

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30

**Цитирование:** Румянцев А. А., Покатаев И. А., Федянин М. Ю., Тюляндина А. С., Трякин А. А., Тюляндин С. А. Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией // Злокачественные опухоли 2018; 3:21–30

## Оланзапин в профилактике и лечении тошноты и рвоты, связанной с химиотерапией

А. А. Румянцев, И. А. Покатаев, М. Ю. Федянин, А. С. Тюляндина, А. А. Трякин, С. А. Тюляндин

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

**Резюме:** Тошнота и рвота (ТиР), развивающаяся на фоне химиотерапии, оказывает значимое влияние на повседневную жизнь онкологических пациентов, снижая ее качество. В данной статье проведен анализ современных рекомендаций по лечению и профилактике ТиР, а также данных об эффективности трехкомпонентных режимов профилактики ТиР, являющихся стандартом поддерживающей терапии у пациентов, получающих высокоэметогенную терапию. Подробно рассмотрены данные о различных аспектах применения нейролептика оланзапина – экономически доступного, мощного и безопасного средства профилактики и лечения ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии. Оценены перспективные направления изучения данного препарата в онкологической практике, а также препятствия, мешающие его внедрению в рутинную клиническую практику российских онкологов.

**Ключевые слова:** тошнота, рвота, химиотерапия, тошнота и рвота, индуцированные химиотерапией, оланзапин, апрепитант

### Введение

Тошнота и рвота (ТиР), индуцированная химиотерапией, может оказывать значительное негативное влияние на качество жизни онкологических пациентов, снижать их приверженность к лечению и ухудшать его эффективность. Выраженная ТиР может приводить к нарушению питания и водно-электролитного баланса, что представляет непосредственную угрозу жизни. До появления современных антиэметогенных препаратов ТиР были одними из наиболее «грозных» осложнений химиотерапии с точки зрения пациентов [1]. Применяемые в настоящее время режимы противорвотной терапии позволили значительно уменьшить риск данных осложнений, однако эта проблема до конца не решена.

Профилактика ТиР позволяет сохранить качество жизни пациентов и минимизировать риск появления так называемой «рвоты ожидания», связанной с предшествующим негативным опытом пациентов. В настоящей статье мы провели анализ современных подходов к проведению оптимальной профилактики ТиР, связанной с химиотерапией, и проанализировали перспективные направления развития в данной области.

### Определение эметогенного потенциала отдельных препаратов и режимов химиотерапии

Выбор режима противорвотной терапии должен основываться на эметогенном потенциале планируемого лече-

ния. Противоопухолевые препараты разделяются на четыре класса: высоко-, умеренно, низко- и минимальноэметогенные [2, 3]. Риск ТиР при использовании препаратов данных классов в отсутствие адекватной профилактики составляет >90, 30–90, 10–30 и <10% соответственно. Такое разделение было впервые предложено Хескет П. Дж. (Hesketh P.J.) с соавторами в 1997 г., эта классификация широко используется в настоящее время [4].

На сегодняшний день к высокоэметогенным относят режимы, содержащие цисплатин, карбоплатин (в дозе  $AUC \geq 4$ ), доксорубин ( $\geq 60$  мг/м<sup>2</sup>), эпирубин ( $\geq 90$  мг/м<sup>2</sup>), циклофосфамид ( $>1500$  мг/м<sup>2</sup>), ифосфамид ( $\geq 2$  г/м<sup>2</sup> за одно введение), кармустин ( $>250$  мг/м<sup>2</sup>), дакарбазин, мехлорэтамин, стрептозоцин. Их применение требует использования многокомпонентных схем профилактики ТиР с включением антагонистов NK<sub>1</sub>- и 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, глюкокортикостероидов [3].

Хескет П. Дж. (Hesketh P.J.) предложил алгоритм оценки эметогенности неклассифицированных многокомпонентных режимов химиотерапии. Для расчета риска ТиР используются данные об эметогенном потенциале каждого из компонентов режима химиотерапии. Применяются следующие правила [4]:

- Наличие в составе режима химиотерапии хотя бы одного высокоэметогенного препарата предполагает высокую эметогенность всего режима лечения.
- Каждый умеренно эметогенный препарат (30–90% риска развития ТиР), входящий в состав режима, увеличивает его общую эметогенность на один уровень.
- Наличие одного или более низкоэметогенного препарата (10–30%) в составе режима лечения повышает его эметогенность суммарно на один уровень.

- Препараты с минимальным эметогенным потенциалом (<10% риска развития ТиР в отсутствие профилактики) не учитываются при расчете.

В качестве примера приведем режимы химиотерапии FOLFIRINOX/FOLFOXIRI. В их состав входят фторурацил (низкий эметогенный потенциал, 10–30%), кальция фоллинат, оксалиплатин (умеренный эметогенный потенциал, 30–90%) и иринотекан (умеренный эметогенный потенциал, 30–90%). В соответствии с классификацией наличие в составе этого режима химиотерапии двух умеренно эметогенных препаратов и одного низкоэметогенного позволяет оценить общую эметогенность режима как высокую.

Помимо этого, необходимо учитывать существование ряда индивидуальных факторов, ассоциированных с повышением риска ТиР на фоне химиотерапии. К наиболее изученным из них относятся пол, возраст, наличие в анамнезе ТиР на фоне ранее проводимой химиотерапии [5]. Риск также выше у пациентов, не употребляющих алкоголь. Результаты некоторых исследований показали, что риск ТиР на фоне химиотерапии у женщин приблизительно в два раза выше, чем у мужчин [6]. Возраст  $\geq 55$ –60 лет, а также анамнез злоупотребления алкоголем оказывают протективный эффект. Отметим, что принятая в настоящее время классификация Хескет П. Дж. (Hesketh P.J.) не учитывает перечисленные факторы.

### Оценка эффективности антиэметогенной терапии

Унифицированные критерии эффективности антиэметогенной терапии важны для изучения потенциала новых лекарственных препаратов и создания эффективных комбинаций. Выбор понятных и клинически значимых критериев позволяет корректно оценить эффективность терапии, сравнить ее с другими схемами и сделать выводы о клинической ценности полученных данных. В настоящее время выделяют три основных вида ТиР, связанных с химиотерапией [2]:

- острая ТиР, развивающаяся в течение 0–24 ч. с момента проведения химиотерапии;
- отсроченная ТиР, которая развивается в течение >24–120 ч. с момента проведения химиотерапии;
- ТиР ожидания (антисипаторная), которая представляет собой условно-рефлекторный патофизиологический процесс, связанный с предшествующим негативным опытом на фоне проведения химиотерапии.

Существующая практика предусматривает раздельную оценку эффективности противорвотной терапии в острый (0–24 ч.), отсроченный (24–120 ч.) и в общий (0–120 ч.) периоды лечения. Острая ТиР характеризуется наибольшей выраженностью и развивается в течение нескольких часов с момента проведения химиотерапии. Отсроченная ТиР отличается меньшей интенсивностью, но может про-

должаться в течение длительного времени [7]. Например, у пациентов, получающих цисплатин-содержащую химиотерапию, отсроченная ТиР достигает пика в период 24–72 ч. с момента проведения химиотерапии, постепенно ослабевая с течением времени [8].

Наиболее часто в клинических исследованиях используется показатель «полного ответа» (complete response) на терапию, который определяется как отсутствие эпизодов рвоты и потребности в дополнительном использовании противорвотных средств. Также используются такие показатели, как полный контроль тошноты и тотальный контроль (total control: отсутствие рвоты, потребности в дополнительных противорвотных средствах, а также отсутствие или только минимальная тошнота). Использование этих конечных точек поддерживается рекомендациями Европейского Медицинского Агентства (European Medical Agency, EMA) [9].

Для объективизации выраженности ТиР используются визуально-аналоговые шкалы, которые предлагают пациенту самостоятельно оценить, насколько сильно его беспокоило то или иное нежелательное явление, в баллах, начиная от 0 («тошноты не было вообще») до 10 («максимально сильная тошнота, насколько можно себе представить»). На основании таких шкал разрабатываются специальные опросники, данные которых используются для оценки эффективности проводимого лечения. В качестве примера можно привести MASCC Antiemesis Tool, разработанный Международной Ассоциацией Поддерживающей Терапии в Онкологии (Multinational Association for Supportive Care in Cancer), а также шкалу MDASI (M. D. Anderson Symptom Inventory). Оба опросника были валидированы для использования в клинической практике [10, 11].

### Профилактика тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии

#### Стандартные режимы профилактики

Современные рекомендации указывают на необходимость трехкомпонентной профилактики ТиР при высокоэметогенной терапии. Наиболее часто применяются режимы с использованием антагонистов  $NK_1$ -рецепторов (апрепитант, фосапрепитант, ролапитант, нетупитант), блокаторов 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов (ондансетрон, гранисетрон, палонсетрон, доласетрон, трописетрон) и глюкокортикоидов. Данные об эффективности таких режимов суммированы в табл. 1.

Во всех проведенных исследованиях было отмечено статистически значимое улучшение контроля ТиР на фоне добавления антагонистов  $NK_1$ -рецепторов к стандартной терапии, частота полного контроля рвоты в период 0–120 ч. составляла 51–90%. Возможные различия могут быть связаны с разной методологией оценок и режимами химиотерапии.

**Таблица 1.** Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием антагонистов NK<sub>1</sub>-рецепторов

Исследование [химиотерапия]	Препараты	Полный контроль в фазы		
		Острая	Отсроченная	Всего
Hesketh et al., 2003 (n=520) [цис-Pt] [12]	АПР/ОНД/ДЕКС	<b>89%*</b>	<b>75%*</b>	<b>73%*</b>
	ОНД/ДЕКС	78%	56%	52%
Poli-Bigelli et al., 2003 (n=523) [цис-Pt] [13]	АПР + ОНД/ДЕКС	<b>83%*</b>	<b>68%*</b>	<b>63%*</b>
	ОНД/ДЕКС	68%	47%	43%
Warr et al., 2005* (n=857) [АС] [14]	АПР + ОНД/ДЕКС	<b>76%*</b>	<b>55%*</b>	<b>51%*</b>
	ОНД/ДЕКС	69%	49%	43%
Grunberg et al., 2011 (n=2322) [цис-Pt] [15]	АПР + ОНД/ДЕКС	89%	74%	72%
	ФАПР + ОНД/ДЕКС	88%	72%	72%
Hesketh et al., 2014 (n=694) [цис-Pt] [16]	НЕРА + ДЕКС	<b>99%*</b>	<b>90%*</b>	<b>90%*</b>
	АПР + ПАЛ/ДЕКС	90%	80%	77%
Rapoport et al., 2015 (n=1110) [цис-Pt] [17]	РОЛ + ГРАН/ДЕКС	<b>84%*</b>	<b>71%*</b>	<b>69%*</b>
	ГРАН/ДЕКС	77%	60%	59%
Suzuki, et al., 2016 (n=827) [цис-Pt] [18]	ПАЛ + АПР/ДЕКС	91,8%	<b>67,2%*</b>	65,7%
	ГРАН + АПР/ДЕКС	91,8%	59,1%	59,1%

ОНД – ондансетрон, ГРАН – гранисетрон, ПАЛ – палонсетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитан, РОЛ – ролапитан, НЕРА – нетупитант/палонсетрон, АС – доксорубин и циклофосфамид

\* различия статистически значимы

### Роль оланзапина в профилактике тошноты и рвоты на фоне высокоэметогенной химиотерапии

Оланзапин – атипичный антипсихотический агент, обладающий ингибирующей активностью в отношении 5-HT<sub>2a</sub>-, 5-HT<sub>2c</sub>-, 5-HT<sub>3</sub>-, 5-HT<sub>6</sub>-рецепторов, дофаминовых рецепторов (D<sub>1-4</sub>), H<sub>1</sub>-гистаминовых рецепторов, а также холинергической и адренергической систем путей передачи сигнала в центральной нервной системе. В России оланзапин зарегистрирован для лечения и поддерживающей терапии шизофрении, маниакальных эпизодов умеренной и средней степени тяжести, для предотвращения рецидивов биполярного психоза [19].

Спектр активности оланзапина и благоприятный профиль безопасности (за исключением опасений о его метаболических эффектах при долговременной терапии) послужили толчком к клиническим исследованиям данного препарата в качестве средства профилактики и лечения ТиР, связанных с химиотерапией.

В ряде исследований I–II фазы была продемонстрирована выраженная активность оланзапина в качестве средства профилактики ТиР, связанной с химиотерапией [20]. В настоящее время эффективность этого препарата показана во множестве рандомизированных исследований (табл. 2).

**Таблица 2.** Эффективность режимов антиэметогенной терапии с использованием оланзапина

Исследование [химиотерапия]	Препараты	Полный контроль в фазы		
		0–24 ч.	24–120 ч.	0–120 ч.
Navari et al., 2011 (n=241) [цис-Pt, АС] [21]	ОЛН + ПАЛ/ДЕКС	97%	77%	77%
	АПР + ПАЛ/ДЕКС	87%	73%	73%
Navari et al., 2016 (n=120) [цис-Pt <sup>1</sup> ] [22]	ОЛН + ПАЛ/ДЕКС	88%	76%	76%
	ФАПР + ПАЛ/ДЕКС	84%	74%	74%
Navari et al., 2016 (n=380) [цис-Pt, АС] [23]	ОЛН + АПР/ПАЛ/ДЕКС	<b>86%*</b>	<b>67%*</b>	<b>64%*</b>
	АПР + ПАЛ/ДЕКС	65%	52%	41%
Yanai et al., 2017 (n=153) [цис-Pt] [24]	ОЛН <sup>2</sup> + АПР/ПАЛ/ДЕКС	99%	78%	76%
	ОЛН <sup>2</sup> + АПР/ПАЛ/ДЕКС	99%	83%	83%
Mizukami et al., 2014 (n=44) [цис-Pt] [25]	ОЛН + АПР/ПАЛ/ДЕКС	100%	<b>100%*</b>	<b>100%*</b>
	АПР/ПАЛ/ДЕКС	100%	73%	68%

ОЛН – оланзапин, ОНД – ондансетрон, АПР – апрепитант, ФАПР – фосапрепитант, ПАЛ – палонсетрон

\* различия статистически значимы

<sup>1</sup> в сочетании с лучевой терапией

<sup>2</sup> сравнивалась эффективность оланзапина в дозе 5 и 10 мг

Основополагающую роль в применении оланзапина в профилактике ТиР на фоне химиотерапии сыграли результаты рандомизированного исследования III фазы, опубликованного Навари Р.М. (Navari R.M.) с соавторами в 2011 г. [21]. Данная работа была посвящена изучению эффективности оланзапина в сравнении со стандартной терапией апрепитантом. Включались пациенты, получавшие высокоэметогенную терапию (цисплатин  $\geq 70$  мг/м<sup>2</sup> или доксорубин/циклофосфамид в дозах  $\geq 50/500$  мг/м<sup>2</sup> соответственно). Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в следующие группы:

- Оланзапин 10 мг день 1–4 внутрь + палонсетрон 0,25 мг день 1 в/в капельно + дексаметазон 20 мг в/в капельно. Препараты назначались за 30–60 мин. до начала химиотерапии.
- Апрепитант 125 мг внутрь день 1, 80 мг внутрь день 2, 3 + палонсетрон 0,25 мг в/в капельно день 1 + дексаметазон 12 мг в/в капельно день 1, дексаметазон 4 мг 2 раза в день во 2–4-й дни курса лечения.

Первичной конечной точкой исследования был полный ответ на антиэметогенную терапию (отсутствие рвоты и потребности в использовании дополнительных противорвотных средств) в остром и отсроченном периодах (0–120 ч. после проведения химиотерапии). Оценка проводилась с использованием шкалы MDASI [26]. Вторичные конечные точки включали профиль безопасности терапии и частоту полного контроля над тошнотой. Целью исследования было доказать превосходство оланзапина над апрепитантом (дизайн superiority).

Всего в исследование был включен 241 пациент. Различий в эффективности терапии выявлено не было. Полный ответ зафиксирован у 77% пациентов в группе оланзапина и 73% – в группе апрепитанта ( $p > 0,05$ ). Оланзапин превосходил апрепитант в контроле над тошнотой в общем периоде терапии (69 и 38%,  $p < 0,05$ ), в первую очередь это было обусловлено лучшим контролем в отсроченном периоде. Авторы не выявили достоверных различий в частоте развития нежелательной седации между группами.

В соответствии с исходной статистической гипотезой это исследование является негативным – его цель не была достигнута. Тем не менее равные показатели эффективности сравниваемых режимов лечения, а также преимущества препарата с точки зрения контроля тошноты послужили росту интереса к оланзапину в качестве противорвотного препарата. Несколько позднее тем же автором были опубликованы результаты рандомизированного исследования II фазы ( $n=120$ ), посвященного сравнению эффективности оланзапина и апрепитанта у пациентов, получающих химиотерапию с использованием цисплатина и фторурацила. Частота полного контроля составила 76% в группе оланзапина и 74% в группе апрепитанта ( $p > 0,05$ ), частота контроля тошноты – 71 и 41% соответственно ( $p < 0,01$ ) [22].

В 2016 г. Навари Р.М. (Navari R.M.) и соавторы опубликовали результаты двойного слепого плацебо-контро-

лируемого рандомизированного исследования III фазы ( $n=380$ ), посвященного изучению эффективности добавления оланзапина к стандартной трехкомпонентной противорвотной терапии [23]. Включались больные, ранее не получавшие химиотерапию, которым планировалось проведение лечения по схеме АС (доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> + циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup>) или цисплатин-содержащая терапия ( $\geq 70$  мг/м<sup>2</sup>).

Всем пациентам проводилась терапия 5-НТ<sub>3</sub>-блокаторами (палонсетрон, гранисетрон или ондансетрон) и дексаметазоном в сочетании с апрепитантом/фосапрепитантом. Рандомизация осуществлялась в группу оланзапина в дозе 10 мг день 1–4 или соответствующего ему плацебо, стратификация – в соответствии с полом, режимом химиотерапии и используемым антагонистом 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов. Первичной конечной точкой был контроль тошноты в период 0–120 ч. с момента проведения лечения, вторичные конечные точки включали частоту полного контроля и безопасность терапии. В 76% случаев пациенты в этом исследовании получали палонсетрон.

Показатель контроля тошноты в группе оланзапина и апрепитанта в остром, отсроченном и общем периодах составил 73,8, 42,2 и 37,3% по сравнению с 45,3, 25,4 и 21,9% в контрольной группе ( $p \leq 0,002$  для всех сравнений). Показатель полного контроля ТиР также был значительно выше в группе оланзапина. Применение оланзапина приводило к увеличению частоты нежелательной седации (тяжелая – в 5% случаев) и повышению аппетита. Седация была наиболее выражена на второй день терапии, к третьему и последующим дням различия между группами оланзапина и плацебо нивелировались.

В 2018 г. Жанг З. (Zhang Z.) и соавторы опубликовали результаты метаанализа 43 исследований ( $n=16609$ ), в которые включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию. Целью проведенной работы было сравнение эффективности трехкомпонентных режимов профилактики ТиР, содержащих оланзапин и антагонисты NK<sub>1</sub>-рецепторов (апрепитант, касопитант, ролапитант, нетупитант). Результаты показали, что применение оланзапина позволяет значительно повысить контроль тошноты по сравнению с апрепитантом (отношение шансов [ОШ] для общего и отсроченного периодов – 3,18 и 3,00 соответственно), касопитантом (ОШ 3,78 и 4,12) и ролапитантом (ОШ 3,45 и 3,20). Была отмечена равная эффективность режимов с оланзапином и антагонистами NK<sub>1</sub>-рецепторов с точки зрения полного контроля рвоты [27].

На основании совокупности вышеуказанных данных NCCN включило оланзапин-содержащие режимы в свои рекомендации для пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию. Четырехкомпонентные режимы с использованием оланзапина, апрепитанта, ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов и дексаметазона позволяют добиться наилучших результатов контроля ТиР [3].



### Рекомендованные режимы применения оланзапина

Так как в исследованиях изучались различные варианты применения оланзапина, оптимальный режим дозирования препарата до конца не изучен (табл. 3). Напомним, что рекомендованный в настоящее время режим дозирования – 10 мг 1 раз в сутки внутрь в 1–4-й дни курса химиотерапии, при этом редуцированные дозы препарата могут обладать не меньшей эффективностью при более благоприятном профиле безопасности. В 2017 г. Янай Т. (Yanai T.) и соавторы опубликовали результаты рандомизированного двойного слепого исследования II фазы, посвященного сравнению эффективности дозы оланзапина 5 и 10 мг в сочетании со стандартной терапией апрепитантом, палонсетроном и дексаметазоном [24]. Оланзапин назначался в 1–4-й дни курса, остальные препараты – в стандартных терапевтических дозах. Включались пациенты, получающие цисплатин-содержащую химиотерапию ( $\geq 50$  мг/м<sup>2</sup>). Была отмечена равная эффективность сравниваемых режимов.

Частота нежелательной седации была ниже в группе оланзапина в дозе 5 мг (53,3% в группе 10 мг и 45,5% в группе 5 мг). Исследование не обладало достаточной мощностью для проведения прямого сравнения эффективности терапии, но его результаты могут служить основанием для будущих работ в данной области. На возможную эффективность оланзапина в дозе 5 мг также указывают результаты нескольких небольших исследований. Музуками Н. (Mizukami N.) с коллегами применяли препарат в дозе 5 мг внутрь перед сном в течение 5 дней, начиная за один день до химиотерапии [25]. Это может снижать выраженность нежелательной седации по сравнению со стандартным режимом дозирования препарата. В настоящее время рекомендации NCCN предлагают использовать редуцированную дозу оланзапина при лечении пациентов, которые неудовлетворительно переносят препарат в стандартной дозе 10 мг/сут. [3].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что оланзапин является эффективным препаратом для контроля ТиР, связанной с химиотерапией. Можно предположить, что данный препарат по своей эффективности

не уступает апрепитанту по показателю контроля рвоты и превосходит его с точки зрения профилактики тошноты, что важно для поддержания высокого качества жизни пациентов.

Оланзапин обладает рядом фармакоэкономических преимуществ перед NK<sub>1</sub>-антагонистами. На момент написания статьи стоимость одной упаковки оланзапина (28 таблеток), достаточной для проведения семи курсов химиотерапии, составляет 300–2500 рублей. В то же время одна упаковка апрепитанта или фосапрепитанта стоит 4000–4500 рублей. Низкая цена оланзапина в сочетании с высокой эффективностью и безопасностью делает этот препарат особенно привлекательным для стран с низким и умеренным уровнем доходов.

### Лечение «прорывной» тошноты и рвоты

Под данным термином понимается ТиР, которая развивается на фоне адекватно проведенной профилактической терапии и требует дополнительной коррекции. В соответствии с современными рекомендациями для лечения «прорывной» ТиР можно использовать бензодиазепины, метоклопрамид, дексаметазон, блокаторы 5-HT<sub>3</sub>-рецепторов, а также оланзапин [2, 3]. Навари Р.М. (Navari R.M.) и соавторы в 2011 г. опубликовали результаты двойного слепого исследования III фазы (n=276), посвященного изучению эффективности оланзапина в качестве средства лечения «прорывной» ТиР [28]. Включались пациенты, получавшие высокоэметогенную химиотерапию (цисплатин или АС), у которых на фоне проведения профилактической трехкомпонентной антиэметогенной терапии (фосапрепитант, палонсетрон, дексаметазон) была отмечена «прорывная» ТиР.

Рандомизация осуществлялась в соотношении 1:1 в группу оланзапина 10 мг/сут. в течение трех дней или метоклопрамида 10 мг × 3 раза в сут., включение пациентов в протокол и процедуры рандомизации осуществлялись до проведения химиотерапии. В исследование было включено 276 пациентов, «прорывная» ТиР развивалась

Таблица 3. Режимы антиэметогенной терапии с использованием оланзапина

Исследование	Режим терапии
Navari et al., 2011 (n=241) [21]	ОЛН 10 мг день 1–4 + ПАЛ 0,25 мг день 1 + ДЕКС 20 мг день 1
Navari et al., 2016 (n=380) [23]	ОЛН 10 мг день 1–4 + АПР 125 мг день 1, 80 мг день 2, 3 + ПАЛ* 0,25 мг + ДЕКС 12 мг день 1, 8 мг день 2, 3
Yanai et al., 2017 (n=153) [24]	ОЛН 5 мг день 1–4 + АПР 125 мг день 1, 80 мг день 2, 3 + ПАЛ 0,75 мг день 1 + ДЕКС 12 мг день 1, 8 мг день 2, 3
Mizukami et al., 2014 (n=44) [25]	ОЛН 5 мг день 0–5 + АПР 125 мг день 1, 80 мг день 2, 3 + ПАЛ 0,75 мг день 1 + ДЕКС 10 мг день 1, 7 мг день 2–4

ОЛН – оланзапин, АПР – апрепитант, ПАЛО – палонсетрон, ДЕКС – дексаметазон

\* допускалось использование других 5-HT<sub>3</sub>-ингибиторов

у 108 из них. Показатель полного контроля рвоты составил 70% в группе оланзапина по сравнению с 31% в группе метоклопрамида ( $p < 0,01$ ), контроль тошноты был достигнут у 68 и 23% пациентов соответственно ( $p < 0,01$ ). Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что оланзапин может быть предпочтительным препаратом в сравнении с метоклопрамидом при лечении ТиР, развившейся на фоне стандартной профилактической антиэметогенной терапии [28].

### Краткие данные о профиле безопасности оланзапина

Одним из наиболее заметных нежелательных эффектов оланзапина является седация, которая может снижать приверженность пациентов к терапии и создавать неудобства при проведении лечения, особенно – в амбулаторном режиме. По данным мета-анализа [29], около 35% пациентов при применении оланзапина испытывают седацию/повышенную сонливость. Навари Р.М. (Navari R.M.) сообщил о развитии тяжелой седации у 5% пациентов. Это нежелательное явление достигает максимальной выраженности ко второму дню применения препарата, а затем постепенно ослабевает, несмотря на продолжающееся применение оланзапина [23].

Оланзапин, как и другие антипсихотические препараты, повышает риск возникновения экстрапирамидных симптомов (ЭПС), включая паркинсонизм, дистонию и тремор. Частота ЭПС возрастает по мере увеличения дозы оланзапина, к факторам риска относится молодой и пожилой возраст пациентов, женский пол, а также предсуществующий паркинсонизм и/или болезнь Паркинсона. Совместное применение оланзапина и метоклопрамида повышает риск ЭПС, применять данную комбинацию следует с осторожностью. Наиболее эффективными средствами для купирования ЭПС являются антипаркинсонические препараты, а также дифенгидрамин (25–50 мг в/м). Эффективность последнего объясняется его выраженной антихолинергической активностью [30].

Оланзапин также может оказывать влияние на метаболические процессы в организме. Это повышает риск развития и усугубления течения гиперлипидемии и сахарного диабета [31, 32]. Описаны также случаи электролитных нарушений на фоне применения препарата [33]. Помимо этого, применение оланзапина может способствовать увеличению массы тела пациентов. Отметим, что метаболические эффекты оланзапина в основном проявляются при длительном применении препарата. Их развитие при использовании оланзапина в течение короткого периода времени менее вероятно.

### Перспективные направления в развитии антиэметогенной терапии

Как было упомянуто выше, до конца нерешенным вопросом является оптимальный режим дозирования оланзапина: рекомендованная в настоящий момент доза препарата 10 мг обладает высокой эффективностью, но повышение риска нежелательной седации ограничивает использование этого препарата в широкой клинической практике. Имеющиеся данные показывают, что использование сниженной дозы оланзапина может обладать аналогичной эффективностью при более благоприятном профиле безопасности. Наиболее подходящей для дальнейших исследований представляется доза 5 мг/сут.

Результаты доклинических исследований показали, что оланзапин обладает аффинностью в отношении 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов, причем показатель константы диссоциации ( $pK_a$ ) оланзапина примерно в 1,5 раза ниже, чем у ингибиторов 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов первого поколения (ондансетрон, гранисетрон), а также второго поколения (палонсетрон) [34, 35]. В исследованиях, посвященных сравнению эффективности апрепитанта и оланзапина, данные препараты назначались вместе с палонсетроном, основным преимуществом которого, по сравнению с более «старыми» аналогами, является длительный период полувыведения. В контексте фармакодинамических характеристик оланзапина роль длительной блокады 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов путем назначения палонсетрона неясна, а применение короткодействующих препаратов может быть не менее эффективным.

Более того, современные схемы профилактики ТиР на фоне высокоэметогенной химиотерапии предполагают использование дексаметазона в течение 3–4 дней после химиотерапии. Дексаметазон является эффективным средством для предотвращения отсроченной ТиР, однако его применение сопряжено со значительным риском нежелательных эффектов, вызванных его негативным влиянием на метаболические процессы и слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Результаты недавнего исследования III фазы ( $n=396$ ) показали, что на фоне длительной блокады 5-НТ<sub>3</sub>-рецепторов палонсетроном отказ от назначения дексаметазона во второй и третий дни курса лечения не приводит к ухудшению контроля тошноты/рвоты [36]. Возможно, то же справедливо и при применении оланзапина?

Неясной остается роль четырехкомпонентных режимов противорвотной терапии. В соответствии с проведенными исследованиями, такие режимы могут являться наиболее эффективными, однако критерии отбора пациентов для их назначения отсутствуют. Низкие показатели полного контроля ТиР, отмеченные в работе Навари Р.М. (Navari R.M.), делают невозможным сравнение результатов с другими исследованиями. На наш взгляд, представляется целесообразным разработку моделей, позволяющих

щих выделять пациентов с очень высоким риском ТиР на фоне химиотерапии на основании индивидуальных факторов пациента и данных об эметогенности проводимой химиотерапии.

### Проблемы практического использования оланзапина в России

Несмотря на вышеперечисленные преимущества оланзапина, препарат не находит широкого применения в качестве антиэметогенного средства в России. В действующих версиях рекомендаций Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) [2], а также Ассоциации онкологов России (АОР) [37] указания на возможность применения оланзапина в качестве средства профилактики ТиР на фоне химиотерапии отсутствуют. Авторы рекомендаций RUSSCO ограничились внесением оланзапина только в качестве средства лечения «прорывной» ТиР [2], в рекомендациях АОР препарат не упоминается [37].

Существующие инструкции по применению оланзапина, действующие на территории России [19] и других стран мира, не предполагают использование препарата для профилактики и лечения ТиР. Это приводит к неурегулированности правовых отношений при использовании оланзапина в качестве антиэметогенного средства. Очевидно, что отсутствие профилактики ТиР как в инструкции по применению, так и в клинических рекомендациях, резко ограничивает использование препарата в рутинной практике. При этом, несмотря на отсутствие регистрации оланзапина в США как средства профилактики и лечения ТиР, ASCO и NCCN включили его в свои клинические рекомендации по антиэметогенной терапии [3, 38].

С учетом вышеперечисленных аспектов нами было инициировано рандомизированное клиническое исследование II фазы, посвященное сравнению эффективности оланзапина и апрепитанта в качестве средства профилактики тошноты и рвоты у пациентов, получающих высокоэметогенную химиотерапию (NCT03478605). Рандомизация будет осуществляться в соотношении 1:1 в группу оланзапина 5 мг в сутки день 0–4 или в группу апрепитанта 125 мг внутрь день 1, 80 мг внутрь день 2, 3, оба препарата будут назначаться в сочетании с ондансетроном и дексаметазоном в стандартной терапевтической дозе. Планируется включение 94 пациентов. Основная цель исследования – сравнить эффективность оланзапина и апрепитанта с точки полного контроля тошноты (грант 2018–01-YS-ECI [РакФонд]).

### Заключение

Современные режимы профилактики ТиР, индуцированной химиотерапией, позволили значительно улучшить качество жизни пациентов и снизить риск развития этого осложнения. Многие пациенты сохраняют способность работать даже на фоне проведения высокоэметогенной терапии – по данным современных публикаций показатель полного контроля ТиР может достигать 80–90%.

Тем не менее наиболее эффективные комбинации препаратов не всегда доступны для использования в клинической практике. Это указывает на необходимость разработки безопасных и эффективных режимов противорвотной терапии – как с клинической, так и с экономической точки зрения. Оланзапин может стать основой для разработки таких режимов профилактики ТиР.

### Информация об авторах:

**Алексей А. Румянцев**, аспирант отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Илья А. Покатаев**, к.м.н., н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: pokia@mail.ru

**Михаил Ю. Федянин**, д.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: fedianinmu@mail.ru

**Александра С. Тюляндина**, к.м.н., с.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atjulandina@gmail.com

**Алексей А. Трякин**, д.м.н., г.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: atryakin@gmail.com

**Сергей А. Тюляндин**, д.м.н., проф., зав. отделением клинической фармакологии и химиотерапии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Россия, e-mail: stjulandin@gmail.com

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3-21-30

**For citation:** Rumyantsev A. A., Pokateev I. A., Fedyanin M. Yu., Tjulandina A. S., Tryakin A. A., Tjulandin S. A. Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Malignant Tumours* 2018; 3:21–30 (In Russ.)

## Olanzapine for the prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting

A. A. Rumyantsev, I. A. Pokateev, M. Yu. Fedyanin, A. S. Tjulandina, A. A. Tryakin, S. A. Tjulandin

N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia

**Abstract:** Chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) has tremendous negative impact on daily life of cancer patients and their quality of life. In this article we analyzed current clinical guidelines in preventive measures and treatment of CINV as well as efficacy of recommended standard regimens for CINV prevention in patients receiving high emetogenic chemotherapy (HEC). We summarized existing data about olanzapine – affordable antipsychotic agent with potent antiemetic activity which is quite useful for CINV prophylaxis in patients receiving HEC. We highlighted possible future directions for research of olanzapine in oncology and reasons that preclude integration of this drug in routine clinical practice in Russia.

**Keywords:** nausea, vomiting, chemotherapy-induced nausea and vomiting, olanzapine, aprepitant

### Information about the authors:

**Alexey A. Rumyantsev**, MD, PhD student, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: alexeymma@gmail.com

**Ilya A. Pokataev**, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: pokia@mail.ru

**Mikhail Yu. Fedyanin**, MD, DSc Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: fedyaninmu@mail.ru

**Alexandra S. Tjulandina**, MD, PhD Med, Senior Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: atjulandina@gmail.com

**Aleksey A. Tryakin**, MD, DSc Med, Principal Researcher, Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: atryakin@gmail.com

**Sergey A. Tjulandin**, MD, DSc Med, Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology and Chemotherapy, N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow, Russia, e-mail: stjulandin@gmail.com

### Литература • References

1. Griffin A.M., Butow P. N., Coates A. S., Childs A. M., Ellis P. M. et al. On the receiving end. V: Patient perceptions of the side effects of cancer chemotherapy in 1993. *Ann. Oncol.* 1996. Vol. 7. P. 189–195.
2. Владимирова Л. Ю., Гладков О. А., Когония Л. М., Королева И. А., Семиглазова Т. Ю. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2. 2017. Т. 7. С. 466–476. [Vladimirova L. Yu., Gladkov O. A., Kogoniya L. M., Koroleva I. A., Semiglazova T. Yu. et al. Prakticheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu toshnoty i rvoty u onkologicheskikh bol'nykh. *Zlokachestvennye opukholi: Prakticheskie rekomendatsii RUSSCO #3s2.* 2017. Vol. 7. P. 466–476 (In Russ.)].
3. NCCN Clinical Practice Guidelines Version 1.2018. Antiemesis.



4. Hesketh P.J., Kris M.G., Grunberg S.M., Beck T., Hainsworth J.D. et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15(1). P. 103–109.
5. Pollera C.F., Giannarelli D. Prognostic factors influencing cisplatin-induced emesis. *Cancer.* 1989. Vol. 64. P. 1117–1122.
6. Hesketh P., Navari R., Grote T., Gralla R., Hainsworth J. et al. Double-blind, randomized comparison of the antiemetic efficacy of intravenous dolasetron mesylate and intravenous ondansetron in the prevention of acute cisplatin-induced emesis in patients with cancer. *J. Clin. Oncol.* 1996. Vol. 14. P. 2242–2249.
7. Roila F., Donati D., Tamberi S., Margutti G. Delayed emesis: Incidence, pattern, prognostic factors and optimal treatment. *Support Care Cancer.* 2002. Vol. 10. P. 88–95.
8. Kris M.G., Gralla R.J., Clark R.A., Tyson L.B., O'Connell J.P. et al. Incidence, course, and severity of delayed nausea and vomiting following the administration of high-dose cisplatin. *J. Clin. Oncol.* 1985. Vol. 3. P. 1379–1384.
9. EMA Guideline On Non-Clinical And Clinical Development Of Medicinal Products For The Treatment Of Nausea And Vomiting Associated With Cancer Chemotherapy. Dec 14, 2006. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/12/WC500017746.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/12/WC500017746.pdf) (accessed 01.05.2018).
10. Molassiotis A., Coventry P.A., Stricker C.T., Clements C. et al. Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting: the MASCC antiemesis tool. *J. Pain Symptom Manage.* 2007. Vol. 34(2). P. 148–159.
11. Jones D., Zhao F., Fisch M.J., Wagner L.I., Patrick-Miller L.J. et al. The validity and utility of the M.D. Anderson Symptom Inventory in patients with prostate cancer: evidence from the Symptom Outcomes and Practice Patterns (SOAPP) data from the Eastern Cooperative Oncology Group. *Clin. Genitourin. Cancer.* 2014. Vol. 12(1). P. 41–49.
12. Hesketh P.J., Grunberg S.M., Gralla R.J. 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. Vol. 21. No. 22. P. 4112–4119.
13. Poli-Bigelli S., Rodrigues-Pereira J., Carides A.D. et al. Addition of the Neurokinin 1 Receptor Antagonist Aprepitant to Standard Antiemetic Therapy Improves Control of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *Cancer.* 2003. Vol. 97. P. 3090–3098.
14. Warr D.G., Hesketh P.J., Gralla R.J. 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. Clinical Oncology.* 2005. Vol. 23. P. 2822–2830.
15. Grunberg S., Chua D., Maru A. et al. Single-Dose Fosaprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated With Cisplatin Therapy: Randomized, Double-Blind Study Protocol – EASE. *J. Clin. Oncol.* 2011. Vol. 29(11). P. 1495–1501.
16. Hesketh P.J., Rossi G., Rizzi G., Palmas M., Alyasova A. et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized dose-ranging pivotal study. *Annals of Oncology.* 2014. Vol. 25. P. 1340–1346.
17. Rapoport B.L., Chasen M.R., Gridelli C., Urban L., Modiano M.R. et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16(9). P. 1079–1089.
18. Suzuki K., Yamanaka T., Hashimoto H., Shimada Y., Arata K. et al. Randomized, double-blind, phase III trial of palonosetron versus granisetron in the triplet regimen for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting after highly emetogenic chemotherapy: TRIPLE study. *Annals of Oncology.* 2016. Vol. 27. P. 1601–1606.
19. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата оланзапин от 15.10.2017. Государственный реестр лекарственных средств. Доступно по адресу <http://grls.rosminzdrav.ru>. Последний доступ 01.04.2018. [Instruction for the medical use of olanzapine. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (accessed 01.04.2018) (In Russ.)].
20. Chow R., Chiu L., Navari R., Passik S., Chiu N. et al. Efficacy and safety of olanzapine for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) as reported in phase I and II studies: a systematic review. *Support Care Cancer.* 2016. Vol. 24(2). P. 1001–1008.
21. Navari R.M., Gray S.E., Kerr A.C. et al. Olanzapine Versus Aprepitant for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting: A Randomized Phase III Trial. *J. Support Oncol.* 2011. Vol. 9. P. 188–195.
22. Navari R.M., Nagy C.K., Le-Rademacher J., Loprinzi C.L. Olanzapine versus fosaprepitant for the prevention of concurrent chemotherapy radiotherapy-induced nausea and vomiting. *J. Community Support Oncol.* 2016. Vol. 14(4). P. 141–147.
23. Navari R.M., Qin R., Ruddy K.J., Liu H., Powell S.F. et al. Olanzapine for the Prevention of Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting. *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. P. 134–142.

24. Yanai T., Iwasa S., Hashimoto H., Ohyanagi F., Takiguchi T. et al. A double-blind randomized phase II dose-finding study of olanzapine 10 mg or 5 mg for the prophylaxis of emesis induced by highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. *Int. J. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 23(2). P. 382–388.
25. Mizukami N., Yamauchi M., Koike K., Watanabe A., Ichihara K. et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J. Pain Symptom Manage.* 2014. Vol. 47(3). P. 542–550.
26. Cleeland C.S., Mendoza T.R., Wang X.S., Chou C., Harle M.T. et al. Assessing symptom distress in cancer patients: the M.D. Anderson Symptom Inventory. *Cancer.* 2000. Vol. 89. P. 1634–1646.
27. Zhang Z., Zhang Y., Chen G., Hong S., Yang Y. et al. Olanzapine-Based Triple Regimens Versus Neurokinin-1 Receptor Antagonist-Based Triple Regimens in Preventing Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting Associated with Highly Emetogenic Chemotherapy: A Network Meta-Analysis. *Oncologist.* 2018. Vol. 23(5). P. 603–616.
28. Navari R., Nagy C.K., Gray S.E. et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2013. Vol. 21. P. 1655–1663.
29. Yoodee J., Permsuwan U., Nimworapan M. Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017. Vol. 112. P. 113–125.
30. Brunton L., Chabner B.A., Knollman B. et al. Pharmacotherapy of Psychosis and Mania. In: *Goodman and Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th Edition.* New York: McGraw-Hill Education LLC., 2011. P. 428–440.
31. Hirsch L., Yang J., Bresee L., Jette N., Patten S. et al. Second-Generation Antipsychotics and Metabolic Side Effects: A Systematic Review of Population-Based Studies. *Drug Saf.* 2017. Vol. 40(9). P. 771–781.
32. Zhang Y., Liu Y., Su Y., You Y., Ma Y. et al. The metabolic side effects of 12 antipsychotic drugs used for the treatment of schizophrenia on glucose: a network meta-analysis. *BMC Psychiatry.* 2017. Vol. 17(1). P. 373.
33. Anil S.S., Ratnakaran B., Suresh N. et al. A case report of rapid-onset hyponatremia induced by low-dose olanzapine. *J. Family Med. Prim. Care.* 2017. Vol. 6(4). P. 878–880.
34. Kast R.E., Foley K.F. Cancer chemotherapy and cachexia: mirtazapine and olanzapine are 5-HT<sub>3</sub> antagonists with good anti-nausea effects. *Eur. J. Cancer Care (Engl).* 2007. Vol. 16(4). P. 351–354.
35. Del Cadia M., De Rienzo F., Weston D.A., Thompson A.J., Menziani M.C. et al. Exploring a potential palonosetron allosteric binding site in the 5-HT<sub>3</sub> receptor. *Bioorg. Med. Chem.* 2013. Vol. 21(23). P. 7523–7528.
36. Ito Y., Tsuda T., Minatogawa H., Kano S., Sakamaki K. et al. Placebo-Controlled, Double-Blinded Phase III Study Comparing Dexamethasone on Day 1 With Dexamethasone on Days 1 to 3 With Combined Neurokinin-1 Receptor Antagonist and Palonosetron in High Emetogenic Chemotherapy. *J. Clinical Oncology* [Published online before print, Feb 14, 2018].
37. Абрамов М.Е., Болотина Л.В., Булавина И.С., Возный Э.К., Горубунова В.А и др. Клинические рекомендации по профилактике и лечению тошноты и рвоты у больных, получающих химио- и лучевую противоопухолевую терапию. Ассоциация Онкологов России. Москва, 2014. 26 стр. Доступно по адресу: <http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2014/49.pdf>. Последний доступ 15.05.2018. [Abramov M.E., Bolotina L.V., Bulavina I.S., Voznyi E.K., Gorubunova V.A et al. Klinicheskie rekomendatsii po profilaktike i lecheniyu toshnoty i rvoty u bol'nykh, poluchayushchikh khimio- i lucheuyu protivopukholevuyu terapiyu (Clinical recommendations for the prevention and treatment of nausea and vomiting in patients receiving chemo- and radiation antitumor therapy). Assotsiatsiya Onkologov Rossii (Association of Russian Oncologists). Moscow, 2014. 26 p. (In Russ.)].
38. Hesketh P.J., Kris M.G., Basch E., Bohlke K., Barbour S.Y. et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J. Clin. Oncol.* 2017. Vol. 35(28). P. 3240–3261.