skalom procena mučnine, a ordinata (vertikalna osa) je dan 4 (c1m4) predstavljena četvorostepenom skalom procena mučnine.

Uvidom u Grafikon 2 može se uočiti da je u odnosu na osu dan 3, subuzorak O/D-2(2) ima najzastupljeniju procenu mučnine izražena, a za subuzorak P/D(3) najviše je zastupljena procena bez. U odnosu na osu dan 4, za subuzorak O/D-2(2), dominira procena izražena, a za P/D(3) dominira procena prisutna.

Grafikon 3. Elipse grupe ispitanika u odnosu na procenu dan 5 i dan 4



Legenda: O/D-1(1); O/D-2(2); P/D(3); O/D/A(4); bez (c1m5-1); prisutna (c1m5-2); umerena (c1m5-3); izražena (c1m5-4); bez (c1m4-1); prisutna (c1m4-2); umerena (c1m4-3); izražena (c1m4-4)

Apscisa (horizontalna osa) je dan 5 (c1m5) predstavljena četvorostepenom skalom procena mučnine, a ordinata (vertikalna osa) je dan 4 (c1m4) predstavljena četvorostepenom skalom procena mučnine.

Uvidom u Grafikon 3 može se uočiti da je u odnosu na osu dan 5, subuzorak O/D-2(2) ima najviše zastupljenu procenu izražena mučnina, a za subuzorak P/D(3) najviše je zastupljena procena prisutna. U odnosu na osu dan 4, za subuzorak O/D-2(2) dominira procena izražena, a za P/D(3) dominira procena prisutna.

3.3. Analiza procene ispitanika o povraćanju u odnosu na grupe

Analiza obuhvata procenu povraćanja u odnosu na grupe čime se u prvom delu prikazuje brojčana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na grupe. U drugom delu analizira se razlika između grupa, odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteta njihove obrade. Ako postoje uslovi definišaće se karakteristike svake grupe, odrediti distanca i homogenost između njih. Dobijeni rezultati će biti predstavljeni grafički.

Procena povraćanja se analizira za dane 1-5 na uzorku od 120 ispitanika koji čine 4 subuzorka i to: ondansetron/deksametazon-1 (O/D-1) (30), ondansetron/deksametazon-2 (O/D-2) (30), palonosetron/deksametazon (P/D) (30) i ondansetron/deksametazon/aprepitant (O/D/A) (30). Svaka procena ima više

modaliteta tako da: procena povraćanja dan 1 ima 3 modaliteta: bez, od 1 - 3 puta i od 4 - 7 puta, procena dan 2 ima 4 modaliteta: bez, od 1 - 3 puta, od 4 - 7 puta i od 8 - 10 puta, procena dan 3 ima 3 modaliteta: bez, od 1 - 3 puta i od 4 - 7 puta, procena dan 4 ima 2 modaliteta: bez i od 1 - 3 puta, procena dan 5 ima 2 modaliteta: bez i od 1 - 3 puta.

3.3.1. Pregled zastupljenosti ispitanika prema proceni povraćanja u odnosu na grupe

U tabelama je prikazana brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost ispitanika prema proceni povraćanja dan 1, dan 2, dan 3, dan 4 i dan 5 u odnosu na grupe i biće skrenuta pažnja na značajne razlike, ako postoje, između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom je moguće samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa procene o povraćanju, dok će se značajnost razlike između grupa kasnije analizirati.

Tabela 32. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene povraćanja ispitanika dan 1 u odnosu na grupe

Povraćanje	bez		od 1 - 3 puta		od 4 - 7 puta	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	25.	83.3	4.	13.3	1.	3.3
O/D-2	18.	60.0	9.	30.0*	3.	10.0*
P/D	29.	96.7*	1.	3.3	0.	.0
O/D/A	26.	86.7"	4.	13.3	0.	.0

Analizom Tabele 32. zapaža se da je kod O/D-1 najviše zastupljena procena bez 25 ispitanika (83.3%) od ukupno 30, što je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (4 ispitanika 13.3% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$). Kod O/D-2 zastupljenost procene bez (18 ispitanika 60.0%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (9 ispitanika 30.0% $p=.023$), zatim procena od 4 - 7 puta (3 ispitanika 10.0% $p=.000$). Kod P/D zastupljenost procene bez (29 ispitanika 96.7%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$). Kod O/D/A zastupljenost procene bez (26 ispitanika 86.7%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (4 ispitanika 13.3% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$).

Razlika između grupa ispitanika: za procenu bez najviše je zastupljeno P/D (96.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (83.33% $p=.090$), O/D-2 (60.00% $p=.001$), a za procenu od 1 - 3 puta najviše je zastupljeno O/D-2 (30.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (3.33% $p=.007$), a za procenu od 4 - 7 puta najviše je zastupljeno O/D-2 (10.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (.00% $p=.081$), O/D/A (.00% $p=.081$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 1 sledi da O/D-1 nije definisano svojstvo, O/D-2 ima više izraženo svojstvo od 1 - 3 puta*, od 4 - 7 puta*, P/D ima više izraženo svojstvo bez*, O/D/A ima više izraženo svojstvo bez".

Kako je $p = .014$ χ^2 - testa može se reći da postoji povezanost između grupa u dan 1. Obzirom da je $\chi = .343$ povezanost je niska.

Tabela 33. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene povraćanja ispitanika dan 2 u odnosu na grupe

Povraćanje	bez		od 1 - 3 puta		od 4 - 7 puta		od 8 - 10 puta	
	n	%	n	%	n	%	n	%
O/D-1	24.	80.0	5.	16.7"	0.	.0"	1.	3.3
O/D-2	18.	60.0	7.	23.3*	4.	13.3*	1.	3.3
P/D	29.	96.7*	1.	3.3	0.	.0	0.	.0
O/D/A	28.	93.3"	2.	6.7	0.	.0	0.	.0

Analizom Tabele 33. zapaža se da je kod O/D-1 najviše zastupljena procena bez 24 ispitanika (80.0%) od ukupno 30 što je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (5 ispitanika 16.7% $p=.000$), zatim procena od 8 - 10 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$). Kod O/D-2 zastupljenost procene bez (18 ispitanika 60.0%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (7 ispitanika 23.3% $p=.005$), zatim procene od 4 - 7 puta (4 ispitanika 13.3% $p=.000$), zatim procene od 8 - 10 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$). Kod P/D zastupljenost procene bez (29 ispitanika 96.7%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$), zatim procena od 8 - 10 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$). Kod O/D/A zastupljenost procene bez (28 ispitanika 93.3%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (2 ispitanika 6.7% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$), zatim procena od 8 - 10 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$).

Razlika između grupa ispitanika: za procenu bez najviše je zastupljeno P/D (96.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (80.00% $p=.049$), O/D-2 (60.00% $p=.001$), a za procenu od 1 - 3 puta najviše je zastupljeno O/D-2 (23.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (6.67% $p=.076$), P/D (3.33% $p=.026$), a za procenu od 4 - 7 puta najviše je zastupljeno O/D-2 (13.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (.00% $p=.043$), P/D (.00% $p=.043$), O/D/A (.00% $p=.043$), a za procenu od 8 - 10 puta najviše je zastupljeno O/D-1 (3.33%).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 2 sledi da, O/D-1 ima više izraženo svojstvo od 1 - 3 puta", od 4 - 7 puta", O/D-2 ima više izraženo svojstvo od 1 - 3 puta*", od 4 - 7 puta*", P/D ima više izraženo svojstvo bez*", O/D/A ima više izraženo svojstvo bez".

Kako je $p = .006$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa u dan 2 i obzirom da je $\chi = .402$ povezanost je umerena.

Tabela 34. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene povraćanja ispitanika dan 3 u odnosu na grupe

Povraćanje	bez		od 1 - 3 puta		od 4 - 7 puta	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	27.	90.0	3.	10.0	0.	.0"
O/D-2	24.	80.0	3.	10.0	3.	10.0*
P/D	28.	93.3	2.	6.7	0.	.0
O/D/A	29.	96.7*	1.	3.3	0.	.0

Analizom Tabele 34. zapaža se da je kod O/D-1 najviše zastupljena procena bez koju čini 27 ispitanika (90.0%) od ukupno 30, što je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (3 ispitanika 10.0% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (0 ispitanika

.0% $p=.000$). Kod O/D-2 zastupljenost procene bez (24 ispitanika 80.0%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (3 ispitanika 10.0% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (3 ispitanika 10.0% $p=.000$). Kod P/D zastupljenost procene bez (28 ispitanika 93.3%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (2 ispitanika 6.7% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$). Kod O/D/A zastupljenost procene bez (29 ispitanika 96.7%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$), zatim procena od 4 - 7 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$).

Razlika između grupa ispitanika: procena povraćanja bez najviše je zastupljena u grupi O/D/A (96.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (80.00% $p=.049$), a za procenu od 1 - 3 puta najviše je zastupljeno O/D-1 (10.00%), a za procenu od 4 - 7 puta najviše je zastupljeno O/D-2 (10.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (.00% $p=.081$), P/D (.00% $p=.081$), O/D/A (.00% $p=.081$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 3 sledi da O/D-1 ima više izraženo svojstvo od 4 - 7 puta", O/D-2 ima više izraženo svojstvo od 4 - 7 puta*. P/D nije definisano svojstvo, O/D/A ima više izraženo svojstvo bez*.

Kako je $p = .097 \chi^2$ - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa u dan 3. Obzirom da je $\chi = .287$ povezanost je niska.

Tabela 35. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene povraćanja ispitanika dan 4 u odnosu na grupe

Povraćanje	bez		od 1 - 3 puta	
	n	%	n	%
O/D-1	28.	93.3	2.	6.7
O/D-2	26.	86.7	4.	13.3*
P/D	29.	96.7	1.	3.3
O/D/A	30.	100.0*	0.	.0

Analizom Tabele 35. zapaža se da je kod O/D-1 najviše zastupljena procena bez 28 ispitanika (93.3%) od ukupno 30, što je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (2 ispitanika 6.7% $p=.000$). Kod O/D-2 zastupljenost procene bez (26 ispitanika 86.7%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (4 ispitanika 13.3% $p=.000$). Kod P/D zastupljenost procene bez (29 ispitanika 96.7%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$), značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$).

Razlika između grupa ispitanika: za procenu bez najviše je zastupljeno O/D/A (100.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (86.67% $p=.043$), a za procenu od 1 - 3 puta najviše je zastupljeno O/D-2 (13.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (.00% $p=.043$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 4 sledi da O/D-1 nije definisano svojstvo, O/D-2 ima više izraženo svojstvo od 1 - 3 puta*. P/D nije definisano svojstvo, O/D/A ima više izraženo svojstvo bez*.

Kako je $p = .150 \chi^2$ - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa u dan 4 i obzirom da je $\chi = .206$ povezanost je niska.

Tabela 36. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene povraćanja ispitanika dan 5 u odnosu na grupe

Povraćanje	bez		od 1 - 3 puta	
	n	%	n	%
O/D-1	29.	96.7	1.	3.3
O/D-2	27.	90.0	3.	10.0*
P/D	29.	96.7	1.	3.3
O/D/A	30.	100.0*	0.	.0

Analizom Tabele 36. zapaža se da je kod O/D-1 najviše zastupljena procena bez 29 ispitanika (96.7%) od ukupno 30 što je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$). Kod O/D-2 zastupljenost procene bez (27 ispitanika 90.0%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (3 ispitanika 10.0% $p=.000$). Kod P/D zastupljenost procene bez (29 ispitanika 96.7%) je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (1 ispitanika 3.3% $p=.000$) što je značajno veće od učestalosti procene od 1 - 3 puta (0 ispitanika .0% $p=.000$).

Razlika između grupa ispitanika: procena bez najviše je zastupljena u grupi O/D/A (100.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (90.00% $p=.081$), a za procenu od 1 - 3 puta najviše je zastupljeno O/D-2 (10.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (.00% $p=.081$).

Na osnovu dobijenih rezultata moguće je izdvojiti karakteristike svake grupe u odnosu na dan 5 sledi da O/D-1 nije definisano svojstvo, O/D-2 ima više izraženo svojstvo od 1 - 3 puta*. P/D nije definisano svojstvo, O/D/A ima više izraženo svojstvo bez*.

Kako je $p = .265$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa u dan 5 i s obzirom da je $\chi = .179$ povezanost je vrlo niska.

3.3.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika, u odnosu na procenu povraćanja.

Tabela 37. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja

analiza	n	F	p
MANOVA	5	2.469	.002
diskriminativna	5	2.633	.001

Na osnovu vrednosti $p = .002$ (analize MANOVA) i $p = .001$ (diskriminativne analize), odbacuje se hipoteza H_1 i hipoteza H_2 i prihvata se alternativna hipoteza A_1 kao i alternativna hipoteza A_2 , to znači da postoji razlika i jasno definisana granica između grupa ispitanika.

Tabela 38. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja

	χ	R	F	p	k.dsk
dan 1	.343	.359	5.775	.001	.086
dan 2	.402	.413	8.007	.000	.070
dan 3	.287	.286	3.483	.018	.010
dan 4	.206	.210	1.806	.150	.015
dan 5	.179	.182	1.333	.267	.047

Legenda: k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je $p < .1$ prihvata se alternativna hipoteza A_3 , to znači da postoji značajna razlika između nekih grupe ispitanika kod: dan 1 (.001), dan 2 (.000), dan 3 (.018).

Kako je $p > .1$ nema razloga da se ne prihvati hipoteza H_3 , to znači da nije uočena značajna razlika između grupe ispitanika kod: dan 4 (.150), dan 5 (.267).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupe ispitanika u odnosu na procenu o povraćanju, odnosno da je razlika najveća kod: dan 1 (.086), dan 2 (.070), dan 5 (.047), dan 4 (.015), dan 3 (.010).

Potrebno je napomenuti, da je latentno obeležje, obeležje po kojem nije utvrđena razlika između grupa, a diskriminativna analiza ga je uključila u strukturu po kojoj postoji značajna razlika između grupa. Latentno obeležje je: dan 4 (.150), dan 5 (.267).

3.3.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize uzorka od 120 ispitanika, u skladu sa primenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitanika i distance između njih.

Činjenica da je $p = .001$, diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitanika, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na procenu o povraćanju.

Tabela 39. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
dan 1	-	od 1 - 3 puta* od 4 - 7 puta*	bez*	bez"	37.719
dan 2	od 1 - 3 puta", od 4 - 7 puta"	od 1 - 3 puta* od 4 - 7 puta*	bez*	bez"	30.702
dan 5	-	od 1 - 3 puta*	-	bez*	20.614
dan 4	-	od 1 - 3 puta*	-	bez*	6.579
dan 3	od 4 - 7 puta"	od 4 - 7 puta*	-	bez*	4.386
n/m	6/30	20/30	27/30	26/30	
%	20.00	66.67	90.00	86.67	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka grupe najviše definiše dan 1 jer je doprinos obeležja karakteristikama 37.72% zatim slede: dan 2 (30.70%), dan 5 (20.61%) i dan 4

(6.58%). Homogenost O/D-1 je 20.00%, O/D-2 je 66.67%, P/D je 90.00% i O/D/A je 86.67% (Tabela 39).

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike O/D-1 ima 6 od 30 ispitanika, homogenost je 20.0% (manja), to znači da 24 ispitanika ima druge karakteristike, a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike O/D-2 ima 20 od 30 ispitanika, homogenost je 66.7% (veća) jer 10 ispitanika ima druge karakteristike, karakteristike P/D ima 27 od 30 ispitanika, homogenost je 90.0% (veća) jer 3 ispitanika ima druge karakteristike, takođe karakteristike O/D/A ima 26 od 30 ispitanika, homogenost je 86.7% (veća) jer 4 ispitanika ima druge karakteristike.

To znači da ispitanika čije su karakteristike slične karakteristikama O/D-1, a nepoznata je njihova pripadnost grupi, može se očekivati sa pouzdanošću od 20.0% da pripadaju baš O/D-1, odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Na osnovu odgovora ispitanika o povraćanju može se reći da su ispitanici u grupi O/D-2 svih 5 dana iskusili povraćanje i to 1-3 ili 4-7 puta. Ovakvo povraćanje je još bila karakteristika grupe O/D-1, ali samo u dane 2 i 3. U grupama P/D i O/D/A povraćanja nije bilo.

Tabela 40. Distanca (Mahalanobisova) između grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja

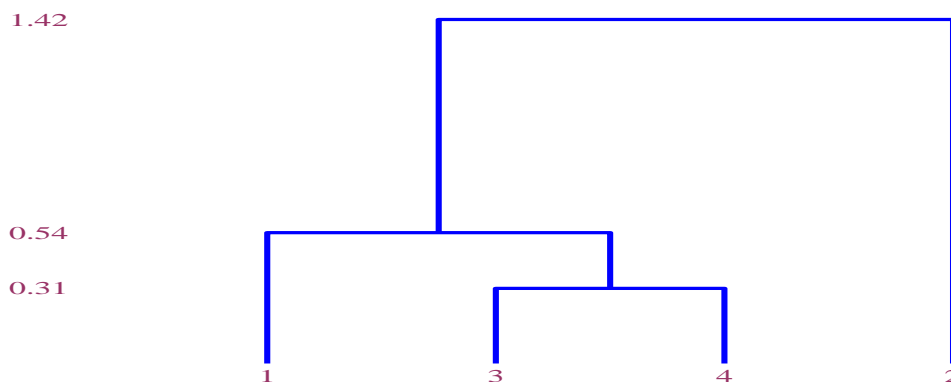
	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A
O/D-1	.00	1.01	.53	.44
O/D-2	1.01	.00	1.44	1.36
P/D	.53	1.44	.00	.31
O/D/A	.44	1.36	.31	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa ispitanika dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između grupe: O/D/A i P/D (.31) (manje), a najudaljenije su grupe ispitanika: P/D i O/D-2 (1.44) (veća).

Tabela 41. Prikaz sličnosti odnosno razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja

nivo	bliskost
ondansetron/deksametazon/aprepitant palonosetron/deksametazon	.31
ondansetron/deksametazon-1 ondansetron/deksametazon/aprepitant	.54
ondansetron/deksametazon-1 ondansetron/deksametazon-2	1.42

Na osnovu prikazanog dendrograma uočava se da su najbliže P/D i O/D/A sa distancom .31, a najveća razlika je između O/D-1 i O/D-2 distanca 1.42.



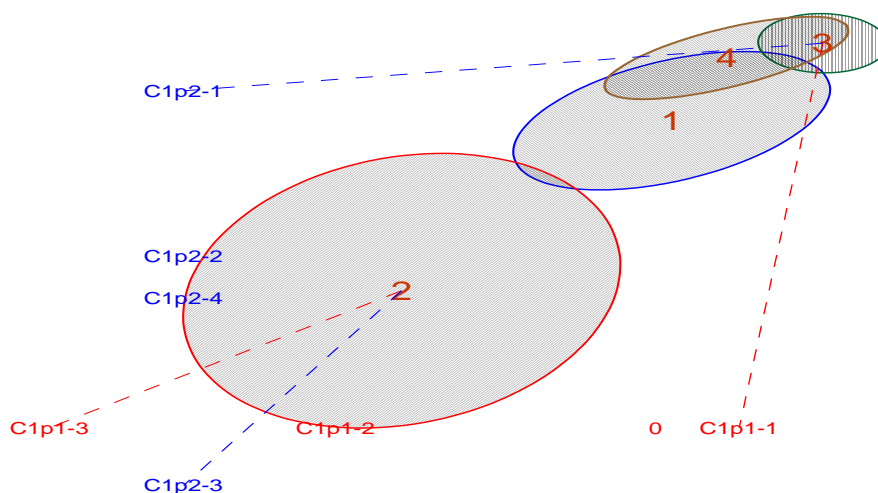
Legenda: O/D-1(1) O/D-2(2) P/D(3) O/D/A(4)

Slika 3. Prikaz sličnosti odnosno razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu povraćanja

3.3.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja o povraćanju

Elipse (grupe ispitanika) prikazuju odnos i karakteristike svake grupe ispitanika (O/D-1(1), O/D-2(2), P/D(3), O/D/A(4), u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja o povraćanju : dan 1 (C1p1), dan 2 (C1p2), dan 5 (c1p5).

Grafikon 4. Elipse grupe ispitanika u odnosu na procenu dan 1 i dan 2

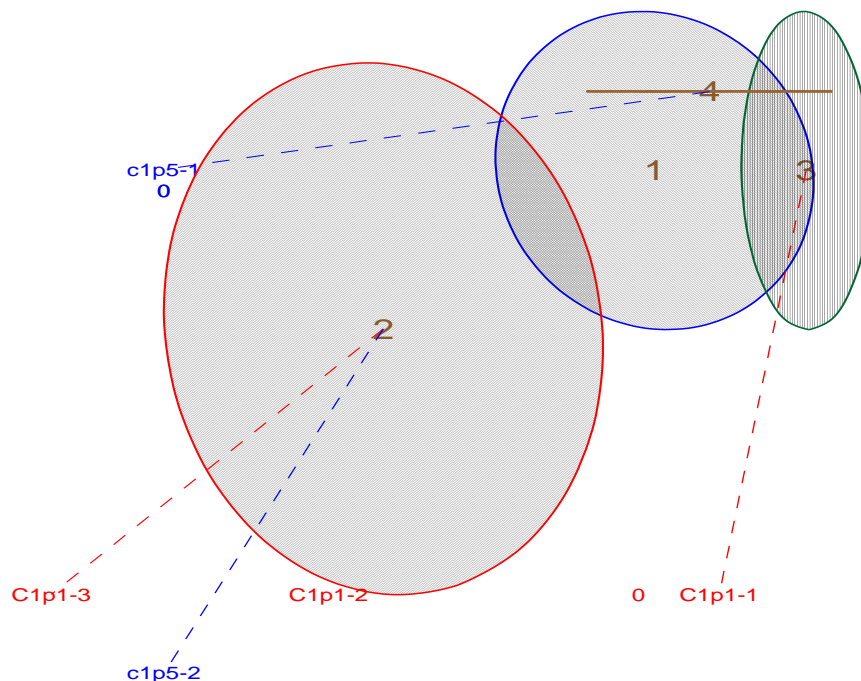


Legenda: O/D-1(1); O/D-2(2); P/D(3); O/D/A(4); bez (C1p1-1); od 1 - 3 puta (C1p1-2); od 4 - 7 puta (C1p1-3); bez (C1p2-1); od 1 - 3 puta (C1p2-2); od 4 - 7 puta (C1p2-3); od 8 - 10 puta (C1p2-4)

Apscisa (horizontalna osa) je dan 1 (C1p1) predstavljena sa 3 stepenom skalom procene, a ordinata (vertikalna osa) je dan 2 (C1p2) predstavljena sa 4 stepenom skalom procene.

Uvidom u Grafikon 4 može se uočiti da je u odnosu na osu dan 1, subuzorak O/D-2(2) najviše je zastupljena procena od 4 - 7 puta, a za subuzorak P/D(3) najviše je zastupljena procena bez. U odnosu na osu dan 2, za subuzorak O/D-2(2) dominira procena od 4 - 7 puta, a za P/D(3) dominira procena bez.

Grafikon 5. Elipse grupe ispitanika u odnosu na procenu dan 1 i dan 5

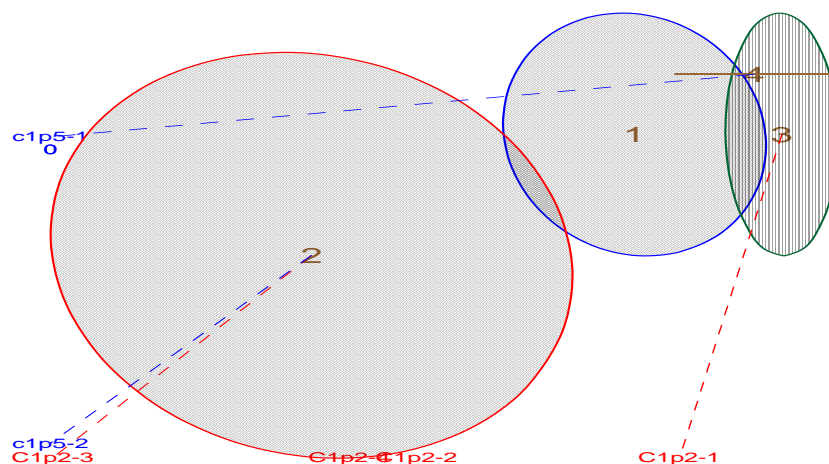


Legenda: O/D-1(1); O/D-2(2); P/D(3); O/D/A(4); bez (C1p1-1); od 1 - 3 puta (C1p1-2); od 4 - 7 puta (C1p1-3); bez (c1p5-1); od 1 - 3 puta (c1p5-2)

Apscisa (horizontalna osa) je dan 1 (C1p1) predstavljena sa trostepenom skalom procene, a ordinata (vertikalna osa) je dan 5 (c1p5) predstavljena sa 2 stepenom skalom procene.

Uvidom u Grafikon 5 može se uočiti da je u odnosu na osu dan 1, subuzorak O/D-2(2) najviše je zastupljena procena od 4 - 7 puta, a za subuzorak P/D(3) najviše je zastupljena procena bez. U odnosu na osu dan 5, za subuzorak O/D-2(2) dominira procena od 1 - 3 puta, a za O/D/A(4) dominira procena bez.

Grafikon 6. Elipse grupe ispitanika u odnosu na procenu dan 2 i dan 5



Legenda: O/D-1(1); O/D-2(2); P/D(3); O/D/A(4) ; bez (C1p2-1); od 1 - 3 puta (C1p2-2); od 4 - 7 puta (C1p2-3); od 8 - 10 puta (C1p2-4); bez (c1p5-1); od 1 - 3 puta (c1p5-2)

Apscisa (horizontalna osa) je dan 2 (C1p2) koja je predstavljena sa 4 stepenom skaloma procena, a ordinata (vertikalna osa) je dan 5 (c1p5) predstavljena sa 2 stepenom skalom procena.

Uvidom u Grafikon 6 može se uočiti da je u odnosu na osu dan 2, subuzorak O/D-2(2) najviše je zastupljena procena od 4 - 7 puta, a za subuzorak P/D(3) najviše je zastupljena procena bez. U odnosu na osu dan 5, za subuzorak O/D-2(2) dominira procena od 1 - 3 puta, a za O/D/A(4) dominira procena bez.

3.4. Analiza procene fizičke aktivnosti ispitanika u odnosu na grupe

Analiza obuhvata procenu fizičke aktivnosti ispitanika u odnosu na grupe čime se u prvom delu prikazuje brojčana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na grupe. U drugom delu analizira se razlika između grupa, odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteta njihove obrade. Ako postoje uslovi definisaće se karakteristike svake grupe, odrediti distanca i homogost između njih. Dobijeni rezultati će biti predstavljeni grafički.

Procena fizičke aktivnosti ispitanika ocenjuje se po osnovu njihovog odgovora vezanih za: vezanost za postelju, pomoć u svakodnevnim aktivnostima, obavljanje dnevnih aktivnosti i veći fizički napor, na uzorku od 120 ispitanika, koji čine 4 subuzorka i to: O/D-1 (30), O/D-2 (30), P/D (30) i O/D/A (30). Svako pitanje ima više odgovora i to vezanost za postelju, obavljanje svakodnevnih aktivnosti uz pomoć, nesmetano obavljanje dnevnih aktivnosti i mogućnost većeg fizičkog napora ima 2 odgovora (modaliteta): bez odgovora i DA.

3.4.1. Pregled zastupljenosti procene fizičke aktivnosti ispitanika u odnosu na grupe

U tabelama je prikazana brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene vezanosti za postelju, pomoć u svakodnevnim aktivnostima, obavljanje dnevnih aktivnosti i veći fizički napor ispitanika u odnosu na grupe i biće skrenuta pažnja na značajne razlike, ako postoje, između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom je moguće samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa procena o tegobama pri fizičkim aktivnostima, dok će se značajnost razlike između grupa kasnije analizirati.

Tabela 42. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene vezanosti za postelju u odnosu na grupe

	bez odgovora		DA	
	n	%	n	%
O/D-1	25.	83.3"	5.	16.7
O/D-2	16.	53.3	14.	46.7*
P/D	25.	83.3	5.	16.6
O/D/A	27.	90.0*	3.	10.0

Razlika između grupa ispitanika: za procena bez odgovora najviše je zastupljeno O/D/A (90.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (53.33% $p=.003$), a za procena DA najviše je zastupljeno O/D-2 (46.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (16.67% $p=.015$), P/D (13.33% $p=.007$), O/D/A (10.00% $p=.003$) (Tabela 42).

Kako je $p = .006$ χ^2 - testa može se reći da postoji povezanost između grupa i vezanost za postelju. Obzirom da je $\chi = .361$ povezanost je niska.

Tabela 43. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procene obavljanja svakodnevnih aktivnosti uz pomoć u odnosu na grupe

	bez odgovora		DA	
	n	%	n	%
O/D-1	21.	70.0	9.	3..0
O/D-2	18.	60.0	12.	40.0
P/D	22.	73.3	7.	23.3
O/D/A	20.	66.7	10.	33.3

Razlika između grupa ispitanika: bez odgovora najviše je zastupljeno ispitanika grupe P/D (73.33%), a za procena DA najviše je zastupljeno O/D-2(40.00%) (Tab 43).

Kako je $p = .673$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i pomoć u svakodnevnim aktivnostima i s obzirom da je $\chi = .180$ povezanost je vrlo niska.

Tabela 44. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena nesmetano obavljanje dnevnih aktivnosti u odnosu na grupe

	bez odgovora		DA	
	n	%	n	%
O/D-1	18.	60.0	12.	40.0"
O/D-2	27.	90.0*	3.	10.0
P/D	19.	63.3	11.	36.7
O/D/A	17.	56.7	13.	43.3*

Razlika između grupa ispitanika: bez odgovora najviše je zastupljeno ispitanika u grupi O/D-2 (90.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (63.33% $p=.018$), O/D-1 (60.00% $p=.009$), O/D/A (56.67% $p=.005$), a za odgovor DA najviše se odlučilo ispitanika iz grupe O/D/A (43.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (10.00% $p=.005$) (Tabela 44).

Kako je $p = .023$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i obavljanje dnevnih aktivnosti i obzirom da je $\chi = .271$ povezanost je niska.

Tabela 45. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena veći fizički napor u odnosu na grupe

	bez odgovora		DA	
	n	%	n	%
O/D-1	25.	83.3	5.	16.7"
O/D-2	29.	96.7*	1.	3.3
P/D	24.	80.0	6.	20.0*
O/D/A	29.	96.7"	1.	3.3

Razlika između grupa ispitanika: za procenu bez odgovora najviše je zastupljeno O/D-2 (96.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (83.33% $p=.090$), P/D (80.00% $p=.049$), za procenu DA najviše je zastupljeno P/D (20.00%), što je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (3.33% $p=.049$), O/D/A (3.33% $p=.049$) (Tab 45).

Kako je $p = .067$ χ^2 - testa može se reći da postoji povezanost između grupa i veći fizički napor i obzirom da je $\chi = .237$ povezanost je niska.

3.4.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu fizičke aktivnosti

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu fizičke aktivnosti.

Tabela 46. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu o tegobama pri fizičkim aktivnostima

analiza	n	F	p
MANOVA	4	2.505	.004
diskriminativna	4	2.540	.003

Na osnovu vrednosti $p = .004$ (analize MANOVA) i $p = .003$ (diskriminativne analize), odbacuje se hipoteza H_1 i hipoteza H_2 i prihvata se alternativna hipoteza A_1 kao i alternativna hipoteza A_2 , to znači da postoji razlika i jasno definisana granica između grupa ispitanika (Tabela 46).

Tabela 47. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu o tegobama pri fizičkim aktivnostima

	χ	R	F	p	k.dsk
vezanost za postelju	.361	.357	5.700	.001	.080
pomoć u svakodnevnim aktivnostima	.180	.178	1.281	.284	.017
obavljanje dnevnih aktivnosti	.271	.282	3.366	.021	.027
veći fizički napor	.237	.244	2.475	.065	.047

Legenda: k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je $p < .1$ prihvata se alternativna hipoteza A_3 . To znači da postoji značajna razlika između nekih grupa ispitanika kod: vezanost za postelju (.001), obavljanje dnevnih aktivnosti (.021) i veći fizički napor (.065).

Kako je $p > .1$ nema razloga da se ne prihvati hipoteza H_3 , to znači da nije uočena značajna razlika između grupa ispitanika za pomoć u svakodnevnim aktivnostima (.284).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitanika u odnosu na procenu o tegobama pri fizičkim aktivnostima, odnosno da je razlika najveća kod: vezanost za postelju (.080), veći fizički napor (.047), obavljanje dnevnih aktivnosti (.027), pomoć u svakodnevnim aktivnostima (.017).

Potrebno je napomenuti, da je latentno obeležje, obeležje po kojem nije utvrđena razlika između grupa, a diskriminativna analiza ga je uključila u strukturu po kojoj postoji značajna razlika između grupa. Latentno obeležje je pomoć u svakodnevnim aktivnostima (.284) (Tabela 47).

3.4.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu o tegobama pri fizičkim aktivnostima

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize uzorka od 120 ispitanika, u skladu sa primenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitanika i distance između njih.

Činjenica da je $p = .003$, diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitanika, odnosno moguće je odrediti karakteristike svake grupe u odnosu na procenu ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima.

Tabela 48. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu o tegobama pri fizičkim aktivnostima

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
vezanost za postelju	bez odgovora"	DA*	-	bez odgovora*	46.784
veći fizički napor	DA"	bez odgovora*	DA*	bez odgovora"	27.485
obavljanje dnevnih aktivnosti	DA"	bez odgovora*	-	DA*	15.789
pomoć u svakodnevnim aktivnostima	-	-	-	-	9.942
n/m	17/30	26/30	21/30	26/30	
%	56.67	86.67	70.00	86.67	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Svojtvo svakog subuzorka grupa najviše definiše vezanost za postelju jer je doprinos obeležja karakteristikama 46.78% zatim slede: veći fizički napor (27.49%), obavljanje dnevnih aktivnosti (15.79%) i pomoć u svakodnevnim aktivnostima (9.94%). Homogenost O/D-1 je 56.67%, O/D-2 je 86.67%, P/D je 70.00% i O/D/A je 86.67%.

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike O/D-1 ima 17 od 30 ispitanika, homogenost je 56.7% (manja), to znači da 13 ispitanika ima druge karakteristike, a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike O/D-2 ima 26 od 30 ispitanika, homogenost je 86.7% (veća) jer 4 ispitanika ima druge karakteristike, karakteristike P/D ima 21 od 30 ispitanika, homogenost je 70.0% (veća) jer 9 ispitanika ima druge karakteristike, takođe karakteristike O/D/A ima 26 od 30 ispitanika, homogenost je 86.7% (veća) jer 4 ispitanika ima druge karakteristike (Tabela 48).

To znači, da ispitanika čije su karakteristike slične karakteristikama O/D-1, a nepoznata je njihova pripadnost grupi, može se očekivati sa pouzdanošću od 56.7% da pripadaju baš O/D-1, odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Na osnovu procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima može se reći da su ispitanici grupe O/D-2 bili u najvećoj meri vezani za postelju do 5 dana nakon hemioterapije, grupa P/D se izjasnila da su mogli izdržati veći fizički napor kao što je rad na poslu, duge šetnje. Grupa O/D/A su ispitanici kojima u najvećoj meri nije trebala pomoć pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Grupa O/D-1 su ispitanici koji su mogli da obavljaju svakodnevne aktivnosti i izdrže veći fizički napor.

Tabela 49. Distanca (Mahalanobisova) između grupa ispitanika u odnosu na procenu o tegobama pri fizičkim aktivnostima

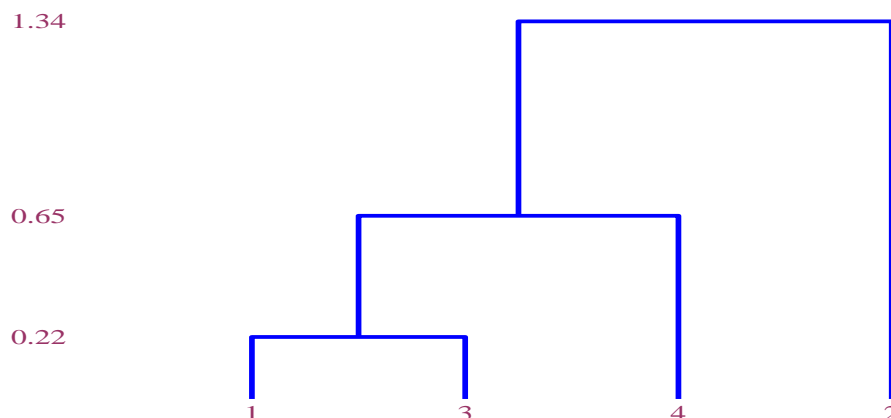
	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A
O/D-1	.00	1.05	.22	.53
O/D-2	1.05	.00	1.16	1.05
P/D	.22	1.16	.00	.62
O/D/A	.53	1.05	.62	.00

Računanjem Mahalanobisove distance (Tabela 49) između grupa ispitanika dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između grupa: P/D i O/D-1 (.22) (manje), a najudaljenije su grupe ispitanika: P/D i O/D-2 (1.16) (veća).

Tabela 50. Grupisanje grupa ispitanika u odnosu na procenu ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima

nivo	bliskost
O/D-1,P/D	.22
O/D-1,O/D/A	.65
O/D-1,O/D-2	1.34

Na osnovu prikazanog dendrograma uočava se da su najbliže O/D-1 i P/D sa distancom .22, a najveća razlika je između O/D-1 i O/D-2, distanca 1.34.



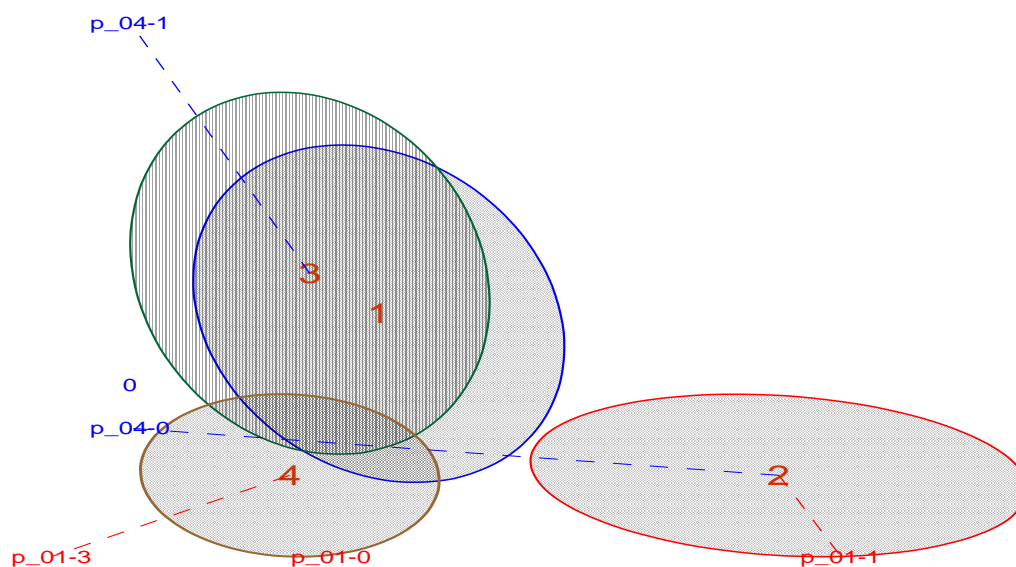
Legenda: O/D-1 (1) O/D-2 (2) P/D (3) O/D/A (4)

Slika 4. Grupisanje grupa ispitanika u odnosu na procenu ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima

3.4.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja

Elipse (grupa ispitanika) prikazuju odnos i karakteristike svake grupe ispitanika (O/D-1 (1), O/D-2 (2), P/D (3), O/D/A (4) u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja o tegobama pri fizičkim aktivnostima : vezanost za postelju (p01), veći fizički napor (p04), obavljanje dnevnih aktivnosti (p03).

Grafikon 7. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procene vezanosti za postelju i veći fizički napor

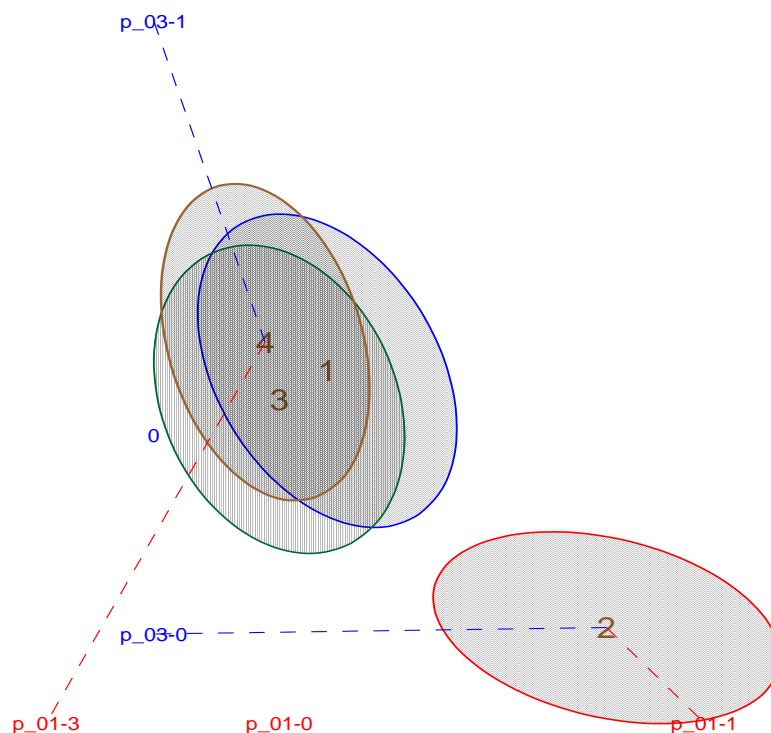


Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4); bez odgovora (p01-0); DA (p01-1); bez odgovora (p01-3); bez odgovora (p04-0); DA (p04-1)

Apscisa (horizontalna osa) je vezanost za postelju (p01) koja je predstavljena sa 2 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je veći fizički napor (p04) je predstavljena sa 2 stepenom skalom procena.

Uvidom u Grafikon 7 može se uočiti da je u odnosu na osu vezanost za postelju, subuzorak O/D/A (4) najviše je zastupljena procena bez odgovora, a za subuzorak O/D-2 (2) najviše je zastupljena procena DA. U odnosu na osu veći fizički napor za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena bez odgovora, a za P/D (3) dominira procena DA.

Grafikon 8. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procene vezanosti za postelju i obavljanje dnevnih aktivnosti



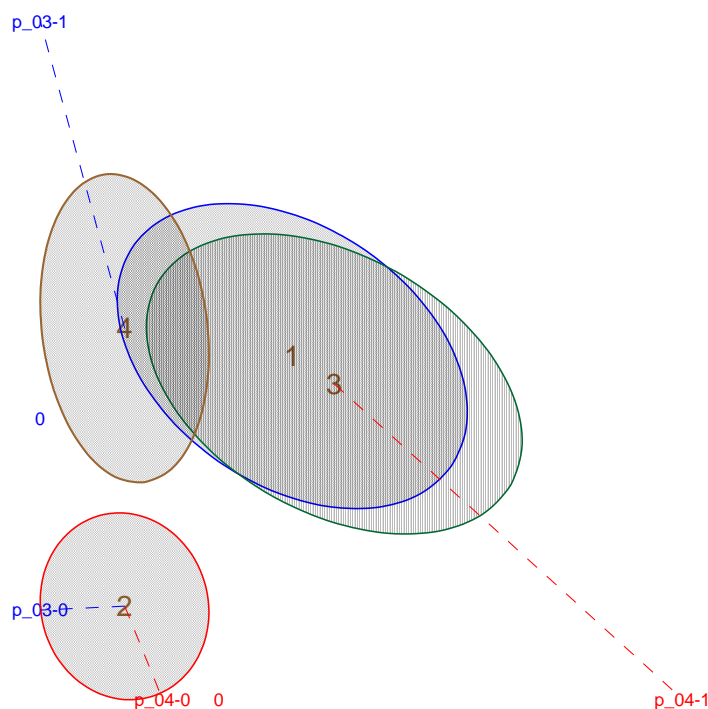
Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4) ; bez odgovora (p01-0); DA (p01-1); bez odgovora (p01-3); bez odgovora (p03-0); DA (p03-1)

Apscisa (horizontalna osa) je vezanost za postelju (p01) koja je predstavljena sa 2 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je obavljanje dnevnih aktivnosti (p03) je predstavljena sa 2 stepenom skalom procena.

Uvidom u Grafikon 8 može se uočiti da je u odnosu na osu vezanost za postelju, subuzorak O/D/A (4) najviše je zastupljen procene bez odgovora, a za subuzorak O/D-2 (2) najviše je zastupljen procena DA. U odnosu na osu obavljanje dnevnih aktivnosti, za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena bez odgovora, a za O/D/A (4) dominira procena DA.

Uočljivo je da se kod procene vezanosti za postelju i obavljanje dnevnih aktivnosti elipse grupa preklapaju P/D (3) i O/D/A (4) odnosno imaju slične karakteristike.

Grafikon 9. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procenu veći fizički napor i obavljanje dnevnih aktivnosti



Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4); bez odgovora (p04-0); DA (p04-1); bez odgovora (p03-0); DA (p03-1)

Apscisa (horizontalna osa) je veći fizički napor (p04) predstavljena je sa 2 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je obavljanje dnevnih aktivnosti (p03) predstavljena sa 2 stepenom skalom procena.

Uvidom u Grafikon 9 može se uočiti da je u odnosu na osu veći fizički napor, subuzorak O/D-2 (2) najviše zastupljena procena bez odgovora, a za subuzorak P/D (3) najviše je zastupljena procena DA. U odnosu na osu obavljanje dnevnih aktivnosti, za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena bez odgovora, a za O/D/A (4) dominira procena DA.

3.5. Analiza procena ispitanika o psihičkom stanju u odnosu na grupe

U skladu sa ranije utvrđenim nacrtom istraživanja analiziraće se tematska celina procena ispitanika o psihičkom stanju u odnosu na grupe, na taj način da će u prvom delu biti prikazana brojčana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na grupe. U drugom delu analiziraće se razlika između grupa, odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteta njihove obrade. Zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike svake grupe, odrediti distanca i homogenost između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na proceni psihičkog stanja i to: zadovoljstvo stanjem zdravlja, nervoza- razdražljivost, kvalitet spavanja, briga o zdravlju i delovanje

antiemetika, na uzorku od 120 ispitanika, koji čine 4 subuzorka i to: O/D-1 (30), O/D-2 (30), P/D (30) i O/D/A (30). Svaka procena ima više modaliteta tako da: procena Zadovoljstvo stanjem zdravlja ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena Nervoja-razdražljivost ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena Kvalitet spavanja ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena Briga o zdravlju ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena delovanje antiemetika ima 3 modaliteta: da, delimično i ne.

3.5.1. Pregled zastupljenosti procena ispitanika o psihičkom stanju u odnosu na grupe

U tabelama je prikazana brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena Zadovoljstvo stanjem zdravlja, Nervoja-razdražljivost, Kvalitet spavanja, Briga o zdravlju i delovanje antiemetika, ispitanika u odnosu na grupe i biće skrenuta pažnja na značajne razlike, ako postoje, između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom je moguće samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa procena o psihičkom stanju, dok će se značajnost razlike između grupa kasnije analizirati.

Tabela 51. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena Zadovoljstvo stanjem zdravlja u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	6.	20.0"	20.	66.7"	4.	13.3
O/D-2	0.	.0	12.	40.0	18.	60.0*
P/D	7.	23.3*	18.	60.0	5.	16.7
O/D/A	1.	3.3	22.	73.3*	7.	23.3

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno P/D (23.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (3.33% $p=.026$), O/D-2 (.00% $p=.007$), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D/A (73.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (40.00% $p=.012$), a za procenu ne najviše je zastupljeno O/D-2 (60.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (23.33% $p=.005$), P/D (16.67% $p=.001$), O/D-1 (13.33% $p=.000$) (Tabela 51).

Kako je $p = .000$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i Zadovoljstvo stanjem zdravlja i obzirom da je $\chi = .437$ povezanost je umerena.

Tabela 52. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena Nervoja-razdražljivost u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	9.	30.0	16.	53.3	5.	16.7*
O/D-2	19.	63.3*	10.	33.3	1.	3.3
P/D	10.	33.3	17.	56.7*	3.	10.0
O/D/A	14.	46.7	14.	46.7	2.	6.7

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno O/D-2 (63.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (33.33% $p=.023$), O/D-1 (30.00% $p=.012$), a za procenu delimično najviše je zastupljeno P/D (56.67%), a to je

značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (33.33% $p=.074$), a za procenu ne najviše je zastupljeno O/D-1 (16.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (3.33% $p=.090$) (Tabela 52).

Kako je $p = .126$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i Nervoja- razdražljivost i s obzirom da je $\chi = .277$ povezanost je niska.

Tabela 53. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena Kvalitet spavanja u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	13.	43.3*	13.	43.3	4.	13.3
O/D-2	1.	3.3	17.	56.7	12.	40.0*
P/D	9.	30.0"	16.	53.3	5.	16.7
O/D/A	2.	6.7	22.	73.3*	6.	20.0

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno O/D-1 (43.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (6.67% $p=.002$), O/D-2 (3.33% $p=.001$), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D/A (73.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (43.33% $p=.022$), a za procenu ne najviše je zastupljeno O/D-2 (40.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (20.00% $p=.096$), P/D (16.67% $p=.049$), O/D-1 (13.33% $p=.023$) (Tabela 53).

Kako je $p = .001$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i Kvalitet spavanja i obzirom da je $\chi = .408$ povezanost je umerena.

Tabela 54. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena Briga o zdravlju u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	16.	53.3	9.	30.0*	5.	16.7*
O/D-2	27.	90.0*	3.	10.0	0.	.0
P/D	19.	63.3	8.	26.7	3.	10.0"
O/D/A	24.	80.0"	6.	20.0	0.	.0

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno O/D-2 (90.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (63.33% $p=.018$), O/D-1 (53.33% $p=.003$), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D-1 (30.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (10.00% $p=.058$), a za procenu ne najviše je zastupljeno O/D-1 (16.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (.00% $p=.023$), O/D/A (.00% $p=.023$) (Tabela 54).

Kako je $p = .016$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i Briga o zdravlju i obzirom da je $\chi = .339$ povezanost je niska.

Tabela 55. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena delovanje antiemetika u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	10.	33.3	10.	33.3	10.	33.3"
O/D-2	0.	.0	12.	40.0	18.	60.0*
P/D	18.	60.0*	12.	40.0	0.	.0
O/D/A	14.	46.7"	14.	46.7	2.	6.7

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno P/D (60.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (33.33% $p=.043$), O/D-2 (.00% $p=.000$), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D/A (46.67%), a za procenu ne najviše je zastupljeno O/D-2 (60.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (33.33% $p=.043$), O/D/A (6.67% $p=.000$), P/D (.00% $p=.000$) (Tabela 55).

Kako je $p = .000$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i delovanje antiemetika i obzirom da je $\chi = .521$ povezanost je umerena.

3.5.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu psihičkog stanja

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika, u odnosu na procenu psihičkog stanja.

Tabela 56. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu psihičkog stanja

analiza	n	F	p
MANOVA	5	6.282	.000
diskriminativna	5	6.626	.000

Na osnovu vrednosti $p = .000$ (analize MANOVA) i $p = .000$ (diskriminativne analize), odbacuje se hipoteza H_1 i hipoteza H_2 i prihvata se alternativna hipoteza A_1 kao i alternativna hipoteza A_2 . To znači da postoji razlika i jasno definisana granica između grupa ispitanika (Tabela 56).

Tabela 57. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu psihičkog stanja

	χ	R	F	p	k.dsk
Zadovoljstvo stanjem zdravlja	.437	.449	9.842	.000	.052
Nervoza- razdražljivost	.277	.279	3.287	.023	.011
Kvalitet spavanja	.408	.418	8.234	.000	.092
Briga o zdravlju	.339	.353	5.567	.001	.040
delovanje antiemetika	.521	.604	22.409	.000	.475

Legenda: k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je $p < .1$ prihvata se alternativna hipoteza A_3 , što znači da postoji značajna razlika između nekih grupa ispitanika kod: Zadovoljstvo stanjem zdravlja (.000),

Nervoza- razdražljivost (.023), Kvalitet spavanja (.000), Briga o zdravlju (.001) i delovanje antiemetika (.000) (Tabela 57).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitanika u odnosu na procenu ispitanika o psihičkom stanju, odnosno da je razlika najveća kod: delovanje antiemetika (.475), Kvalitet spavanja (.092), Zadovoljstvo stanjem zdravlja (.052), Briga o zdravlju (.040), Nervoza- razdražljivost (.011).

3.5.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu psihičkog stanja

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize uzorka od 120 ispitanika, u skladu sa primenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitanika i distance između njih.

Činjenica da je $p = .000$, diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitanika, odnosno moguće je odrediti karakteriske svake grupe u odnosu na procenu ispitanika o psihičkom stanju.

Tabela 58. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu o psihičkom stanju

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
delovanje antiemetika	ne"	ne*	da*	da"	70.896
Kvalitet spavanja	da*	ne*	da"	delimično*	13.731
Zadovoljstvo stanjem zdravlja	da", delimično"	ne*	da*	delimično*	7.761
Briga o zdravlju	delimično* ne*	da*	ne"	da"	5.970
Nervoza- razdražljivost	ne*	da*	delimično*	-	1.642
n/m	19/30	22/30	21/30	22/30	
%	63.33	73.33	70.00	73.33	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Svojtvo svakog subuzorka grupa najviše definiše delovanje antiemetika jer je doprinos obeležja karakteristikama 70.90% zatim slede: Kvalitet spavanja (13.73%), Zadovoljstvo stanjem zdravlja (7.76%) i Briga o zdravlju (5.97%). Homogenost O/D-1 je 63.33%, O/D-2 je 73.33%, P/D je 70.00% i O/D/A je 73.33%.

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike O/D-1 ima 19 od 30 ispitanika, homogenost je 63.3% (veća), to znači da 11 ispitanika ima druge karakteristike, a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike O/D-2 ima 22 od 30 ispitanika, homogenost je 73.3% (veća) jer 8 ispitanika ima druge karakteristike, karakteristike P/D ima 21 od 30 ispitanika, homogenost je 70.0% (veća) jer 9 ispitanika ima druge karakteristike, takođe karakteristike O/D/A ima 22 od 30 ispitanika, homogenost je 73.3% (veća) jer 8 ispitanika ima druge karakteristike (Tabela 58).

To znači, da ispitanika čije su karakteristike slične karakteristikama O/D-1, a nepoznata je njihova pripadnost grupi, može se očekivati sa pouzdanošću od 63.3% da pripadaju baš O/D-1, odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Na osnovu procena ispitanika o psihičkom stanju može se reći da ispitanici grupe O/D-2 nisu zadovoljni delovanjem antiemetika, kvalitetom sna i spavanja niti stanjem zdravlja, da su zabrinuti za svoje zdravlje u budućnosti i da su nervozni i razdražljivi što znači da je njihovo psihičko stanje narušeno verovatno iz više razloga kao što su dijagnoza, prognoza same bolesti, primanje hemioterapije koja ispoljava teško podnošljiva neželjena delovanja. Grupa O/D-1 su ispitanici koji nisu zadovoljni dejstvom primenjene antiemetske terapije, ali za razliku od prethodne grupe nisu nervozni i razdražljivi, imaju dobar kvalitet sna i spavanja tj odmorni su nakon prospavane noći, delimično su zadovoljni ili su zadovoljni stanjem zdravlja i delimično brinu o stanju zdravlja u budućnosti. Ispitanici grupe P/D zadovoljni su delovanjem antiemetika, imaju dobar kvalitet sna i spavanja jer su odmorni nakon spavanja, zadovoljni su stanjem zdravlja, delimično su nervozni i razdražljivi i ne brinu o stanju zdravlja u budućnosti. Grupa O/D/A su ispitanici zadovoljni delovanjem antiemetika, brinu o stanju zdravlja u budućnosti, delimično su zadovoljni stanjem zdravlja i delimično su zadovoljni kvalitetom sna i spavanja.

Tabela 59. Distanca (Mahalanobisova) između grupa ispitanika u odnosu na procenu psihičkog stanja

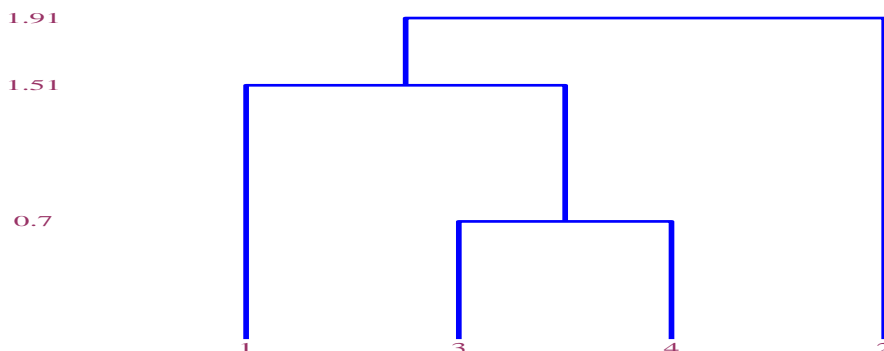
	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A
O/D-1	.00	1.59	1.24	1.52
O/D-2	1.59	.00	2.05	1.69
P/D	1.24	2.05	.00	.70
O/D/A	1.52	1.69	.70	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa ispitanika (Tab 59) dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između grupa: O/D/A i P/D (.70) (umerena), a najudaljenije su grupe ispitanika: P/D i O/D-2 (2.05) (veća).

Tabela 60. Grupisanje grupa ispitanika u odnosu na procena o psihičkom stanju

nivo	bliskost
P/D,O/D/A	.70
O/D-1,P/D	1.51
O/D-1,O/D-2	1.91

Najbliže su P/D i O/D/A distanca .70, najudaljenije O/D-1 i O/D-2, distanca 1.91.



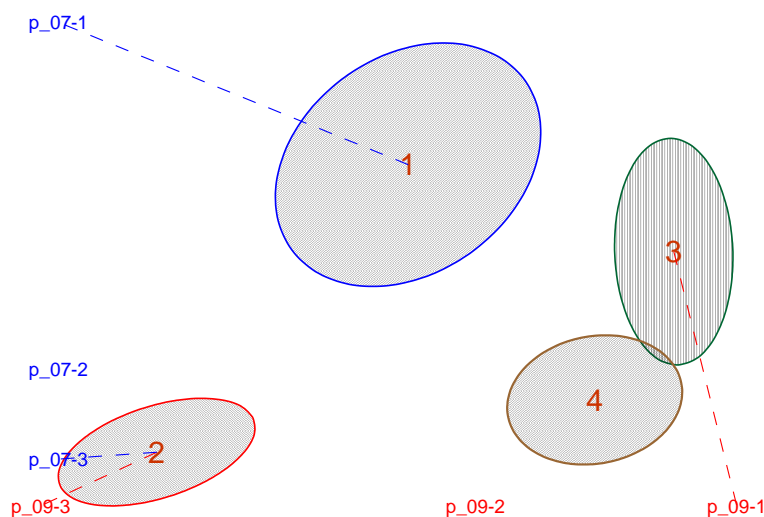
Legenda: O/D-1 (1) O/D-2 (2) P/D (3) O/D/A (4)

Slika 5. Grupisanje grupa ispitanika u odnosu na procenu o psihičkom stanju

3.5.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja

Elipse (grupa ispitanika) prikazuju odnos i karakteristike svake grupe ispitanika (O/D-1 (1) O/D-2 (2) P/D (3) O/D/A (4), u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja o psihičkom stanju : delovanje antiemetika (p09), Kvalitet spavanja (p07), Zadovoljstvo stanjem zdravlja (p05).

Grafikon 10. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procenu delovanje antiemetika i Kvalitet spavanja

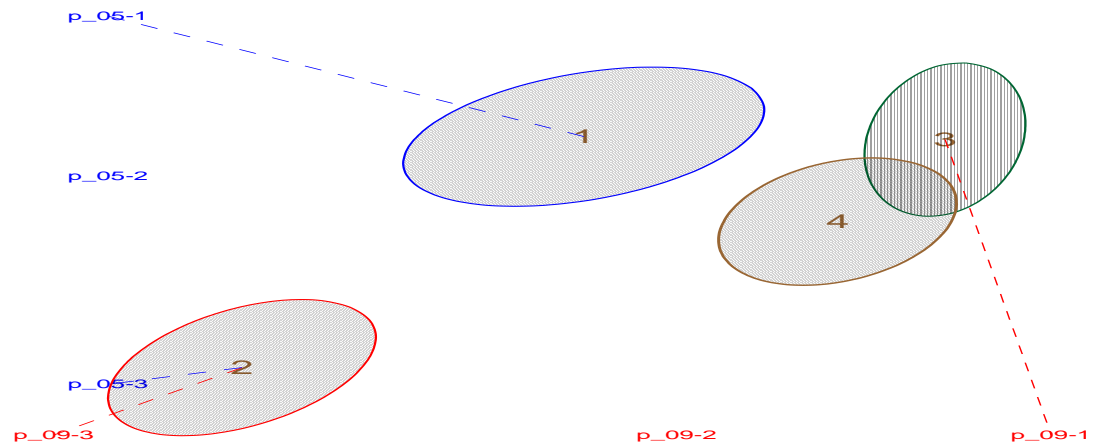


Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4); da (p09-1); delimično (p09-2); ne (p09-3); da (p07-1); delimično (p07-2); ne (p07-3)

Apscisa (horizontalna osa) je delovanje antiemetika (p09) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je Kvalitet spavanja (p07) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena.

Uvidom u gGafikon 10 može se uočiti da je u odnosu na osu delovanje antiemetika, subuzorak O/D-2 (2) najviše zastupljena procena ne, a za subuzorak P/D (3) najviše je zastupljena procena da. U odnosu na osu Kvalitet spavanja, za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena ne, a za O/D-1 (1) dominira procena da.

Grafikon 11. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procenu delovanje antiemetika i Zadovoljstvo stanjem zdravlja

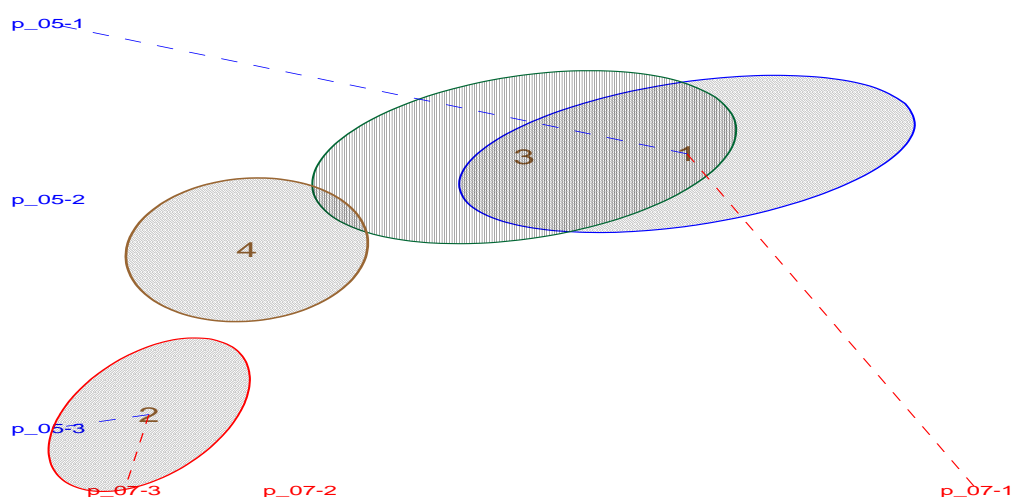


Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4); da (p09-1); delimično (p09-2); ne (p09-3); da (p05-1); delimično (p05-2); ne (p05-3)

Apscisa (horizontalna osa) je delovanje antiemetika (p09) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je Zadovoljstvo stanjem zdravlja (p05) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena.

Uvidom u Grafikon 11 može se uočiti da je u odnosu na osu delovanje antiemetika, subuzorak O/D-2 (2) najviše je zastupljena procena ne, a za subuzorak P/D (3) najviše je zastupljena procena da. U odnosu na osu Zadovoljstvo stanjem zdravlja, za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena ne, a za O/D-1 (1) dominira procena da.

Grafikon 12. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procenu Kvalitet spavanja i Zadovoljstvo stanjem zdravlja



Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4); da (p07-1); delimično (p07-2); ne (p07-3); da (p05-1); delimično (p05-2); ne (p05-3)

Apscisa (horizontalna osa) je Kvalitet spavanja (p07) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je Zadovoljstvo stanjem zdravlja (p05) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena.

Uvidom u Grafikon 12 može se uočiti da je u odnosu na osu Kvalitet spavanja, subuzorak O/D-2 (2) najviše je zastupljena procena ne, a za subuzorak O/D-1 (1) najviše je zastupljena procena da. U odnosu na osu Zadovoljstvo stanjem zdravlja, za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena ne, a za O/D-1 (1) dominira procena da.

3.6. Analiza procene ispitanika o društvenom životu u odnosu na grupe

U skladu sa ranije utvrđenim nacrtom istraživanja analiziraće se tematska celina procena ispitanika o društvenom životu u odnosu na grupe, na taj način da će u prvom delu biti prikazana brojčana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na grupe. U drugom delu analiziraće se razlika između grupa, odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike svake grupe, odrediti distanca i homogenost između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na procenu ispitanika o društvenom životu i to: zadovoljstvo ulogom u porodici, uticaj lečenja na porodicu, uticaj lečenja na okolinu, prisutnost u društvu, put van mesta boravka i potreba za aktivnošću, na uzorku od 120 ispitanika, koji čine 4 subuzorka i to: O/D-1 (30), O/D-2 (30), P/D (30) i O/D/A (30). Svaka procena ima više modaliteta tako da: procena zadovoljstvo ulogom u porodici ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena uticaj lečenja na porodicu ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena uticaj lečenja na okolinu ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena prisutnost u društvu ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena put van mesta boravka ima 3 modaliteta: da, delimično i ne, procena potreba za aktivnošću ima 3 modaliteta: da, delimično i ne.

3.6.1. Pregled zastupljenosti procena ispitanika o društvenom životu u odnosu na grupe

U tabelama je prikazana brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena zadovoljstvo ulogom u porodici, uticaj lečenja na porodicu, uticaj lečenja na okolinu, prisutnost u društvu, put van mesta boravka i potreba za aktivnošću, ispitanika u odnosu na grupe i biće skrenuta pažnja na značajne razlike, ako postoje, između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom je moguće samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa procena o društvenom životu, dok će se značajnost razlike između grupa kasnije analizirati.

Tabela 61. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena zadovoljstvo ulogom u porodici u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	22.	73.3	8.	26.7	0.	.0
O/D-2	21.	70.0	9.	30.0*	0.	.0
P/D	24.	80.0	5.	16.7	1.	3.3
O/D/A	27.	90.0*	3.	10.0	0.	.0

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno O/D/A (90.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (70.00% $p=.058$), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D-2 (30.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (10.00% $p=.058$), a za procenu ne najviše je zastupljeno P/D (3.33%) (Tabela 61).

Kako je $p = .274$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i zadovoljstvo ulogom u porodici i s obzirom da je $\chi = .243$ povezanost je niska.

Tabela 62. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena uticaj lečenja na porodicu u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	11.	36.7	15.	50.0	4.	13.3
O/D-2	12.	40.0	17.	56.7	1.	3.3
P/D	9.	30.0	15.	50.0	6.	20.0*
O/D/A	15.	50.0	13.	43.3	2.	6.7

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno O/D/A (50.00%), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D-2 (56.67%), a za procenu ne najviše je zastupljeno P/D (20.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (3.33% $p=.049$) (Tabela 62).

Kako je $p = .353$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i uticaj lečenja na porodicu i s obzirom da je $\chi = .229$ povezanost je niska.

Tabela 63. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena uticaj lečenja na okolinu u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	4.	13.3	18.	60.0	8.	26.7
O/D-2	11.	36.7*	16.	53.3	3.	10.0
P/D	5.	16.7	17.	56.7	8.	26.7
O/D/A	11.	36.7"	16.	53.3	3.	10.0

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno O/D-2 (36.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (16.67% $p=.085$), O/D-1 (13.33% $p=.041$), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D-1 (60.00%), a za procenu ne najviše je zastupljeno O/D-1 (26.67%) (Tabela 63).

Kako je $p = .115$ χ^2 - testa može se reći da ne postoji povezanost između grupa i uticaj lečenja na okolinu i s obzirom da je $\chi = .280$ povezanost je niska.

Tabela 64. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena prisutnost u društvu u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	5.	16.7	6.	20.0	19.	63.3*
O/D-2	5.	16.7	17.	56.7*	8.	26.7
P/D	5.	16.7	11.	36.7	14.	46.7
O/D/A	9.	30.0	11.	36.7	10.	33.3

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno O/D/A (30.00%), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D-2 (56.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (20.00% $p=.005$), a za procenu ne najviše je zastupljeno O/D-1 (63.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D/A (33.33% $p=.023$), O/D-2 (26.67% $p=.006$) (Tabela 64).

Kako je $p = .044$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i prisutnost u društvu s obzirom da je $\chi = .312$ povezanost je niska.

Tabela 65. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena put van mesta boravka u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	7.	23.3	4.	13.3	19.	63.3*
O/D-2	7.	23.3	12.	40.0*	11.	36.7
P/D	7.	23.3	6.	20.0	17.	56.7
O/D/A	7.	23.3	10.	33.3"	13.	43.3

Razlika između grupa ispitanika: za procenu da najviše je zastupljeno O/D-1 (23.33%), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D-2 (40.00%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (20.00% $p=.096$), O/D-1 (13.33% $p=.023$), a za procenu ne najviše je zastupljeno O/D-1 (63.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (36.67% $p=.043$) (Tabela 65).

Kako je $p = .264$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i put van mesta boravka i s obzirom da je $\chi = .245$ povezanost je niska.

Tabela 66. Brojčana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena potreba za aktivnošću u odnosu na grupe

	da		delimično		ne	
	n	%	n	%	n	%
O/D-1	8.	26.7	5.	16.7	17.	56.7
O/D-2	5.	16.7	11.	36.7*	14.	46.7
P/D	6.	20.0	5.	16.7	19.	63.3
O/D/A	5.	16.7	10.	33.3	15.	50.0

Razlika između grupa ispitanika: za procenu ispitanika da najviše je zastupljeno O/D-1 (26.67%), a za procenu delimično najviše je zastupljeno O/D-2 (36.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (16.67% $p=.085$), P/D (16.67% $p=.085$), a za procenu ne najviše je zastupljeno P/D (63.33%) (Tabela 66).

Kako je $p = .437$ χ^2 - testa, može se reći da ne postoji povezanost između grupa i potreba za aktivnošću i s obzirom da je $\chi = .216$ povezanost je niska.

3.6.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu o društvenom životu

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika, u odnosu na procenu o društvenom životu.

Tabela 67. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu o društvenom životu

analiza	n	F	p
MANOVA	6	1.499	.088
diskriminativna	6	1.497	.089

Na osnovu vrednosti $p = .088$ (analize MANOVA) i $p = .089$ (diskriminativne analize), odbacuje se hipoteza H_1 i hipoteza H_2 i prihvata se alternativna hipoteza A_1 kao i alternativna hipoteza A_2 , to znači da postoji razlika i jasno definisana granica između grupa ispitanika (Tabela 67).

Tabela 68. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu o društvenom životu

	χ	R	F	p	k.dsk
zadovoljstvo ulogom u porodici	.243	.204	1.696	.172	.046
uticaj lečenja na porodicu	.229	.216	1.910	.132	.010
uticaj lečenja na okolinu	.280	.291	3.613	.015	.043
prisutnost u društvu	.312	.296	3.756	.013	.052
put van mesta boravka	.245	.253	2.662	.051	.002
potreba za aktivnošću	.216	.212	1.841	.144	.011

Legenda: k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je $p < .1$ prihvata se alternativna hipoteza A_3 , to znači da postoji značajna razlika između nekih grupa ispitanika kod: uticaj lečenja na okolinu (.015), prisutnost u društvu (.013), put van mesta boravka (.051).

Kako je $p > .1$ nema razloga da se ne prihvati hipoteza H_3 , to znači da nije uočena značajna razlika između grupa ispitanika kod: zadovoljstvo ulogom u porodici (.172), uticaj lečenja na porodicu (.132), potreba za aktivnošću (.144).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitanika u odnosu na procenu o društvenom životu, odnosno da je razlika najveća, kod: prisutnost u društvu (.052), zadovoljstvo ulogom u porodici (.046), uticaj lečenja na okolinu (.043), potreba za aktivnošću (.011), uticaj lečenja na porodicu (.010), put van mesta boravka (.002) (Tabela 68).

Potrebno je napomenuti, da je latentno obeležje, obeležje po kojem nije utvrđena razlika između grupa, a diskriminativna analiza ga je uključila u strukturu po kojoj postoji značajna razlika između grupa. Latentno obeležje je: zadovoljstvo ulogom u porodici (.172), uticaj lečenja na porodicu (.132), potreba za aktivnošću (.144).

3.6.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu društvenog života

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize uzorka od 120 ispitanika, u skladu sa primenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitanika i distance između njih.

Činjenica da je $p = .089$, diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitanika, odnosno moguće je odrediti karakteriske svake grupe u odnosu na procenu ispitanika o društvenom životu.

Tabela 69. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu društvenog života

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
prisutnost u društvu	ne*	delimično*	-	-	31.707
zadovoljstvo ulogom u porodici	-	delimično*	-	da*	28.049
uticaj lečenja na okolinu	-	da*	-	da"	26.220
potreba za aktivnošću	-	delimično*	-	-	6.707
uticaj lečenja na porodicu	-	-	ne*	-	6.098
put van mesta boravka	ne*	delimično*	-	delimično"	1.220
n/m	20/30	22/30	20/30	18/30	
%	66.67	73.33	66.67	60.00	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka grupa najviše definiše prisutnost u društvu jer je doprinos obeležja karakteristikama 31.71% zatim slede: zadovoljstvo ulogom u porodici (28.05%), uticaj lečenja na okolinu (26.22%) i potreba za aktivnošću (6.71%). Homogenost O/D-1 je 66.67%, O/D-2 je 73.33%, P/D je 66.67% i O/D/A je 60.00%.

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike O/D-1 ima 20 od 30 ispitanika, homogenost je 66.7% (veća), to znači da 10 ispitanika ima druge karakteristike, a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike O/D-2 ima 22 od 30 ispitanika, homogenost je 73.3% (veća) jer 8 ispitanika ima druge karakteristike, karakteristike P/D ima 20 od 30 ispitanika, homogenost je 66.7% (veća) jer 10 ispitanika ima druge

karakteristike, takođe karakteristike O/D/A ima 18 od 30 ispitanika, homogenost je 60.0% (veća) jer 12 ispitanika ima druge karakteristike (Tabela 69).

To znači da ispitanika čije su karakteristike slične karakteristikama O/D-1, a nepoznata je njihova pripadnost grupi, može se očekivati sa pouzdanošću od 66.7% da pripadaju baš O/D-1, odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Na osnovu procena ispitanika o društvenom životu može se reći da grupa O/D-2 najviše odudara od ostalih grupa i da su ispitanici odgovarali da hemioterapija u nekoj meri utiče na put van mesta boravka odnosno onemogućava ih u ispunjenju nekih želja, takođe utiče na njihov društveni život u smislu odsustvovanja sa posla i iz društvenih događanja, utiče na njihovo zadovoljstvo ulogom koju imaju u porodici. Jedini značaj hemioterapije na društveni život ispitanika u grupi P/D bio je izražen kod uticaja na porodicu u pozitivnom smislu gde je većina ispitanika odgovorila da njihova bolest i lečenje ne utiče na njihovu porodicu. U grupi O/D/A ispostavilo se da bolest i terapija utiču na putovanje van mesta boravka u negativnom smislu, utiču na zadovoljstvo ulogom u porodici i na komunikaciju sa ljudima (okolina).

Tabela 70. Distanca (Mahalanobisova) između grupa ispitanika u odnosu na procena o društvenom životu

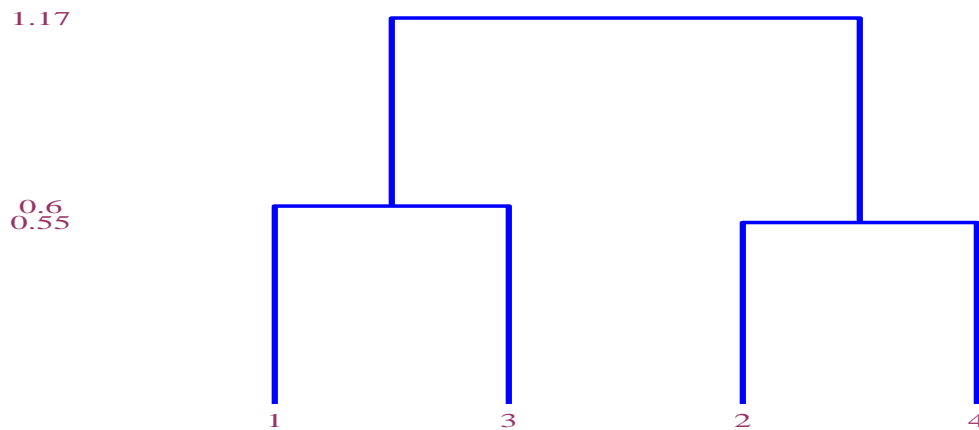
	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A
O/D-1	.00	1.04	.60	.85
O/D-2	1.04	.00	.95	.55
P/D	.60	.95	.00	.69
O/D/A	.85	.55	.69	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa ispitanika (Tab. 70) dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između grupa: O/D/A i O/D-2 (.55) (umerena), a najudaljenije su grupe ispitanika: O/D-2 i O/D-1 (1.04) (veća).

Tabela 71. Grupisanje grupa ispitanika u odnosu na procenu o društvenom životu

nivo	bliskost
O/D-2,O/D/A	.55
O/D-1,P/D	.60
O/D-1,O/D-2	1.17

Na osnovu prikazanog dendrograma uočava se da su najbliže O/D-2 i O/D/A sa distancom .55, a najveća razlika je između O/D-1 i O/D-2, distanca 1.17.



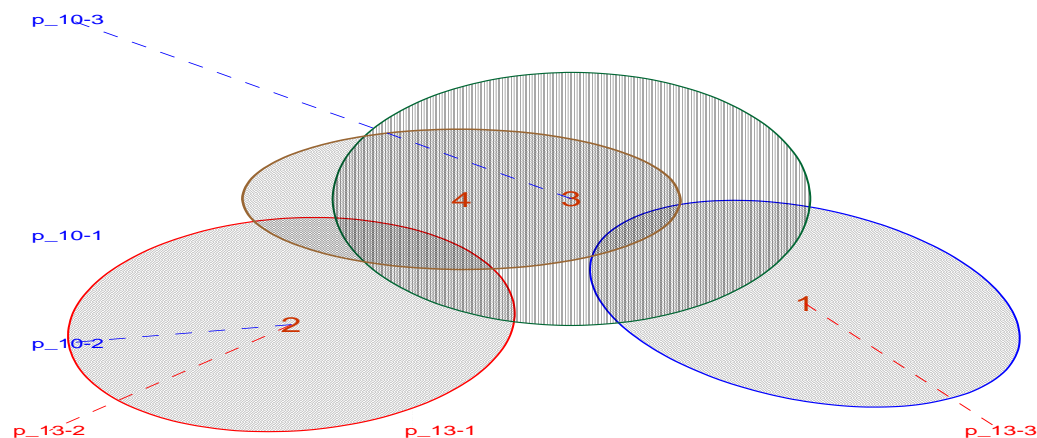
Legenda: O/D-1 (1) O/D-2 (2) P/D (3) O/D/A (4)

Slika 6. Grupisanje grupa ispitanika u odnosu na procenu o društvenom životu

3.6.4. Grafički prikaz položaja i karakteristika grupa ispitanika u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja

Elipse (grupa ispitanika) prikazuju odnos i karakteristike svake grupe ispitanika (O/D-1 (1), O/D-2 (2), P/D (3), O/D/A (4) u odnosu na 3 najdiskriminativnija obeležja o društvenom životu : prisutnost u društvu (p13), zadovoljstvo ulogom u porodici (p10), uticaj lečenja na okolinu (p12).

Grafikon 13. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procenu prisutnost u društvu i zadovoljstvo ulogom u porodici

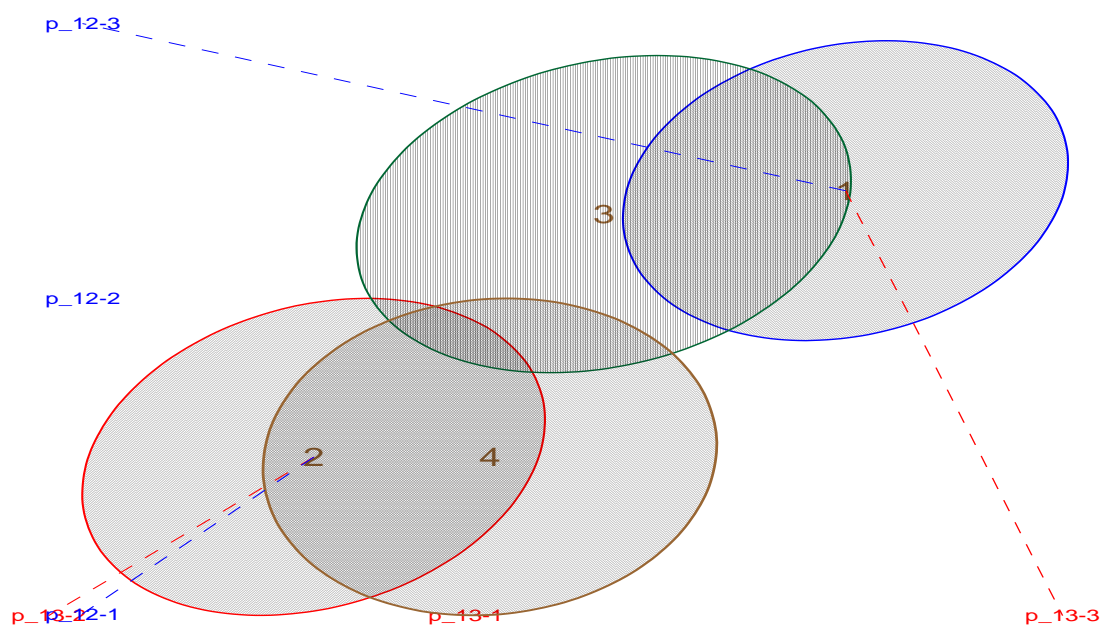


Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4); da (p13-1); delimično (p13-2); ne (p13-3); da (p10-1); delimično (p10-2); ne (p10-3)

Apscisa (horizontalna osa) je prisutnost u društvu (p13) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je zadovoljstvo ulogom u porodici (p10) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena.

Uvidom u Grafikon 13 može se uočiti da je u odnosu na osu prisutnost u društvu, subuzorak O/D-2 (2) najviše je zastupljena procena delimično, a za subuzorak O/D-1 (1) najviše je zastupljena procena ne. U odnosu na osu zadovoljstvo ulogom u porodici, za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena delimično, a za P/D (3) dominira procena ne.

Grafikon 14. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procenu prisutnost u društvu i uticaj lečenja na okolinu

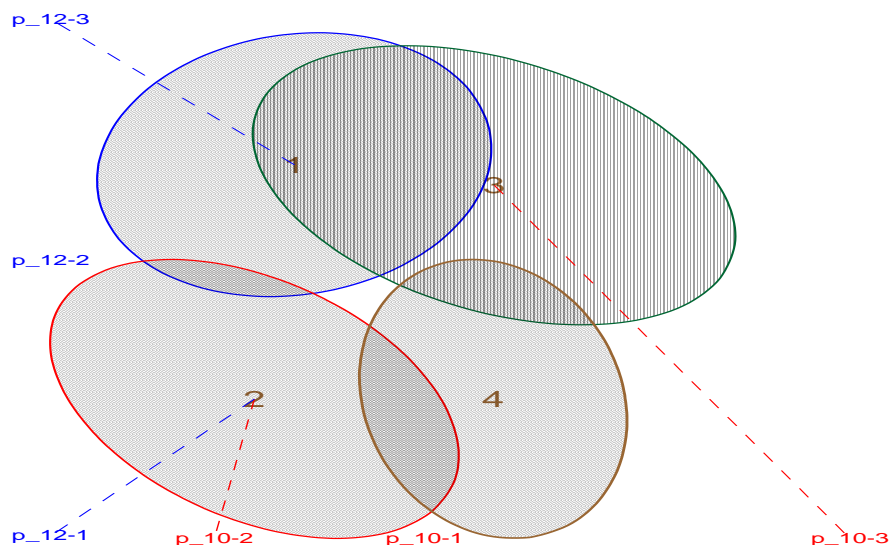


Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4); da (p13-1); delimično (p13-2); ne (p13-3); da (p12-1); delimično (p12-2); ne (p12-3)

Apscisa (horizontalna osa) je prisutnost u društvu (p13) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je uticaj lečenja na okolinu (p12) predstavljena 3 stepenom skalom procena.

Uvidom u grafikon 14 može se uočiti da je u odnosu na osu prisutnost u društvu, subuzorak O/D-2 (2) najviše zastupljena procena delimično, a za subuzorak O/D-1 (1) najviše je zastupljena procena ne. U odnosu na osu uticaj lečenja na okolinu, za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena da, a za O/D-1 (1) dominira procena ne.

Grafikon 15. Elipse grupa ispitanika u odnosu na procenu zadovoljstvo ulogom u porodici i uticaj lečenja na okolinu



Legenda: O/D-1 (1); O/D-2 (2); P/D (3); O/D/A (4); da (p10-1); delimično (p10-2); ne (p10-3); da (p12-1); delimično (p12-2); ne (p12-3)

Apscisa (horizontalna osa) je zadovoljstvo ulogom u porodici (p10) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena, a ordinata (vertikalna osa) je uticaj lečenja na okolinu (p12) predstavljena sa 3 stepenom skalom procena.

Uvidom u Grafikon 15 može se uočiti da je u odnosu na osu zadovoljstvo ulogom u porodici, subuzorak O/D-2 (2) najviše je zastupljen procena delimično, a za subuzorak P/D (3) najviše je zastupljen procena ne. U odnosu na osu uticaj lečenja na okolinu, za subuzorak O/D-2 (2) dominira procena da, a za O/D-1 (1) dominira procena ne.

3.7. Analiza procene ispitanika o ličnom osećaju zdravlja u odnosu na grupe

U skladu sa ranije utvrđenim nacrtom istraživanja analiziraće se tematska celina procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja u odnosu na grupe, na taj način da će u prvom delu biti prikazana brojčana i procentualna zastupljenost modaliteta analiziranih parametara u odnosu na grupe. U drugom delu analiziraće se razlika između grupa, odnosno dokazaće se ili odbaciti hipoteze, kako bi se procenili dobijeni rezultati i svrsishodnost daljeg razmatranja, utvrdili pravci i metodološki prioriteti njihove obrade. Zatim će se, ako za to postoje uslovi, definisati karakteristike svake grupe, odrediti distanca i homogenost između njih. Na kraju će se dobijeni rezultati grafički prikazati.

Analiza će se sprovesti na procenu ispitanika o ličnom osećaju zdravlja i to: Ocena stanja zdravlja, na uzorku od 120 ispitanika, koji čine 4 subuzorka i to: O/D-1 (30), O/D-2 (30), P/D (30) i O/D/A (30). Svaki procena ima više modaliteta tako da: procena Ocena stanja zdravlja ima 5 modaliteta: veoma dobro, dobro, ni dobro, ni loše, loše i veoma loše.

3.7.1. Pregled zastupljenosti procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja u odnosu na grupe

U tabelama je prikazana brojučana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena Ocena stanja zdravlja ispitanika u odnosu na grupe i biće skrenuta pažnja na značajne razlike, ako postoje, između i unutar nivoa. Deskriptivnim postupkom je moguće samo nagovestiti neke karakteristike pojedinih nivoa procena o ličnom osećaju zdravlja, dok će se značajnost razlike između grupa kasnije analizirati.

Tabela 72. Brojučana (n) i procentualna (%) zastupljenost procena Ocena stanja zdravlja u odnosu na grupe

	veoma dobro		dobro		ni dobro, ni loše		loše		veoma loše	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
O/D-1	0.	.0	11.	36.7*	14.	46.7	2.	6.7	3.	10.0"
O/D-2	0.	.0	4.	13.3	15.	50.0	7.	23.3*	4.	13.3*
P/D	1.	3.3	7.	23.3"	18.	60.0	4.	13.3	0.	.0
O/D/A	0.	.0	1.	3.3	23.	76.7*	6.	20.0	0.	.0

Razlika između grupa ispitanika: za procenu veoma dobro najviše je zastupljeno P/D (3.33%), a za procenu dobro najviše je zastupljeno O/D-1 (36.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (13.33% $p=.041$), O/D/A (3.33% $p=.002$), a za procenu ni dobro, ni loše najviše je zastupljeno O/D/A (76.67%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-2 (50.00% $p=.036$), O/D-1 (46.67% $p=.020$), a za procenu loše najviše je zastupljeno O/D-2 (23.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti O/D-1 (6.67% $p=.076$), a za procenu veoma loše najviše je zastupljeno O/D-2 (13.33%), a to je značajno veće od zastupljenosti P/D (.00% $p=.043$), O/D/A (.00% $p=.043$).

Kako je $p = .012$ χ^2 - testa, može se reći da postoji povezanost između grupa i Ocena stanja zdravlja s obzirom da je $\chi = .420$ povezanost je umerena (Tabela 72).

3.7.2. Analiza razlika između grupa ispitanika u odnosu na procenu o ličnom osećaju zdravlja

U ovom poglavlju će se dokazati ili odbaciti tvrdnja da postoji značajna razlika između grupa ispitanika, u odnosu na procenu ispitanika o ličnom osećaju zdravlja.

Tabela 73. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu ispitanika o ličnom osećaju zdravlja

analiza	n	F	p
MANOVA	1	5.643	.001
diskriminativna	1	5.643	.001

Na osnovu vrednosti $p = .001$ (analize MANOVA) i $p = .001$ (diskriminativne analize), odbacuje se hipoteza H_1 i hipoteza H_2 i prihvata se alternativna hipoteza A_1 kao i alternativna hipoteza A_2 , to znači da postoji razlika i jasno definisana granica između grupa ispitanika (Tabela 73).

Tabela 74. Značajnost razlike između grupa ispitanika u odnosu na procenu o ličnom osećaju zdravlja

	χ	R	F	p	k.dsk
Ocena stanja zdravlja	.420	.357	5.643	.001	.551

Legenda: k.dsk je koeficijent diskriminacije

Kako je $p < .1$ prihvata se alternativna hipoteza A_3 , to znači da postoji značajna razlika između nekih grupa ispitanika kod: Ocena stanja zdravlja (.001).

Koeficijent diskriminacije upućuje da je najveći doprinos diskriminaciji između grupa ispitanika u odnosu na procenu o ličnom osećaju zdravlja, odnosno da je razlika najveća kod: Ocena stanja zdravlja (.551) (Tabela 74).

3.7.3. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu o ličnom osećaju zdravlja

Na osnovu dosadašnjih razmatranja i analize uzorka od 120 ispitanika, u skladu sa primenjenom metodologijom, logički sled istraživanja je određivanje karakteristika i homogenosti svake grupe ispitanika i distance između njih.

Činjenica da je $p = .001$, diskriminativne analize, znači da postoji jasno definisana granica između grupa ispitanika, odnosno moguće je odrediti karakteriske svake grupe u odnosu na procenu ispitanika o ličnom osećaju zdravlja.

Tabela 75. Karakteristike i homogenost grupa ispitanika u odnosu na procenu ispitanika o ličnom osećaju zdravlja

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
Ocena stanja zdravlja	dobro*, veoma loše"	loše*, veoma loše*	dobro"	ni dobro, ni loše*	100.000
n/m	14/30	8/30	23/30	29/30	
%	46.67	26.67	76.67	96.67	

hmg - homogenost; dpr % - doprinos obeležja karakteristikama

Homogenost grupa je O/D-1 je 46.67%, O/D-2 je 26.67%, P/D je 76.67% i O/D/A je 96.67% (Tabela 75).

Na osnovu izloženog može se reći da karakteristike O/D-1 ima 14 od 30 ispitanika, homogenost je 46.7% (manja), to znači da 16 ispitanika ima druge karakteristike a ne karakteristike svoje grupe, a karakteristike O/D-2 ima 8 od 30 ispitanika, homogenost je 26.7% (manja) jer 22 ispitanika ima druge karakteristike, karakteristike P/D ima 23 od 30 ispitanika, homogenost je 76.7% (veća) jer 7 ispitanika ima druge karakteristike, takođe karakteristike O/D/A ima 29 od 30 ispitanika, homogenost je 96.7% (veća) jer 1 ispitanika ima druge karakteristike.

To znači, da ispitanika čije su karakteristike slične karakteristikama O/D-1, a nepoznata je njihova pripadnost grupi, može se očekivati sa pouzdanošću od 46.7% da pripadaju baš O/D-1, odnosno moguće je izvršiti prognozu sa određenom pouzdanošću.

Na osnovu procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja može se reći da su ispitanici iz grupe O/D-1 odgovorili da je njihov osećaj zdravlja dobar, ali deo je odgovorio i sa veoma loš, dok u grupi O/D-2 prevladava osećaj da je zdravlje veoma loše i loše tj.

narušeno bolešću i terapijom koja ima ozbiljna neželjena delovanja. Što se tiče grupe P/D njihovo gledište o stanju zdravlja je optimističnije i ovi ispitanici kažu da je dobro stanje zdravlja, dok grupa O/D/A ocenjuje svoje zdravstveno stanje kao ni dobro ni loše.

Tabela 76. Distanca (Mahalanobisova) između grupa ispitanika u odnosu na procena o ličnom osećaju zdravlja

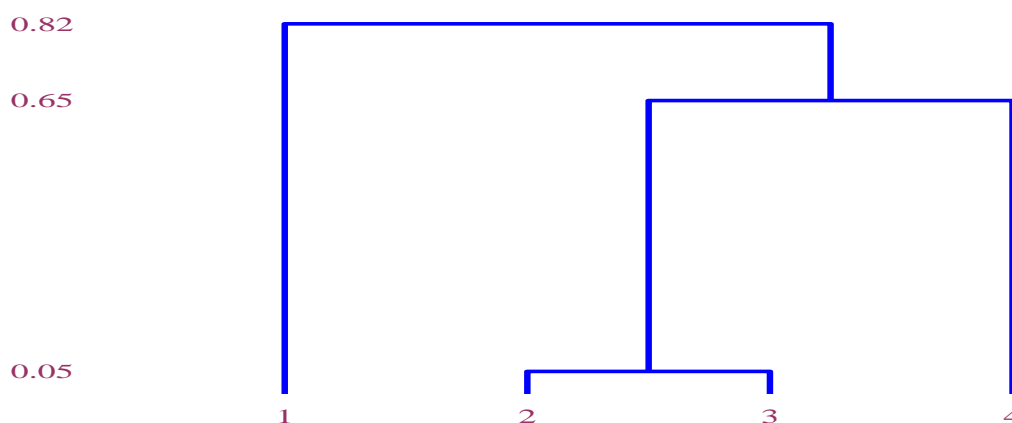
	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A
O/D-1	.00	.51	.56	1.06
O/D-2	.51	.00	.05	.55
P/D	.56	.05	.00	.50
O/D/A	1.06	.55	.50	.00

Računanjem Mahalanobisove distance između grupa ispitanika dobija se još jedan pokazatelj sličnosti ili razlika. Distance različitih prostora mogu se upoređivati. Distance iz tabele ukazuju da je najmanje rastojanje između grupa: P/D i O/D-2 (.05) (manje), a najudaljenije su grupa ispitanika: O/D/A i O/D-1 (1.06) (veća).

Tabela 77. Grupisanje grupa ispitanika u odnosu na procena o ličnom osećaju zdravlja

nivo	bliskost
O/D-2,P/D	.05
O/D-2,O/D/A	.65
O/D-1,O/D-2	.82

Na osnovu prikazanog dendrograma uočava se da su najbliže O/D-2 i P/D sa distancom .05, a najveća razlika je između O/D-1 i O/D-2, distanca .82.



Legenda: O/D-1 (1) O/D-2 (2) P/D (3) O/D/A (4)

Slika 7. Grupisanje grupa ispitanika u odnosu na procenu o ličnom osećaju zdravlja

V DISKUSIJA

U skladu sa ciljevima istraživanja, metodološkim pristupom i postavljenim hipotezama u ovom istraživanju analiziraće se razlika u okviru 6 tematskih celina, poglavlja i to: celina procena ispitanika o mučnini (C_1), celina procena ispitanika o povraćanju (C_2), celina procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima (C_3), celina procena ispitanika o psihičkom stanju (C_4), celina procena ispitanika o društvenom životu (C_5) i celina procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja (C_6) u odnosu na grupe.

U diskusiji je dat skraćeni pregled dobijenih rezultata primenjenih postupaka. Prikazana je tabela doprinosa celine karakteristikama svakog subuzorka. Potrebno je napomenuti da što je veća diskriminacija-razlika između subuzoraka to su karakteristike svakog subuzorka izraženije. Za svaku celinu je dat procenat doprinosa (%), koji pokazuje koliko posmatrana celina definiše karakteristike subuzorka u odnosu na ostale celine. Zatim je dat pregled karakteristika sa homogenošću svakog subuzorka u odnosu na meru diskriminacije i stepen izvedenih karakteristika od najvišeg ka najnižem stepenu.

Kod 6 celina je utvrđena razlika i jasno definisana granica između grupa u odnosu na: procenu ispitanika o mučnini, procenu ispitanika o povraćanju, procenu ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima, procenu ispitanika o psihičkom stanju, procenu ispitanika o društvenom životu, procenu ispitanika o ličnom osećaju zdravlja.

Utvrđena je razlika između grupa (.000) u odnosu na **procenu ispitanika o mučnini**, kod dan 3 (.000), kod dan 2 (.000), kod dan 5 (.000), kod dan 4 (.000) kod dan 1 (.000). Egzistencija granice (.000) je potvrđena za dan 3, dan 5, dan 4, dan 2 i dan 1

Utvrđena je razlika između grupa (.002) u odnosu na **procenu ispitanika o povraćanju** kod dan 2 (.000), kod dan 1 (.001), kod dan 3 (.018). Nije utvrđena razlika u dan 4 (.150) i dan 5 (.267). Egzistencija granice (.001) je potvrđena za dan 1, dan 2, dan 5, dan 4 i dan 3. Postoji latentna razlika u dan 4 (.150) i dan 5 (.267).

Utvrđena je razlika između grupa (.004) u odnosu na **procenu ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima** kod vezanosti za postelju (.001), kod obavljanja dnevnih aktivnosti (.021), kod većeg fizičkog napora (.065). Nije utvrđena razlika za pomoć u svakodnevnim aktivnostima (.284). Egzistencija granice (.003) je potvrđena za vezanost za postelju, veći fizički napor, obavljanje dnevnih aktivnosti i pomoć u svakodnevnim aktivnostima. Postoji latentna razlika kod pomoći u svakodnevnim aktivnostima (.284).

Utvrđena je razlika između grupa (.000) u odnosu na **procenu ispitanika o psihičkom stanju** kod delovanja antiemetika (.000), kod Zadovoljstvo stanjem zdravlja (.000), kod Kvaliteta spavanja (.000), kod Brige o zdravlju (.001), kod Nervoza- razdražljivost (.023). Egzistencija granice (.000) je potvrđena za delovanje antiemetika za Kvalitet spavanja, Zadovoljstvo stanjem zdravlja, Briga o zdravlju i Nervoza- razdražljivost

Utvrđena je razlika između grupa (.088) u odnosu na **procenu ispitanika o društvenom životu** kod prisutnost u društvu (.013), kod uticaja lečenja na okolinu (.015), kod puta van mesta boravka (.051). Nije utvrđena razlika za uticaj lečenja na porodicu (.132), potreba za aktivnošću (.144), zadovoljstvo ulogom u porodici (.172). Egzistencija granice (.089) je potvrđena za prisutnost u društvu, zadovoljstvo ulogom u porodici, uticaj lečenja na okolinu, potreba za aktivnošću, uticaj lečenja na porodicu i put van mesta boravka. Postoji latentna razlika za uticaj lečenja na porodicu (.132), potreba za aktivnošću (.144) i zadovoljstvo ulogom u porodici (.172).

Utvrđena je razlika između grupa (.001) u odnosu na **procenu ispitanika o ličnom osećaju zdravlja** kod Ocena stanja zdravlja (.001). Egzistencija granice (.001) je potvrđena za Ocenu stanja zdravlja

1. Doprinos celine karakteristikama

Povezivanje celokupnog istraživanja u jednu logičku hijerarhijski uređenu celinu je značajno, a i moguće je. Doprinos celine (prostora) karakteristikama i doprinos obeležja karakteristikama unutar celine su veličine koje jasno određuju hijerarhiju između celina i redosled važnosti obeležja.

Tabela 78. Doprinos celine (prostora) karakteristikama

K	doprinos %	kod	između
1	24.332	procena ispitanika o mučnini	grupa
4	21.683	procena ispitanika o psihičkom stanju	grupa
2	16.202	procena ispitanika o povraćanju	grupa
3	15.213	procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima	grupa
5	13.258	procena ispitanika o društvenom životu	grupa
6	9.312	procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja	grupa

Na osnovu doprinosa (%) celine karakteristikama subuzoraka (Tabela 78), uočava se da je najveći doprinos (24.33%) celine procena ispitanika o mučnini karakteristikama grupa. To znači da su osobine, karakteristike subuzorka jasno izražene, a distanca između subuzoraka je veća u odnosu na ostale distance zatim sledi: doprinos celine C₄ procena ispitanika o psihičkom stanju karakteristikama grupa je 21.683%, doprinos celine C₂ procena ispitanika o povraćanju karakteristikama grupa je 16.202%, doprinos celine C₃ procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima karakteristikama grupa je 15.213%, doprinos celine C₅ procena ispitanika o društvenom životu karakteristikama grupa je 13.258%, doprinos celine C₆ procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja karakteristikama grupa je 9.312%.

Prikaz karakteristika je dat po redosledu doprinosa celine.

2. Karakteristika procena ispitanika o mučnini

K₁ Kako je kod **procene ispitanika o mučnini** jasno definisana granica između nekih grupa moguće je odrediti njihove karakteristike.

Tabela 79. Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama grupa ispitanika u odnosu na procenu mučnine

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
dan 3	umerena*, izražena"	izražena*	bez*, prisutna*	bez", prisutna"	56.90
dan 5	bez"	umerena*, izražena*	bez*	umerena"	21.55
dan 4	prisutna*	izražena*	bez*	bez"	10.17
dan 2	umerena*, izražena"	izražena*	bez*, prisutna*	prisutna"	8.47
dan 1	izražena"	izražena*	bez*	prisutna*, bez"	2.91
hmg %	63.33	70.00	83.33	70.00	

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojsvo svakog subuzorka grupa najviše definiše dan 3 jer je doprinos obeležja karakteristikama 56.90% pa dan 5 (21.55%), dan 4 (10.17%), dan 2 (8.47%), dan 1 (2.91%). Homogenost O/D-1 je 63.33%, O/D-2 je 70.00%, P/D je 83.33%, O/D/A je 70.00%.

Prema Tabeli 79 se uočava da grupa O/D-2 ima u svih 5 dana izraženu mučninu, odnosno da su ispitanici u najvećem procentu na pitanje da procene svoju mučninu odgovorili ocenama od 8-10 na numeričkoj skali. Ispitanici u grupi O/D-1 su u dane 2 i 3 odgovarali o mučnini sa umerena/izražena i dan 4 prisutna. Grupa P/D ispitanika je za svih 5 dana odgovorila da nije imala mučninu i deo ispitanika u dane 2 i 3 da je mučnina bila prisutna. Grupa O/D/A u dan 1 je bio značajan odgovor prisutna i bez, dok su u dane 2-5 se o prisustvu mučnine izjasnili sa bez, prisutna i umerena s tim da u ove dane nije postojala statistička značajnost kao za dan 1. To znači da je grupa O/D-2 najteže podnela hemioterapiju u pogledu mučnine, a da je istu tu terapiju grupa P/D podnela najlakše.

Prema internacionalnim antiemetskim vodičima među kojima bi se mogao izdvojiti vodič MASCC preporuka je da se kod hemioterapije kombinacijom antraciklin, ciklofosamid primenjuje kao najefikasnija trojna antiemetska kombinacija i to: antagonist serotonina na serotoninskim receptorima tip 3 (5-HT₃), deksametazon ili drugi kortikosteroid u odgovarajućoj dozi i antagonist supstance P na neurokininskim receptorima tip 1 (NK-1). Obzirom na ovu činjenicu očekivano je da ispitanici u grupi koja je primila trojnu kombinaciju antiemetika (ondansetron, deksametazon, aprepitant), a to je grupa O/D/A pokažu i najmanje izraženu mučninu. Prema izraženosti mučnine kao neželjenog delovanja hemioterapije grupe P/D i O/D/A odudaraju od grupa O/D-1 i O/D-2 u smislu manje izražene mučnine. Postoji statistički značajna razlika u oceni mučnine između navedenih grupa. Međutim, grupa O/D/A ima izraženiju mučninu od grupe P/D što nije u skladu sa postojećim stavovima. Postoji verovatnoća da je razlog tome inicijalna razlika među grupama

O/D-1 i O/D-2 gde se uočava da grupa O/D-2 ima daleko najizraženije tegobe u smislu mučnine nakon hemioterapije. Iz ovog razloga se može reći da je trojna kombinacija antiemetika efikasnija u suzbijanju mučnine u odnosu na kombinaciju palonosetron, deksametazon. Grupa O/D-2 i O/D-1 su grupe koje su kao antiemetsku profilaksu primile kombinaciju ondansetrona i deksametazona, a onda je nastavljena terapija oralnim ondansetronom u dan 2 i 3. Iz grupe O/D/A ispitanici su primili trojnu kombinaciju antiemetika, a P/D ispitanici su primili palonosetron i deksametazon. Osim što je grupa O/D-2 imala daleko najizraženiju mučninu, a u drugom ciklusu je primila trojnu kombinaciju antiemetika, doprinos efikasnom suzbijanju mučnine u grupi koja je primila palonosetron dale su karakteristike palonosetrona i to poluvreme eliminacije od 40h, dok kod oko 10% bolesnika poluvreme iznosi 100h. Za palonosetron je karakteristično da se vezuje za serotoninški receptor sa većim afinitetom od ostalih lekova iz ove klase. Navedene činjenice doprinele su i tome da antiemetski vodič MASCC preporučuje, u slučaju nemogućnosti primene aprepitanta, kao zamenu palonosetron, a ne neki od drugih lekova iz klase antagonista serotoninških receptora. Mučnina je neželjeno delovanje velikog broja antineoplastika bilo da se primenjuju oralno ili parenteralno. Verovatni razlog leži u činjenici da humani organizam nastoji da se po svaku cenu oslobodi supstanci koje su za njega strane. To je fiziološki opravdano stoga se mučnina kod primene hemioterapije veoma teško suzbija. Činjenicu da je mučninu pri primeni citostatske terapije teško suzbiti pri primeni najefikasnijih lekova antiemetika potvrđena je i ovim ispitivanjem. U sve četiri grupe ispitanika se uočava da postoji mučnina u manjoj ili većoj meri jedan ili čak svih pet dana.

3. Karakteristika procena ispitanika o psihičkom stanju

K₄ Kako je kod **procene ispitanika o psihičkom stanju** jasno definisana granica između nekih grupa moguće je odrediti njihove karakteristike.

Tabela 80. Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama grupa ispitanika u odnosu na procenu psihičkog stanja

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
delovanje antiemetika	ne"	ne*	da*	da"	70.90
Kvalitet spavanja	da*	ne*	da"	delimično*	13.73
Zadovoljstvo stanjem zdravlja	da", delimično"	ne*	da*	delimično*	7.76
Briga o zdravlju	delimično*, ne*	da*	ne"	da"	5.97
Nervoza-razdražljivost	ne*	da*	delimično*	-	1.64
hmg %	63.33	73.33	70.00	73.33	

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka grupa najviše definiše delovanje antiemetika jer je doprinos obeležja karakteristikama 70.90% pa Kvalitet spavanja (13.73%), Zadovoljstvo stanjem zdravlja (7.76%), Briga o zdravlju (5.97%), Nerвозa-razdražljivost (1.64%). Homogenost, O/D-1 je 63.33%, O/D-2 je 73.33%, P/D je 70.00%, O/D/A je 73.33% (Tabela 80).

Na osnovu procena ispitanika o psihičkom stanju može se reći da ispitanici grupe O/D-2 nisu zadovoljni delovanjem antiemetika, kvalitetom sna i spavanja niti stanjem zdravlja, da su zabrinuti za svoje zdravlje u budućnosti i da su nervozni i razdražljivi što znači da je njihovo psihičko stanje narušeno verovatno iz više razloga kao što su dijagnoza, prognoza, priroda i tok bolesti, primanje hemioterapije koja ispoljava teško podnošljiva neželjena delovanja. Grupa O/D-1 su ispitanici koji nisu zadovoljni dejstvom primenjene antiemetske terapije, ali za razliku od prethodne grupe nisu nervozni i razdražljivi, imaju dobar kvalitet sna i spavanja tj odmorni su nakon prospavane noći, delimično su zadovoljni ili su zadovoljni stanjem zdravlja i delimično brinu o stanju zdravlja u budućnosti. Ispitanici grupe P/D zadovoljni su delovanjem antiemetika, imaju dobar kvalitet sna i spavanja jer su odmorni nakon spavanja, zadovoljni su stanjem zdravlja, delimično su nervozni i razdražljivi i ne brinu o stanju zdravlja u budućnosti. Grupa O/D/A su ispitanici zadovoljni delovanjem antiemetika, brinu o stanju zdravlja u budućnosti, delimično su zadovoljni stanjem zdravlja i delimično su zadovoljni kvalitetom sna i spavanja. Iz navedenog proizilazi da su u pogledu psihičkog stanja izražene razlike između grupa O/D/A i P/D u odnosu na grupe O/D-2 i O/D-1 s tim da najlošije svojstvo ima grupa O/D-2. Obzirom da klinička ispitivanja vođena o kvalitetu života ističu da se kvalitet života remeti sa primenom hemioterapije do te mere da bolesnik može odustati od potencijalno kurativne terapije i da se sa primenom efikasnijih lekova za prevenciju i kontrolu mučnine i povraćanja kvalitet života ipak popravio jer nove klase lekova obezbeđuju da 70-80% bolesnika nemaju mučninu i povraćanje pri primeni hemioterapije to bi značilo da i kvalitet života meren kroz psihičko stanje ispitanika treba da je najbolji u grupi O/D/A. U konkretnom ispitivanju ova grupa ipak ima nešto lošiji rezultat merenja psihičkog stanja najverovatnije i zato što ni početna grupa ispitanika nije bila ista nego su postojale značajne razlike među grupama O/D-2 i O/D-1 u odnosu na procenu ispitanika o psihičkom stanju. Interesantno je, a i od velikog značaja je da se ovde istakne da su grupe ispitanika O/D/A i P/D zadovoljne delovanjem antiemetika za razliku od druge dve grupe, O/D-1 i O/D-2, gde je bio odgovor ne, nisu zadovoljne delovanjem antiemetika. Delimično ovakav odgovor ispitanika u sve četiri grupe posredno ukazuje na efikasnost primenjenih antiemetika.

4. Karakteristika procena ispitanika o povraćanju

K₂ Kako je kod **procene ispitanika o povraćanju** jasno definisana granica između nekih grupa moguće je odrediti njihove karakteristike.

Tabela 81. Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama grupa ispitanika u odnosu na procenu o povraćanju

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
dan 1	-	od 1 - 3 puta*, od 4 - 7 puta*	bez*	bez"	37.72
dan 2	od 1 - 3 puta", od 4 - 7 puta"	od 1 - 3 puta*, od 4 - 7 puta*	bez*	bez"	30.70
dan 5	-	od 1 - 3 puta*	-	bez*	20.61
dan 4	-	od 1 - 3 puta*	-	bez*	6.58
dan 3	od 4 - 7 puta"	od 4 - 7 puta*	-	bez*	4.39
hmg %	20.00	66.67	90.00	86.67	

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojtvo svakog subuzorka grupa najviše definiše dan 1 jer je doprinos obeležja karakteristikama 37.72%, pa dan 2 (30.70%), dan 5 (20.61%), dan 4 (6.58%), dan 3 (4.39%). Homogenost, O/D-1 je 20.00%, O/D-2 je 66.67%, P/D je 90.00%, O/D/A je 86.67% (Tabela81).

Na osnovu odgovora ispitanika o povraćanju može se reći da su ispitanici u grupi O/D-2 svih 5 dana iskusili povraćanje i to 1-3 ili 4-7 puta. Ovakvo povraćanje je još bila karakteristika grupe O/D-1, ali samo u dane 2 i 3. U grupama P/D i O/D/A povraćanja nije bilo.

Prema internacionalnim antiemetskim vodičima među kojima bi se mogao izdvojiti vodič MASCC preporuka je da se kod hemioterapije kombinacijom antraciklin, ciklofosamid primenjuje kao najefikasnija trojna antiemetska kombinacija i to: antagonist serotonina na serotoninskim receptorima tip 3, deksametazon i antagonist supstance P na neurokininskim receptorima tip 1. Obzirom na ovu činjenicu očekivano je da ispitanici u grupi koja je primila ovakvu trojnu kombinaciju antiemetika, a to je grupa O/D/A pokažu i najmanje učestalo povraćanje. Prema učestalosti povraćanja kao neželjenog delovanja hemioterapije grupe P/D i O/D/A odudaraju od grupa O/D-1 i O/D-2 u smislu manje učestalog povraćanja. U tom pogledu su grupe O/D/A i P/D podjednake u smislu da je u ovim grupama statistički pokazana značajnost u pogledu izjašnjavanja da povraćanja nije bilo. Grupa O/D-2 i O/D-1 su grupe koje su kao antiemetsku profilaksu primile kombinaciju ondansetrona i deksametazona, a onda je nastavljena terapija oralnim ondansetronom u dan 2 i 3. Iz grupe O/D/A ispitanici su primili trojnu kombinaciju antiemetika, a P/D ispitanici su primili palonosetron i deksametazon. To što grupa P/D nije pokazala povraćanje,

odnosno što je statistika pokazala da je rezultat bez povraćanja statistički značajan u ovoj grupi u odnosu na ostale može se pripisati farmakokinetičkim i farmakodinamskim svojstvima palonosetrona i to poluvreme eliminacije od 40h, kod oko 10% bolesnika čak 100h i veći afinitet za serotoninski receptor od ostalih lekova iz ove klase. Zato nije slučajno što i antiemetički vodič MASCC preporučuje da u slučaju nemogućnosti primene aprepitanta zamena bude palonosetron, a ne neki od drugih lekova iz iste klase lekova, antagonist na serotoninskim receptorima tip 3. Takođe je značajno naglasiti činjenicu da se za aprepitant smatra da igra važniju ulogu u odloženom povraćanju u odnosu na akutno, a od značaja je i da u trojnoj kombinaciji antiemetika postoje dva leka koja deluju na dva različita receptora od 30 raznih neurotransmitera koji imaju ulogu u povraćanju, a nalaze se u area postrema. Povraćanje je neželjeno delovanje velikog broja antineoplastika i može se suzbiti efikasnim antiemetičima što je i pokazano ovim istraživanjem koje je u skladu sa više kliničkih ispitivanja efikasnosti različitih kombinacija antiemetika.

5. Karakteristika procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima

K₃ Kako je kod **procene ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima** jasno definisana granica između nekih grupa moguće je odrediti njihove karakteristike.

Tabela 82. Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama grupa ispitanika u odnosu na procenu o tegobama pri fizičkim aktivnostima

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
vezanost za postelju	bez odgovora"	DA*	-	bez odgovora*	46.78
veći fizički napor	DA"	bez odgovora*	DA*	bez odgovora"	27.49
obavljanje dnevnih aktivnosti	DA"	bez odgovora*	-	DA*	15.79
pomoć u svakodnevnim aktivnostima	-	-	-	-	9.94
hmg %	56.67	86.67	70.00	86.67	

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka grupa najviše definiše vezanost za postelju jer je doprinos obeležja karakteristikama 46.78%, pa veći fizički napor (27.49%), obavljanje dnevnih aktivnosti (15.79%), pomoć u svakodnevnim aktivnostima (9.94%). Homogenost O/D-1 je 56.67%, O/D-2 je 86.67%, P/D je 70.00%, O/D/A je 86.67% (Tabela 82).

Na osnovu procena ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima može se reći da su ispitanici grupe O/D-2 bili u najvećoj meri vezani za postelju do 5 dana nakon hemioterapije, grupa P/D se izjasnila da su mogli izdržati veći fizički napor kao što je rad na poslu, duge šetnje. Grupa O/D/A su ispitanici kojima u najvećoj meri nije trebala pomoć pri obavljanju svakodnevnih aktivnosti. Grupa O/D-1 da su mogli da obavljaju svakodnevne aktivnosti i izdrže veći fizički napor. Jedino je grupa O/D-2 imala nešto izraženije tegobe u smislu fizičke aktivnosti tako da se većina ispitanika

izjasnila da je morala da leži nakon hemioterapije. U odnosu na ovu činjenicu grupa koja je primila takođe ondansetron i deksametazon O/D-1 kao i grupa O/D-2 nije imala ovakvih tegoba nego su se ispitanici svojom fizičkom aktivnošću približili grupama P/D i O/D/A. Ovde se ne vidi jasna razlika u primeni različitih kombinacija antiemetika i fizičke aktivnosti. Kvalitet života obuhvata i fizičku aktivnost i prema literaturnim podacima efikasnija antiemetska zaštita vodi i boljem kvalitetu života što za ovaj kriterijum nije moglo biti ustanovljeno osim u odnosu na grupu O/D-2.

6. Karakteristika procena ispitanika o društvenom životu

K₅ Kako je kod **procene ispitanika o društvenom životu**, jasno definisana granica između nekih grupa moguće je odrediti njihove karakteristike.

Tabela 83. Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama grupa ispitanika u odnosu na procenu o društvenom životu

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
prisutnost u društvu	ne*	delimično*	-	-	31.71
zadovoljstvo ulogom u porodici	-	delimično*	-	da*	28.05
uticaj lečenja na okolinu	-	da*	-	da"	26.22
potreba za aktivnošću	-	delimično*	-	-	6.71
uticaj lečenja na porodicu	-	-	ne*	-	6.10
put van mesta boravka	ne*	delimično*	-	delimično"	1.22
hmg %	66.67	73.33	66.67	60.00	

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka grupa najviše definiše prisutnost u društvu jer je doprinos obeležja karakteristikama 31.71% , pa zadovoljstvo ulogom u porodici (28.05%), uticaj lečenja na okolinu (26.22%), potreba za aktivnošću (6.71%), uticaj lečenja na porodicu (6.10%), put van mesta boravka (1.22%). Homogenost O/D-1 je 66.67%, O/D-2 je 73.33%, P/D je 66.67%, O/D/A je 60.00% (Tabela 83).

Na osnovu procena ispitanika o društvenom životu može se reći da grupa O/D-2 najviše odudara od ostalih grupa i da su ispitanici odgovarali da hemioterapija u nekoj meri utiče na put van mesta boravka odnosno onemogućava ih u ispunjenju nekih želja, takođe utiče na njihov društveni život u smislu odsustvovanja sa posla i iz društvenih događanja, utiče na njihovo zadovoljstvo ulogom koju imaju u porodici. Jedini značaj hemioterapije na društveni život ispitanika u grupi P/D bio je izražen

kod uticaja na porodicu u pozitivnom smislu gde je većina ispitanika odgovorila da njihova bolest i lečenje ne utiče na njihovu porodicu. U grupi O/D/A ispostavilo se da bolest i terapija utiču na putovanje van mesta boravka u negativnom smislu, utiču na zadovoljstvo ulogom u porodici i na komunikaciju sa ljudima (okolina). Grupa O/D-1 nije pokazala nikakav uticaj bolesti ni primenjene hemioterapije na društveni život ispitanika. Kvalitet života obuhvata i društveni život. Ustanovljeno je da grupa O/D-2 ima najlošiji društveni život, dok ostale tri grupe pokazuju bolji društveni život. Nije pokazana jasna razlika u društvenom životu ispitanika grupa O/D/A naspram P/D.

7. Karakteristika procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja

K₆ Kako je kod **procene ispitanika o ličnom osećaju zdravlja** jasno definisana granica između nekih grupa moguće je odrediti njihove karakteristike.

Tabela 84. Karakteristike i doprinos obeležja karakteristikama grupa ispitanika u odnosu na procenu o ličnom osećaju zdravlja

	O/D-1	O/D-2	P/D	O/D/A	dpr %
Ocena stanja zdravlja	dobro*, veoma loše"	loše*, veoma loše*	dobro"	ni dobro, ni loše*	100.00
hmg %	46.67	26.67	76.67	96.67	

hmg - homogenost; dpr - doprinos obeležja karakteristikama

Svojstvo svakog subuzorka grupa najviše definiše Ocena stanja zdravlja jer je doprinos obeležja karakteristikama 100.00%. Homogenost O/D-1 je 46.67%, O/D-2 je 26.67%, P/D je 76.67%, O/D/A je 96.67% (Tabela 84).

Na osnovu procena ispitanika o ličnom osećaju zdravlja može se reći da su ispitanici iz grupe O/D-1 odgovorili da je njihov osećaj zdravlja dobar, ali deo je odgovorio i sa veoma loš, dok u grupi O/D-2 preovladava osećaj da je zdravlje veoma loše i loše tj. narušeno bolešću i terapijom koja ima ozbiljna neželjena delovanja. Što se tiče grupe P/D njihovo gledište o stanju zdravlja je optimističnije i ovi ispitanici kažu da je dobro stanje zdravlja, dok grupa O/D/A ocenjuje svoje zdravstveno stanje kao ni dobro ni loše. Kvalitet života obuhvata i lični osećaj zdravlja i prema literaturnim podacima efikasnija antiemetska zaštita vodi i boljem kvalitetu života što važi i za ovaj kriterijum. Grupe ispitanika O/D-1 i O/D-2 pretežno nisu bile zadovoljne stanjem zdravlja za razliku od preostale dve grupe. Tu je nešto manja razlika po ovom pitanju i to u korist grupe P/D najverovatnije zbog inicijalne razlike grupa O/D-1 i 2.

Na osnovu dobijenih rezultata, njihove interpretacije može se napisati da:

Kod **procene ispitanika o mučnini**, MANOVA (.000) i diskriminativna (.000), ukazuju da postoji značajna razlika između 4 grupe u dan 3 (.000), dan 2 (.000), dan 5 (.000), dan 4 (.000), dan 1 (.000), sa diskriminacijom, dan 3 (.235), dan 5 (.089), dan 4 (.042), dan 2 (.035), dan 1 (.012).

Kod **procene ispitanika o povraćanju**, MANOVA (.002) i diskriminativna (.001), ukazuju da postoji značajna razlika između 4 grupe u dan 2 (.000), dan 1 (.001), dan 3 (.018), razlika nije uočena kod dan 4 (.150), dan 5 (.267), sa diskriminacijom, dan 1 (.086), dan 2 (.070), dan 5 (.047), dan 4 (.015), dan 3 (.010).

Kod **procene ispitanika o tegobama pri fizičkim aktivnostima**, MANOVA (.004) i diskriminativna (.003), ukazuju da postoji značajna razlika između 4 grupe kod

vezanosti za postelju (.001), obavljanje dnevnih aktivnosti (.021), veći fizički napor (.065), razlika nije uočena kod pomoć u svakodnevnim aktivnostima (.284), sa diskriminacijom, vezanost za postelju (.080), veći fizički napor (.047), obavljanje dnevnih aktivnosti (.027), pomoć u svakodnevnim aktivnostima (.017).

Kod **procene ispitanika o psihičkom stanju**, MANOVA (.000) i diskriminativna (.000) ukazuju da postoji značajna razlika između 4 grupe kod delovanje antiemetika (.000), Zadovoljstvo stanjem zdravlja (.000), Kvalitet spavanja (.000), Briga o zdravlju (.001), Nervoja- razdražljivost (.023), sa diskriminacijom, delovanje antiemetika (.475), Kvalitet spavanja (.092), Zadovoljstvo stanjem zdravlja (.052), Briga o zdravlju (.040), Nervoja- razdražljivost (.011).

Kod **procene ispitanika o društvenom životu**, MANOVA (.088) i diskriminativna (.089), ukazuju da postoji značajna razlika između 4 grupe kod prisutnost u društvu (.013), uticaj lečenja na okolinu (.015), put van mesta boravka (.051), razlika nije uočena kod uticaj lečenja na porodicu (.132), potreba za aktivnošću (.144), zadovoljstvo ulogom u porodici (.172), sa diskriminacijom, prisutnost u društvu (.052), zadovoljstvo ulogom u porodici (.046), uticaj lečenja na okolinu (.043), potreba za aktivnošću (.011), uticaj lečenja na porodicu (.010), put van mesta boravka (.002).

Kod **procene ispitanika o ličnom osećaju zdravlja**, MANOVA (.001) i diskriminativna (.001) ukazuju da postoji značajna razlika između 4 grupe kod Ocena stanja zdravlja (.001), sa diskriminacijom, Ocena stanja zdravlja (.551).

Kako su, u većini slučajeva, prihvaćene alternativne hipoteze, odnosno ustanovljene razlike i jasno definisane granice, određene su karakteristike i homogenost svakog subuzorka.

VI ZAKLJUČAK

1. Kombinacija antiemetika ondansetron, deksametazon, aprepitant značajno sprečava mučninu i povraćanje u odnosu na kombinaciju ondansetron, deksametazon u bolesnica sa dijagnostikovanim karcinomom dojke na hemioterapiji po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosamid (FAC)
2. Kombinacija antiemetika ondansetron, deksametazon, aprepitant značajno sprečava mučninu i povraćanje u odnosu na kombinaciju palonosetron, deksametazon u bolesnica sa dijagnostikovanim karcinomom dojke na hemioterapiji po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosamid (FAC)
3. Kvalitet života u bolesnica sa dijagnostikovanim karcinomom dojke na hemioterapiji po protokolu fluorouracil, doksorubicin, ciklofosamid (FAC) najbolji je pri primeni antiemetskog režima ondansetron, deksametazon, aprepitant
4. Trojna kombinacija antiemetika, antagonist serotonina na serotoninskim receptorima tip 3, kortikosteroid i antagonist supstance P na neurokininskim receptorima tip 1, u prevenciji i kontroli mučnine i povraćanja izazvanih hemioterapijom baziranoj na kombinaciji antraciklin/ciklofosamid dokazano je najefikasnija prema izvršenom ispitivanju i to je u skladu sa preporukama antiemetskih vodiča
5. Statistički je dokazano da uz trojnu kombinaciju antiemetika najveći procenat ispitanika ima najbolji odgovor u odnosu na prisutnost mučnine i povraćanja, kao i u odnosu na kvalitet života, ali preostaje jedan deo ispitanika koji su i na druge dve kombinacije antiemetika imali zadovoljavajući odgovor u izvršenom ispitivanju
6. Nameće se pitanje o potrebi individualizacije terapije, odnosno krojenja terapije prema karakteristikama ispitanika-pacijenta (pol, starost, istorija kinezoze, pridružene bolesti i dr.) uz obavezan osvrt na karakteristike primenjenih citostatika i antiemetika (emetogeni potencijal citostatika, kontraindikacije, neželjena delovanja i dr.), s tim da se pacijent zaštiti od neprijatnih neželjenih delovanja citostatske terapije zbog kojih bi mogao odustati od potencijalno kurativne terapije
7. Uspešna prevencija i kontrola mučnine i povraćanja moguća je ako je pravovremena i uz primenu najsavremenijih antiemetika najšireg terapijskog

indeksa, poznavanja kako karakteristika lekova tako i karakteristika pacijenta. S prethodnim navedom u vezi je potreba uvođenja validnih upitnika o ispoljenoj mučnini i povraćanju, kao i o kvalitetu života u redovnu praksu, a radi predviđanja pojave mučnine i povraćanja

8. Obzirom na kontrolisanu primenu lekova prema Listi Lekova Republičkog Fonda za Zdravstveno Osiguranje (RFZO) nameće se pitanje prakse u primeni antiemetika u Republici Srbiji i tu bi se mogao doneti zaključak da po pitanju primene antiemetika u terapiji mučnine i povraćanja kod kombinacije antraciklin/ciklofosfamid ne postoji usaglašenost sa međunarodnim antiemetskim vodičima jer su antiemetici kao palonosetron i aprepitant isključivo dozvoljeni u primeni samo uz cisplatin (Lista lekova RFZO)
9. Bez obzira na sve primenjene postupke u prevenciji i kontroli mučnine i povraćanja ostaje uvek jedan procenat pacijenata kod kojih se ova neželjena delovanja ispolje. Zaključujemo da postoji potreba za inovativnim lekovima-citostaticima koji će biti selektivni i delovati ciljano na tumorsku ćeliju što bi u budućnosti moglo voditi izlečenju maligne bolesti

VII LITERATURA

1. Gamulin S., Bota B. Patofiziološki oblici proliva: Patofiziologija gastrointestinalnog sustava. Pog.29. U: Gamulin S, Marušić M i sar., autori. Patofiziologija. 4. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 1998. str.751-5.
2. Mannix KA. Palliation of nausea and vomiting. In: Doyle D, Hanks GWC, Cherny NI, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine. 3rd ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2004:459-468.
3. Fallon BG. Nausea and vomiting unrelated to cancer treatment. In: Berger AM, Portenoy RK, Weissman DE, eds. Principles and Practice of Supportive Oncology. New York: Lippincott-Raven; 1998:179-189.
4. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Gastrointestinalni trakt. Pog.24. U: Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmakologija. 5. izdanje. 1. srpsko izdanje. Beograd: Data Status; 2005. str. 367-380.
5. Gayton AC, Hall JE. Fiziologija gastrointestinalnih poremećaja: Opšti poremećaji gastrointestinalnog trakta. Pog 66. U: Gayton AC, Hall JE, autori. Medicinska fiziologija. Prevod 9. izdanja. Beograd: Savremena Administracija; 1999. str. 825-6.
6. Bateman DN, Campbell M. Mučnina i povraćanje: Neurološki i psihološki poremećaji. Pog.32. U: Walker R., Edwards C. Klinička farmacija. 2 izdanje. Zagreb: Školska knjiga; 2004. str.479-488.
7. Grunberg SM, Hesketh PJ. Control of chemotherapy-induced emesis. *N Engl J Med.* 1993;329:1790-1796.
8. Griffin AM, Butow PN, Coates AS, et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann Oncol* 1996;7:189.
9. O'Brien BJ, Rusthoven J, Rocchi A, et al. Impact of chemotherapy-associated nausea and vomiting on patients' functional status and on costs: survey of five Canadian centers. *Can Med Assoc J* 1993;149:296.
10. Lorenzo C, de Moor CA, Eisenberg P, Ming EE, Hu H. Chemotherapy-induced nausea and vomiting—incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* (2007) 15: 497–503
11. Herrstedt, J.,2002. Nausea and emesis:still anunsolved problem in cancer patients? *SupportiveCareCancer* 2002 10: 85–87.

12. Lindley, C.M., Hirsch, J.D., O'Neill, C.V., Transau, M.C., Gilbert, C.S., Osterhaus, J.T. Quality of life consequences of chemotherapy-induced emesis (1992) *Quality of Life Research*, 1 (5), pp. 331-340.
13. Coates, A., Abraham, S., Kaye, S.B., Sowerbutts, T., Frewin, C., Fox, R.M., Tattersall, M.H.N. On the receiving end-patient perception of the side-effects of cancer chemotherapy (1983) *European Journal of Cancer and Clinical Oncology*, 19 (2), pp. 203-208.
14. Griffin, A.M., Butow, P.N., Coates, A.S., Childs, A.M., Ellis, P.M., Dunn, S.M., Tattersall, M.H.N. On the receiving end V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993 (1996) *Annals of Oncology*, 7 (2), pp. 189-195.
15. Lindley, C., McCune, J.S., Thomason, T.E., Lauder, D., Sauls, A., Adkins, S., Sawyer, W.T. Perception of chemotherapy side effects: Cancer versus noncancer patients (1999) *Cancer Practice*, 7 (2), pp. 59-65.
16. Kažić T. Gastrointestinalni sistem. Antiemetici. Pog.14. U: Kažić T. Farmakologija. Klinička farmakologija. 2. izd. Beograd: Integra, Grafolik; 2002. 275-276
17. Berger AM, Clark-Snow AM. Practice of Oncology: Adverse Effects of Treatment: Nausea and Vomiting. Ch.54. In: DeVita VT, Hellman TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005
18. Gralla RJ. Complication of Cancer and its Treatment: Antiemetic Therapy. Ch.142. In: Holland JF, Frei E et al., editors. Cancer Medicine. 5th ed. London: B.C.Decker Inc.; 2000. p.2243-2250
19. http://evs.nci.nih.gov/ftp1/CTCAE/CTCAE_4.03_2010-06_14_Quick_Reference_5x7.pdf (08.06.2015.)
20. Chu E, Takimoto CH, McLeod HL. Principles of Oncology. Pharmacology of Cancer Chemotherapy. Ch.15. In: DeVita VT, Hellman TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
21. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, Beck T, Hainsworth JD, Harker G, Aapro MS, Gandara D, Lindley CM. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol*. 1997 Jan;15(1):103-9.

22. Grunberg SM, Warr D, Gralla RJ, Rapoport BL, Hesketh PJ, Jordan K, Espersen BT. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--state of the art. *Support Care Cancer*. 2011 Mar;19 Suppl 1:S43-7.
23. Grunberg SM, Osoba D, Hesketh PJ, Gralla RJ, Borjeson S, Rapoport BL, du Bois A, Tonato M. Evaluation of new antiemetic agents and definition of antineoplastic agent emetogenicity--an update. *Support Care Cancer*. 2005 Feb;13(2):80-4.
24. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp (08.06.2015.)
25. Blanchard EM, Hesketh PJ. Management of Adverse Effects of Treatment: Nausea and Vomiting. Ch.19. In: DeVita VT, Hellman TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. str. 4716-29.
26. Grunberg SM, Deuson RR, Mavros P et al. Incidence of Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis after Modern Antiemetics. *Cancer*. 2004;100(10):2261-68.
27. Hesketh PJ, Younger J, Sanz-Altamira P et al. Aprepitant as salvage antiemetic therapy in breast cancer patients receiving doxorubicin and cyclophosphamide. *Support Care Cancer*. 2009;17:1065-70.
28. Bardia A, Ettinger DS. Principles of Multidisciplinary Management: Complications of Cancer and their Treatment: Antiemetic Therapy. Ch. 37. In: Holland JF, Frei E et al., editors. *Cancer Medicine*. 8th ed. London: B.C.Decker Inc.; 2010. p.1757-63.
29. Hesketh PJ, Sanz-Altamira P. Aprepitant, dexamethasone, and palonosetron in the prevention of doxorubicin/cyclophosphamide-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2012;20:653-6.
30. http://www.esop.li/downloads/library/quapos4_english.pdf (08.06.2015.)
31. <http://www.mascc.org/antiemetic-guidelines> (08.06.2015.)
32. Leslie RA. Neuroactive substances in the dorsal vagal complex of the medulla oblongata: nucleus of the tractus solitarius, area postrema, and dorsal motor nucleus of the vagus. *Neurochem Int* 1985;7:191.

33. Sanger GJ, Andrews PLR. Treatment of nausea and vomiting: gaps in our knowledge. *Auton Neurosci* 2006;129:3.
34. Hesketh PJ. Understanding the pathobiology of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Oncology* 2004;18:9.
35. Miller AD, Wilson VJ. "Vomiting center" reanalyzed: an electrical stimulation study. *Brain Res* 1983;270:154.
36. Fozard JR. Neuronal 5-HT receptors in the periphery. *Neuropharmacology* 1984;23:1473.
37. Kilpatrick GJ, Jones BJ, Tyers MB. Binding of the 5-HT₃ ligand, (3H) GR65630, to rat area postrema, vagus nerve and the brains of several species. *Eur J Pharmacol* 1989;159:157.
38. Pratt GD, Bowery NG. The 5-HT₃ receptor ligand, (3H)-BRL 43694, binds to presynaptic sites in the nucleus tractus solitarius of the rat. *Br J Pharmacol* 1989;97(Suppl):414P.
39. Andrews PLR, Judd JA. The role of tachykinins and the tachykinin NK1 receptor in nausea and emesis. In: Holzer P, ed. *Handbook of experimental pharmacology*. New York, Berlin: Springer, 2004;359.
40. Tattersall FD, Rycroft W, Francis B, et al. Tachykinin NK1 receptor antagonists act centrally to inhibit emesis induced by the chemotherapeutic agent cisplatin in ferrets. *Neuropharmacology* 1996;35:1121.
41. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;7:16.
42. Naylor RJ, Rudd JA. Mechanisms of chemotherapy/radiotherapy-induced emesis in animal models. *Oncology* 1996;53:8.
43. Hesketh PJ, Van Bells S, Aapro M, et al. 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.
44. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005;13:529.

45. <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-00498-14-001.pdf>
(08.06.2015.)
46. <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-0098-12-002.pdf>
(08.06.2015.)
47. <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-0453-11-001.pdf>
(08.06.2015.)
48. <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-01569-14-001.pdf>
(08.06.2015.)
49. <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-2954-11-001.pdf>
(08.06.2015.)
50. <http://www.alims.gov.rs/ciril/files/lekovi/smpc/515-01-6261-12-001.pdf>
(08.06.2015.)
51. Pokrajac M. Biološka raspoloživost i biološka ekvivalentnost lekova. Pog.11. U: Pokrajac M. Farmakokinetika. 2.dopunjeno izdanje. Beograd: Grafolik; 2002. str.217-240
52. Takimoto CH, Ng CM, Puchalski T. PHARMACOLOGY OF CANCER THERAPEUTICS: Chemotherapy Agents: Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Ch.32. In: DeVita VT, Hellman TS, Rosenberg SA, editors. Cancer: Principles and Practice of Oncology. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011. str. 769-786.
53. Pokrajac M. Farmakokinetika pojedinačne doze leka. Pog.8. U: Pokrajac M. Farmakokinetika. 2.dopunjeno izdanje. Beograd: Grafolik; 2002. str.149-176
54. Pokrajac M. Raspedela lekova. Pog.4. U: Pokrajac M. Farmakokinetika. 2.dopunjeno izdanje. Beograd: Grafolik; 2002. str.47-61
55. Pokrajac M. Farmakokinetika ponovljenog doziranja lekova (stanje ravnoteže). Pog.9. U: Pokrajac M. Farmakokinetika. 2.dopunjeno izdanje. Beograd: Grafolik; 2002. str.197-206
56. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin —the Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J. Clin. Oncol.* 2003; 21,4112–4119.

57. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, Julie MG, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in Latin America. *Cancer* 2003;97, 3090–8.
58. Moertel CG, Reitemeier RJ, Gage RP. A controlled clinical evaluation of antiemetic drugs. *JAMA* 1963;186:116-118
59. Saller R, Hellenbrecht D. High doses of metoclopramide or droperidol in the prevention of cisplatin-induced emesis. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1986;22:1199-203.
60. Endo T, Minami M, Hirafuji M, et al. Neurochemistry and neuropharmacology of emesis—the role of serotonin. *Toxicology* 2000;153:189-201
61. Miner WD, Sanger GJ, Turner DH. Evidence that 5-hydroxytryptamine₃ receptors mediate cytotoxic drug and radiation-evoked emesis. *Br J Cancer* 1987;56:159-162
62. Geling O, Eichler H-G. Should 5-hydroxytryptamine-3 receptor antagonists be administered beyond 24 hours after chemotherapy to prevent delayed emesis? Systematic re-evaluation of clinical evidence and drug cost implications. *J Clin Oncol* 2005;23:1289-1294
63. Tonini G, Vincenzi B, Santini D. New drugs for chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on palonosetron. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2005;1:143-149
64. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005;23:2822-2830 [Erratum, *J Clin Oncol* 2005;23:5851.]
65. Aapro MS, Alberts DS. High-dose dexamethasone for prevention of cisplatin-induced vomiting. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;7:11-14.
66. Hesketh PJ, Harvey WH, Harker WG, et al. A randomized, double-blind comparison of intravenous ondansetron alone and in combination with

- intravenous dexamethasone in the prevention of high-dose cisplatin-induced emesis. *J Clin Oncol* 1994;12:596-600
67. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone, granisetron, or both for the prevention of nausea and vomiting during chemotherapy for cancer. *N Engl J Med* 1995;332:1-5
68. Latreille J, Stewart D, Laberge F, et al. Dexamethasone improves the efficacy of granisetron in the first 24 h following high-dose cisplatin chemotherapy. *Support Care Cancer* 1995;3:307-312
69. Ioannidis JP, Hesketh PJ, Lau J. Contribution of dexamethasone to control of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis of randomized evidence. *J Clin Oncol* 2000;18:3409-3422
70. Wampler G. The pharmacology and clinical effectiveness of phenothiazines and related drugs for managing chemotherapy-induced emesis. *Drugs* 1983;25:Suppl 1:35-51
71. Gralla RJ. Metoclopramide: a review of antiemetic trials. *Drugs* 1983;25:Suppl 1:63-73
72. Blower PR. The role of specific 5-HT₃ receptor antagonism in the control of cytostatic drug-induced emesis. *Eur J Cancer* 1990;26:Suppl 1:S8-S11
73. Tramer MR, Carroll D, Campbell FA, Reynolds DJ, Moore RA, McQuay HJ. Cannabinoids for control of chemotherapy induced nausea and vomiting: quantitative systematic review. *BMJ* 2001;323:16-21
74. Navari RM, Einhorn LH, Passik SD, et al. A phase II trial of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2005;13:529-534
75. Navari RM, Einhorn LH, Loehrer PJ Sr, et al. A phase II trial of olanzapine, dexamethasone, and palonosetron for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a Hoosier Oncology Group study. *Support Care Cancer* 2007;15:1285-1291
76. Bowcock SJ, Stockdale AD, Bolton JA, Kang AA, Retsas S. Antiemetic prophylaxis with high dose metoclopramide or lorazepam in vomiting induced by chemotherapy. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1879-1879

77. Laszlo J, Clark RA, Hanson DC, Tyson L, Crumpler L, Gralla R. Lorazepam in cancer patients treated with cisplatin: a drug having antiemetic, amnesic, and anxiolytic effects. *J Clin Oncol* 1985;3:864-869
78. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. In: Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. DRUGS in PREGNANCY and LACTATION, sixth edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. from [http://medicalcity-iq.net/medlib/Drugs %20in %20 Pregnacy %20 and %20 Lactation %206ed.pdf](http://medicalcity-iq.net/medlib/Drugs%20in%20Pregnacy%20and%20Lactation%206ed.pdf) (08.06.2015.)
79. Pokrajac M. Interakcije i neželjeni efekti lekova. Interakcije lekova. Pog. 13. U: Pokrajac M. Farmakokinetika. 2.dopunjeno izdanje. Beograd: Grafolik; 2002. str.265-280
80. Ugrešić N, Stanimirović V, Đukić LJ i sar. Posebna područija farmakoterapije. Interakcije lekova i pregled klinički značajnih interakcija lekova. Pog.3. U: Ugrešić N, Stanimirović V, Đukić LJ i sar. Farmakoterapijski vodič. Beograd: Zavod za farmaciju Srbije; 2005.godina. str. 673-729.