

DOI 10.34883/PI.2021.12.4.017

Мангуби В.А.

Харьковская областная клиническая психиатрическая больница № 3, Харьков, Украина

Mangubi V.

Kharkiv Regional Clinical Psychiatric Hospital No 3, Kharkiv, Ukraine

## Оланзапин: современные концепции применения\*

Olanzapine: Modern Application Concepts

### Резюме

В статье рассматриваются особенности применения оланзапина как антипсихотического препарата в психиатрии, а также пути возможной коррекции метаболического синдрома, ассоциированного с применением атипичных антипсихотиков, использование оланзапина в качестве антиэметогенного средства и как адъюванта при лечении анорексии, которые частично носят экспериментальный характер и находятся на стадии изучения и внедрения.

**Ключевые слова:** оланзапин, атипичные антипсихотики, метаболический синдром, ассоциированный с антипсихотиками набор массы тела (ААНМТ).

### Abstract

The article examines the features of the use of olanzapine as an antipsychotic drug in psychiatry. Also, ways of possible correction of metabolic syndrome associated with the use of atypical antipsychotics. The use of olanzapine as an antiemetic agent and as an adjuvant in the treatment of anorexia, which is partially experimental in nature and is under study and implementation.

**Keywords:** olanzapine, atypical antipsychotics, metabolic syndrome, antipsychotic-associated weight gain (AAWG).

Несмотря на многочисленные клинические испытания новых антипсихотических препаратов и постепенное введение в практику некоторых из них, отмечается возврат интереса многих исследователей и клиницистов к хорошо известным препаратам, в частности к оланзапину. Скорее всего, это можно объяснить как длительным отсутствием введенных в широкую клиническую практику новинок, так и разочарованиями в профилях эффективности и безопасности последних введенных на рынок молекул. Несмотря на ожидания улучшенной метаболической безопасности так называемого третьего поколения антипсихотиков (брекспипразола, карипразина, ингаляционного локсапина,

\* На правах рекламы.

луматеперона, люразидона, пимавапсерина, ролуперидона, илоперидона и трансдермального азенапина) и на наличие обнадеживающих публикаций [15], отсутствует длительный период наблюдения и по некоторым препаратам информация все еще носит противоречивый характер.

Более того, некоторые авторы [19] прямо указывают на сильную корреляцию между выраженностью метаболических нарушений и уровнем ответа на антипсихотическую терапию для всех антипсихотиков, особенно для клозапина и оланзапина. Эта связь между метаболическими эффектами и эффективностью лечения может быть напрямую связана с ингибированием GSK-3 $\beta$  (киназы гликоген-синтазы 3 бета), с избыточной активностью которой связывают как минимум один из патогенетических путей шизофрении [9]<sup>1</sup>. В таком случае побочные эффекты антипсихотиков в виде набора массы тела и некоторые сопутствующие метаболические расстройства углеводного обмена могут быть проявлением неспецифического влияния на патогенетические процессы основного заболевания.

Все еще существующая неудовлетворенность клиницистов и самих пациентов как в отношении эффективности, так и безопасности антипсихотиков, при отсутствии «прорывных» препаратов, стимулирует поиск опций с использованием уже имеющихся лекарств, особенно если появляется возможность нивелирования побочных эффектов.

В последние годы произошел прорыв в медикаментозном лечении ожирения и коррекции избыточного веса и ряда проявлений метаболического синдрома. Сразу несколько кандидатов (семаглутид, лираглутид, дулаглутид и другие агонисты рецепторов GLP-1, а также ингибитор амилиновых рецепторов AM833) показали хорошие результаты в клинических испытаниях, а некоторые (лираглутид, семаглутид) получили соответствующие показания для снижения массы тела. Это, в свою очередь, определило всплеск интереса к возможности применения антипсихотиков, для которых ассоциированный с антипсихотиками набор массы тела (ААНМТ) сам по себе либо со вторичными нарушениями основной триады метаболического синдрома (нарушение толерантности к глюкозе / сахарный диабет II типа и дислипидемия) существенно ограничивал клинические возможности их применения. Имеются многочисленные исследования по медикаментозной коррекции ААНМТ, включая топирамат, метформин, самидорфан, а также комбинацию с фиксированными дозами оланзапина/самидорфана [18].

Важно понимать, что прирост массы тела характерен для большинства, если не для всех антипсихотиков, вопрос, скорее, в степени выраженности этого побочного эффекта.

Обобщая результаты метаанализов, некоторые авторы [17] подчеркивают, что ААНМТ характерен для антипсихотиков, в том числе и традиционных (первой генерации), а [33] указывает на достоверно

---

<sup>1</sup> Также аномальную экспрессию или нарушение регуляции этого фермента связывают с повышенной предрасположенностью к биполярному расстройству либо напрямую считают звеном патогенеза биполярного расстройства [22] и деменции альцгеймеровского типа [21].

повышенный риск ААНМТ у самых последних по введению в клиническую практику атипичных антипсихотиков. При оценке риска ААНМТ со стороны пациента следует учитывать результаты метаанализов, обобщенные Musil [17]. В частности, более молодые пациенты с более низким исходным ИМТ более подвержены ААНМТ. Также считается, что наиболее выраженный прирост массы наблюдается в первые недели лечения, однако возможен и более отсроченный эффект.

Рейтинг антипсихотиков по степени риска ААНМТ, в общем, ожидаем, однако интересна эволюция оценки способности антипсихотиков вызывать набор веса. Из последних обзоров, основанных на широких результатах метаанализов, интересна работа [33]. На основании более ста метаанализов установлено, что антипсихотики приводили к статистически значимому приросту массы тела сравнительно с плацебо (0,86 (CI: 0,65; 1,07),  $p < ,001$ ) и значимо более высокому риску набора  $\geq 7\%$  массы тела от исходной (RR=2,04 (1,54; 2,71),  $p < ,001$ ) через 3–12 недель от начала лечения.

В порядке убывания антипсихотики расположились следующим образом: оланзапин, азенапин, рисперидон, арипипразол, кветиапин XR, брекспипразол, карипразин и люразидон. Даже относительно новые карипразин и брекспипразол характеризуются значимо более высоким набором массы тела по сравнению с плацебо.

Сравнивая эволюцию оценки способности антипсихотиков вызывать ААНМТ, следует отметить, что надежды получить антипсихотик, лишенный ААНМТ, пока что не оправдались и что в условиях реальной клинической практики арипипразол, относимый ранее к препаратам с относительно низким риском ААНМТ, сейчас относится к среднему риску ААНМТ. Хотя, по данным [33], три антипсихотика (арипипразол, люразидон и кветиапин XR) не ассоциированы с набором веса, превышающим 7% от исходного.

Рейтинг антипсихотиков по риску ААНМТ Barbara B. Barton и др. [33] подчеркивает, что, поскольку ААНМТ характерен для всех антипсихотиков, требуются расширенные исследования механизмов, приводящих к этому побочному эффекту, а также определение предрасположенности пациентов, включая генетические исследования. На этом основании предполагается разработка инструментов идентификации пациентов, предрасположенных к высокому риску ААНМТ, и внедрение их в рутинную клиническую практику для выбора хорошо переносимой терапии, а также обязательное внедрение психообразовательных программ, направленных на предотвращение или снижение ААНМТ (см. рисунок).

В большом проспективном когортном исследовании было показано, что ААНМТ имеет дозозависимый характер (например, прирост массы тела у пациентов, принимавших оланзапин в дозе  $>5$  мг, составил 3,2 кг на шестой неделе и 6,1 кг через 4 года от начала терапии, тогда как при дозе  $\leq 5$  мг прирост массы составил 1,9 кг и 4,4 кг соответственно). ААНМТ на рисперидоне и кветиапине был менее выраженным, но тоже имел дозозависимый характер [20].

Нивелирование одного из основных побочных эффектов наряду с потребностью в высокоэффективной антипсихотике позволило вернуться к дискуссии относительно терапевтического диапазона высоких, превышающих рекомендованные в действующих инструкциях

|                 |                                                                                               |
|-----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Высокий риск    | клозапин<br>оланзапин                                                                         |
| Средний риск    | амисульпирид<br>азенапин<br>илоперидон<br>палиперидон<br>кветиапин<br>рисперидон<br>сертиндол |
| Наименьший риск | арипипразол<br>люразидон<br>зипразидон                                                        |

оланзапин  
азенапин  
рисперидон  
арипипразол  
кветиапин XR  
брекспипразол  
карипразин  
люразидон  
карипразин  
люразидон

Убывание риска  $\approx$

R. Musil et al., 2015

B.B. Barton et al., 2020

#### Рейтинг антипсихотиков по риску ААНМТ Barbara B. Barton и др.

по медицинскому применению дозах (Call for «High-Dose» Olanzapine Research in Treatment-Resistant Psychosis) [14]. Сообщения и исследования по применению высоких (>20 мг/сут) доз оланзапина все еще разрознены, зачастую – противоречивы и пока не дают авторам обзоров говорить о возможности пересмотра существующего терапевтического диапазона. Тем не менее, уменьшение ограничений за счет ААНМТ и сопутствующих метаболических расстройств, особенно за счет синергизма между фармакологическими и нефармакологическими методами [14], может увеличить количество исследований по применению более высоких доз оланзапина, в том числе – превышающих рекомендуемые сейчас.

Что касается оланзапина, то ААНМТ с последующими метаболическими расстройствами являются едва ли не единственным клинически важным побочным эффектом, ограничивающим его применение. В ряде крупных исследований, охватывающих широкую выборку пациентов, были выявлены преимущества в эффективности оланзапина перед атипическими антипсихотиками первой линии [14]. Также отмечалось, что, если исключить ААНМТ и последующие метаболические расстройства, оланзапин имеет более благоприятный профиль безопасности в отношении экстрапирамидных симптомов и не вызывает (или вызывает менее выраженный сравнительно с многими другими атипическими антипсихотиками первой линии) подъем пролактина [14].

Хорошая переносимость оланзапина также подтверждается в когортном десятилетнем проспективном исследовании в условиях реальной клинической практики [16], где исследовалась частота переключения с одного антипсихотика на другой у пациентов с шизофренией и шизоаффективным расстройством. Было показано, что чаще всего приходилось переводить на другой антипсихотик пациентов с рисперидона, относительная частота 1,59 (95% CI, 1,57–1,61), и зипразидона – 1,41 (95% CI, 1,39–1,44). Умеренной частотой переключений характеризовался кветиапин – 1,25 (95% CI, 1,23–1,26), тогда как оланзапин имел

минимальную частоту – 1,11 (95% CI, 1,10–1,12) – переключения (за единицу принят препарат с минимальной частотой переключения – клозапин).

J.T. Kantrowitz и соавт. [14] отмечают, что преимущества в эффективности оланзапина зачастую перевешивают риск ААНМТ, особенно у пациентов с исходно низким риском метаболического синдрома, однако мониторинг метаболических эффектов является строго обязательным, наряду с психообразовательными программами, диетическими ограничениями и стремлением к коррекции возможного ААНМТ до того, как набор веса станет критическим.

Еще одна нетипичная сфера использования оланзапина – онкология. У пациентов с диагнозом «шизофрения» риск смерти от рака примерно на 50% выше, чем у людей того же возраста и пола в общей популяции. Исследования подтвердили повышенную смертность от рака груди, легких и толстой кишки у пациентов с шизофренией. Оланзапин стал широко использоваться в профилактике и лечении индуцированных химиотерапией тошноты и рвоты. Опубликовано большое количество исследований по применению оланзапина в дополнение к другим антиэметикам при различных высокоэметогенных химиотерапевтических протоколах при разнообразной онкопатологии [12, 13, 24, 28].

С учетом позитивных клинических результатов, а также подтверждения фармакоэкономической выгоды [30, 31], оланзапин включается в консенсусы, рекомендации, руководства и протоколы профилактики и лечения индуцированной химиотерапией тошноты и рвоты [26, 27, 29].

В обзоре [26] также отмечается, что последние рандомизированные исследования демонстрируют преимущества оланзапина также и в лечении тошноты и рвоты, связанных с распространенным раком на поздних стадиях опухолевого процесса. Авторы показывают преимущества применения оланзапина в паллиативной помощи.

Эффективность применения оланзапина в качестве противорвотного средства у пациентов с распространенным раком (вне эметогенной химиотерапии) изучалась в открытом многоцентровом исследовании с положительным результатом [25, 34]. Применение низких (1,5 мг/сут) доз оланзапина рекомендуется [35] для уменьшения выраженности симптомов вызванной раком анорексии. В целом в систематическом обзоре оценки влияния оланзапина на качество жизни пациентов со злокачественными опухолями [10] делается вывод о том, что оланзапин имеет положительное влияние на общее качество жизни пациентов (оценку HRQoL), функциональные исходы и/или улучшение симптоматики, причем подчеркивается, что не наблюдалось каких-либо серьезных токсических эффектов. Авторы подчеркивают, что, несмотря на это, требуются исследования показателя HRQoL в качестве первичной точки, рекомендовано использовать оланзапин в паллиативной помощи пациентам со злокачественными опухолями [10].

Последнее время возрос интерес к некоторым антипсихотикам, в частности к оланзапину, в связи с обоснованным предположением, что оланзапин может влиять на основные патогенетические механизмы злокачественной клеточной пролиферации и опухолевой прогрессии. В целенаправленных исследованиях накоплены данные о том, что оланзапин снижал экспрессию сурвивина в линиях раковых стволовых

клеток (CSC) рака легких и рака поджелудочной железы и сенситивизировал их к химиотерапевтическим агентам, таким как 5-фторурацил, гемцитабин и цисплатин, причем эффект был зависим от уровня экспрессии сурвивина [6]. Сурвивин относится к семейству белков – ингибиторов апоптоза (IAP), регулирующих пролиферацию и гибель клеток, позволяя клетке «уклониться» от апоптоза. Сурвивин экспрессируется во время эмбрионального развития, а также стволовыми клетками, отсутствует в большинстве нормальных, терминально дифференцированных тканей, однако активируется при различных раковых заболеваниях [7]. Экспрессия сурвивина в опухолях коррелирует не только с ингибированием апоптоза и снижением скорости гибели клеток, но также с устойчивостью к химиотерапии и агрессивностью опухолей. Таким образом, сурвивин является важной мишенью для противораковых терапевтических средств и, возможно, вакцин [7].

Оланзапин также снижал экспрессию сурвивина клетками рака яичников и повышал их чувствительность к химиотерапевтическим агентам [6]. Авторы делают вывод о том, что оланзапин может оказаться полезным онкологическим пациентам не только в качестве противорвотного средства при индуцированной химиотерапией тошноте и рвоте [CINV], но также за счет потенцирования действия химиотерапевтических агентов за счет подавления сурвивина, с избыточной экспрессией которого связывают множественную устойчивость к химиотерапии.

Также описано повышение оланзапином чувствительности опухолевых клеток к лучевой терапии, в частности клеток глиобластомы [1].

Другая исследовательская группа [9] установила, что лечение оланзапином ингибирует рост клеточных линий глиомы, и выдвинула гипотезу о том, что подавление пролиферации клеток может быть опосредовано аутофагией. В последующем ими же [8] был определен патогенетический путь, являющийся точкой приложения оланзапина. Было доказано, что оланзапин вызывает аутофагию, подавляя NF-κB в клеточной линии глиомы. Авторы считают, что их работа обеспечивает доказательства, подтверждающие использование оланзапина в качестве потенциального противоопухолевого препарата.

Расширение понимания патогенетических механизмов, на которые действует оланзапин, стимулировало исследования применения оланзапина при расстройствах пищевого поведения. Результаты не столь однозначны, однако в ряде исследований и обзоров показана эффективность оланзапина. Помимо уже упоминавшегося положительного терапевтического эффекта на анорексию при распространенном раке [34, 35], есть данные об ограниченном эффекте оланзапина при *anorexia nervosa* [3–5].

По мере накопления данных рандомизированных клинических исследований [2] тон публикаций становится несколько более уверенным. Если в более ранних обзорах тон был более осторожным («антипсихотики второго поколения, особенно оланзапин, по-видимому, демонстрируют некоторую пользу для набора веса при нервной анорексии, хотя не рекомендуются в качестве самостоятельного лечения» [3]), то в более поздних обзорах указывается, что, «хотя нервная анорексия по-прежнему слабо реагирует на любые попытки медикаментозной коррекции, данные последних исследований показывают, что оланзапин

демонстрировал умеренные преимущества в восстановлении массы тела у пациентов с нервной анорексией» [4]. Также говорится об «обнадеживающем применении оланзапина в адъюнктивной терапии набора веса при нервной анорексии» [5]. Наконец, другое исследование [11] свидетельствует, что оланзапин при нервной анорексии восстанавливает вес лучше, чем плацебо, не вызывая при этом неблагоприятных метаболических эффектов, наблюдаемых у голодавших людей.

## ■ ВЫВОДЫ

Уже наработанные психообразовательные подходы вместе с новыми возможностями дополнительной медикаментозной коррекции набора веса и ожирения однозначно расширяют клинические возможности современного оланзапина (Оласина) как одного из самых эффективных атипичных антипсихотиков первой линии. При этом большинство авторов подчеркивают, что:

1. При применении любой антипсихотической терапии требуется постоянный рутинный мониторинг как антропометрических показателей (масса тела, индекс массы тела), так и в случае ААМНТ исходно высокого ИМТ либо исходной предрасположенности к метаболическим нарушениям – лабораторный мониторинг соответствующих показателей углеводного и липидного обмена.
2. В рамках психообразовательных стратегий обязательно уделять внимание режиму питания, диетическим ограничениям, здоровому образу жизни, включая адекватные физические нагрузки для всех пациентов, принимающих антипсихотики. Особое внимание должно быть уделено пациентам с исходно высоким ИМТ и с риском метаболических нарушений.
3. Оланзапин уже широко применяется в онкологии для профилактики и коррекции тошноты и рвоты (в первую очередь – индуцированной химиотерапией, но также и связанной с распространенным раковым процессом). Имеются данные об успешном применении оланзапина для коррекции вызванной раком анорексии, а также улучшения суммарного качества жизни пациентов на паллиативной терапии. Помимо этого, есть основания полагать, что оланзапин повышает чувствительность опухолевых клеток к химиотерапии и лучевой терапии, напрямую воздействуя на патогенетические звенья регуляции опухолевой прогрессии и апоптоза злокачественных клеток. Однако на сегодняшний день в нашей стране такие показания для оланзапина не одобрены.
4. В клинических испытаниях оланзапин продемонстрировал определенный прогресс в лечении пациентов с нервной анорексией, главным образом – в адъюнктивной терапии набора веса, но официальных показаний пока в Украине не зарегистрировано.

UA-OLAC-PUB-112021-001

## ■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Allaghholipour S.Z., Farzipoor S., Ghasemi A., Asgarian-Onman H., Hosseinimehr S.J. (2021) The Radiosensitizing Effect of Olanzapine as an Antipsychotic Medication in Glioblastoma Cell. *Curr Radiopharm.* doi: 10.2174/1874471014666210120100448. Epub ahead of print.
2. Attia E., Steinglass J.E., Walsh B.T. (2019) Olanzapine Versus Placebo in Adult Outpatients With Anorexia Nervosa: A Randomized Clinical Trial. *Am J Psychiatry*, 176 (6), pp. 449–56.
3. Davis H., Attia E. (2017) Pharmacotherapy of eating disorders. *Curr Opin Psychiatry*, 30 (6), pp. 452–457. doi: 10.1097/YCO.0000000000000358.
4. Crow S.J. (2019) Pharmacologic Treatment of Eating Disorders. *Psychiatr Clin North Am*, 42 (2), pp. 253–262. doi: 10.1016/j.psc.2019.01.007. Epub 2019 Apr 3.
5. Davis L.E., Attia E. (2019) Recent advances in therapies for eating disorders. *F1000Res*, 8: F1000 Faculty Rev-1693. doi: 10.12688/f1000research.19847.1.
6. Sanomachi T., Suzuki S., Kuramoto K., Takeda H., Sakaki H., Togashi K., Seino S., Yoshioka T., Okada M., Kitahara C. (2017) Olanzapine, an Atypical Antipsychotic, Inhibits Survivin Expression and Sensitizes Cancer Cells to Chemotherapeutic Agents. *Anticancer Res*, 37 (11), pp. 6177–6188. doi: 10.21873/anticancer.12067.
7. Garg H., Suri P., Gupta J.C., Talwar G.P., Dubey Sh. (2016) Survivin: a unique target for tumor therapy. *Cancer Cell International*, v. 16, Article number: 49.
8. Zhu Y., Zhao Y.F., Liu R.S., Xiong Y.J., Shen X., Wang Y., Liang Z.Q. (2019) Olanzapine induced autophagy through suppression of NF-κB activation in human glioma cells. *CNS Neurosci Ther*, 25 (9), pp. 911–921. doi: 10.1111/cns.13127. Epub 2019 Apr 7.
9. Wang Y.X., Xu S.Q., Chen X.H., Liu R.S., Liang Z.Q. (2014) Autophagy involvement in olanzapine-mediated cytotoxic effects in human glioma cells. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15 (19), pp. 8107–13. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.19.8107.
10. Ji M., Cui J., Xi H., Yang Y., Wang L. (2019) Efficacy of olanzapine for quality of life improvement among patients with malignant tumor: A systematic review. *Cancer Rep [Hoboken]*, 2 (4): e1167. doi: 10.1002/cnr2.1167. Epub 2019 Feb 26.
11. Voderholzer U., Haas V., Correll C.U., Körner T. (2020) Medical management of eating disorders: an update. *Curr Opin Psychiatry*, 33 (6), pp. 542–553. doi: 10.1097/YCO.0000000000000653.
12. Wu X., Wu J., Tong G., Cheng B., Chen M., Yu S., He L., Li Z., Wang S. (2020) Efficacy of Olanzapine-Triple Antiemetic Regimen in Patients with Gastrointestinal Tumor and High Risk of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Receiving Moderately Emetogenic Chemotherapy: A Retrospective Study. *Cancer Manag Res*, 12, pp. 6575–6583. doi: 10.2147/CMAR.S254398.
13. Celio L., Saibene G., Lepori S., Festinese F., Niger M., Raspagliesi F., Lorusso D. (2019) Short-course olanzapine to prevent delayed emesis following carboplatin/paclitaxel for gynecologic cancer: a randomised study. *Tumori*, 105 (3), pp. 253–258. doi: 10.1177/0300891619839301. Epub 2019 Apr 4.
14. Kantrowitz J.T., Citrome L. (2008) Olanzapine: review of safety 2008. *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 7, no 6, pp. 761–769. doi: 10.1517/14740330802423234.
15. Orsolini L., De Berardis D., Volpe U. (2020) Up-to-date expert opinion on the safety of recently developed antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 19, no 8, pp. 981–998.
16. Fulonge I., Silva M.T., Lopes L.C. (2021) Switching Between Second-Generation Antipsychotics in Patients with Schizophrenia and Schizoaffective Disorder: 10-Year Cohort Study in Brazil. *Front Pharmacol*, vol. 12, article 638001, doi: 10.3389/fphar.2021.638001.
17. Musil R., Obermeier M., Russ P., Hamerle M. (2015) Weight gain and antipsychotics: a drug safety review. *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 14, no 1, pp. 73–96. doi: 10.1517/14740338.2015.974549.
18. Meftah A.M., Deckler E., Citrome L., Kantrowitz J.T. (2020) New discoveries for an old drug: a review of recent olanzapine research. *Postgrad Med*, 132 (1), pp. 80–90. doi: 10.1080/00325481.2019.1701823. Epub 2020 Jan 3.
19. Hönig G.J. (2018) Esquizofrenia y antipsicóticos: alteraciones metabólicas y efectividad terapéutica [Schizophrenia and antipsychotics: Metabolic alterations and therapeutic effectiveness]. *Vertex*, 29 (138), pp. 139–147. (in Spanish).
20. Bazo-Alvarez J.C., Morris T.P., Carpenter J.R., Hayes J.F., Petersen I. (2020) Effects of long-term antipsychotics treatment on body weight: A population-based cohort study. *J Psychopharmacol*, 34 (1), pp. 79–85. doi: 10.1177/0269881119885918. Epub 2019 Nov 14.
21. Lauretti E., Dincer O., Praticò D. (2020) Glycogen synthase kinase-3 signaling in Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 1867 (5): 118664. doi: 10.1016/j.bbamcr.2020.118664. Epub 2020 Jan 30.
22. Munee A. (2017) Wnt and GSK3 Signaling Pathways in Bipolar Disorder: Clinical and Therapeutic Implications. *Clin Psychopharmacol Neurosci*, 15 (2), pp. 100–114. doi: 10.9758/cpn.2017.15.2.100.
23. Bai Y., Hua S., Wang W., Fan W., Tang W., Zhang Y., Zhang C. (2020) A comprehensive analysis of GSK3B variation for schizophrenia in Han Chinese individuals. *Asian J Psychiatr*, 47: 101832. doi: 10.1016/j.ajp.2019.10.012. Epub 2019 Oct 13.
24. Sutherland A., Naessens K., Plugge E., Ware L., Head K., Burton M.J., Wee B. (2018) Olanzapine for the prevention and treatment of cancer-related nausea and vomiting in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 9 (9): CD012555. doi: 10.1002/14651858.CD012555.pub2.
25. Navari R.M., Pywell C.M., Le-Rademacher J.G., White P., Dodge A.B., Albany C., Loprinzi C.L. (2020) Olanzapine for the Treatment of Advanced Cancer-Related Chronic Nausea and/or Vomiting: A Randomized Pilot Trial. *JAMA Oncol*, 6 (6), pp. 895–899. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.1052.
26. Walsh D., Davis M., Ripamonti C., Bruera E., Davies A., Molassiotis A. (2017) 2016 Updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Management of nausea and vomiting in advanced cancer. *Support Care Cancer*, 25 (1), pp. 333–340. doi: 10.1007/s00520-016-3371-3. Epub 2016 Aug 17.
27. Berger M.J., Ettinger D.S., Aston J., Barbour S., Bergsbaken J., Bierman P.J., Brandt D., Dolan D.E., Ellis G., Kim E.J., Kirkegaard S., Klothe D.D., Lagman R., Lim D., Loprinzi C., Ma C.X., Maurer V., Michaud L.B., Nabell L.M., Noonan K., Roeland E., Rugo H.S., Schwartzberg L.S., Scullion B., Timoney J., Todaro B., Urba S.G., Shead D.A., Hughes M. (2017) NCCN Guidelines Insights: Antiemesis, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*, 15 (7), pp. 883–893. doi: 10.6004/jnccn.2017.0117.
28. Naik R.D., Singh V., Pillai A.S., Dhawan D., Bakshi S. (2020) Olanzapine for Prevention of Vomiting in Children and Adolescents Receiving Highly Emetogenic Chemotherapy: Investigator-Initiated, Randomized, Open-Label Trial. *J Clin Oncol*, 38 (32), pp. 3785–3793. doi: 10.1200/JCO.20.00871. Epub 2020 Sep 15.
29. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y., Clark-Snow R.A., Danso M.A., Dennis K., Dupuis L.L., Dusetzina S.B., Eng C., Feyer P.C., Jordan K., Noonan K., Sparacio D., Somerfield M.R., Lyman G.H. (2017) Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*, 35 (28), pp. 3240–3261. doi: 10.1200/JCO.2017.74.4789. Epub 2017 Jul 31.
30. Chow R., Chiu L., Herrstedt J., Aapro M., Lock M., DeAngelis C., Navari R.M. (2021) Cost-effectiveness analysis of olanzapine-containing antiemetic therapy for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in highly emetogenic chemotherapy (HEC) patients. *Support Care Cancer*, 29 (8), pp. 4269–4275. doi: 10.1007/s00520-020-05977-x. Epub 2021 Jan 7.
31. Chanthawong S., Lim Y.H., Subongkot S., Chan A., Andalusia R., Ahmad Bustamam R.S., Chaiyakunapruk N. (2019) Cost-effectiveness analysis of olanzapine-containing antiemetic therapy for managing highly emetogenic chemotherapy in Southeast Asia: a multinational study. *Support Care Cancer*, 27 (3), pp. 1109–1119. doi: 10.1007/s00520-018-4400-1. Epub 2018 Aug 15.
32. Pettersson D., Gissler M., Hällgren J., Ösby U., Westman J., Bobo W.V. (2020) The overall and sex- and age-group specific incidence rates of cancer in people with schizophrenia: a population-based cohort study. *Epidemiol Psychiatr Sci*, 29: e132. doi: 10.1017/S204579602000044X.
33. Barbara B., Barton, Felix Segger, Kai Fischer, Michael Obermeier, Richard Musil. *Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis.* doi: 10.1080/14740338.2020.1713091. Epub 2020 Mar 12.
34. Signe Harder, Mogens Groenvold, Jesper Isaksen, Jarl Sigaard, Karin Bruun Frandsen, Mette Asbjørn Neergaard, Lise Mondrup, Jørn Herrstedt. *Antiemetic use of olanzapine in patients with advanced cancer: results from an open-label multicenter study.* doi: 10.1007/s00520-018-4593-3. Epub 2018 Dec 14.
35. Hideki Okamoto, Koyo Shono, Natsuko Nozaki-Taguchi (2019) Low-dose of olanzapine has ameliorating effects on cancer-related anorexia. *Cancer Manag Res*, 11, pp. 2233–2239. doi: 10.2147/CMAR.S191330.

Подана/Submitted: 12.11.2021

Принята/Accepted: 15.11.2021

Контакты/Contacts: psihea@recipe.by