

# МЕДИКАМЕНТОЗНА АЛЕРГІЯ: ПРАКТИЧНЕ ОНОВЛЕННЯ 2022 Р. ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНІ ЗАСОБИ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ

*Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук*



Гіперчутливі реакції – це несприятливі реакції на певні препарати, які зазвичай не можна передбачити та які не пов'язані з відомими побічними ефектами цих препаратів. У розвитку деяких з таких реакцій лежать імунні механізми, тому вони відносяться до медикаментозної алергії. Натомість інші не мають алергічного компоненту та є наслідком активності інших компонентів імунної системи.

Тяжкість негайних РГЧ варіює від нетяжкого шкірного висипу до анафілаксії; вони зазвичай опосередковані опасистими клітинами. Відтерміновані реакції виникають через 6-24 години після введення препарату та пов'язані з ефектами Т-лімфоцитів. Місцеві специфічні реакції (мукозит, алопеція, синдром «рука – нога», зміни нігтів) призводять до скасування препарату та є зворотними. Можуть також виникати доброякісні відтерміновані екзантеми, які підлягають симптоматичному лікуванню пероральними  $H_1$ -гістаміноблокаторами ( $H_1$ -ГБ), і тяжкі шкірні реакції (синдром Стівенса – Джонсона й токсичний епідермальний некроліз, сироваткова хвороба, DRESS-синдром і гострий генералізований екзантематозний пустульоз), які зазвичай свідчать про потребу в абсолютному уникненні причинного препарату.

Відсутність стандартизованого підходу до введення пацієнтів із РГЧ нерідко призводить до уникнення хіміопрепаратів першої лінії в осіб, які могли би без ускладнень перенести повторне введення препарату.

Основні підходи до медичної допомоги в разі підозри на РГЧ до хіміопрепарату включають десенсибілізацію, шкірні проби для стратифікації ризику, стратифікацію ризику без шкірних проб і пробного введення препарату, уникнення причинного препарату (за наявності альтернативного засобу аналогічної ефективності). Якщо клінічна оцінка відповідає РГЧ, емпірична десенсибілізація є доцільною

та безпечною й може навіть бути проведена за неможливості виконати шкірні проби (наприклад, за умови амбулаторного прийому без доступу до хіміотерапевтичних препаратів для проби). Кандидатами для проведення десенсибілізації до хіміопрепаратів є особи з РГЧ 1 типу (опосередкованими опасистими клітинами й IgE-залежними), включаючи анафілаксію. Для внутрішньовенних препаратів найчастіше використовують трьохетапні протоколи десенсибілізації, хоча чимраз збільшується доказова база того, що одноетапні протоколи мають аналогічну ефективність і безпеку, даючи можливість простішої та менш часозатратної десенсибілізації.

Пацієнти без переконливого анамнезу РГЧ не потребують десенсибілізації та зазвичай добре відповідають на повторне введення хіміотерапевтичного засобу. До таких пацієнтів належать особи із симптомами свербіжжю або набряку губ без об'єктивних ознак ураження шкіри під час інфузії чи з виникненням почервоніння шкіри без свербіжжю, висипу або кропив'янки через кілька годин після введення препарату. Якщо симптоми є нетяжкими (відчуття припливу жару чи свербіжжю без кропив'янки, біль у спині) або пацієнт занепокоєний повторним введенням препарату, може застосовуватися премедикація  $H_1$ -ГБ та інфузія препарату з меншою швидкістю.

Десенсибілізація має виконуватися в тих випадках, коли для препаратів першої лінії немає доцільної



**ТАБЛИЦЯ. Приклад одноконтейнерного протоколу десенсибілізації до карбоплатину**

Крок	Швидкість введення (мл/год)	Час (хв)	Доза (мг)	Об'єм (мл)	Концентрація після змішування з допоміжною рідиною (мг/мл)
1	0,1	15	0,0135	0,025	0,005332
2	0,2	15	0,0269	0,05	0,010559
3	0,5	15	0,0673	0,125	0,025643
4	1,2	15	0,1616	0,3	0,057697
5	2,5	15	0,3366	0,625	0,107701
6	5	15	0,6731	1,25	0,179501
7	10	15	1,3463	2,5	0,269251
8	20	15	2,6925	5	0,359002
9	40	15	5,385	10	0,430802
10	60	15	8,0775	15	0,461574
11	80	15	10,7701	20	0,478669
12	150	67,7	91,1497	169,3	0,504846

Примітки: оксаліплатин 120 мг / 24 мл розводиться на 200 мл 5% розчину декстрази у воді, і загальна концентрація розчину становить 0,5385 мг/мл. Доза (мг) = швидкість (мл/год) × час/60 (год) × концентрація (мг/мл). 5% декстроза вводиться зі швидкістю 10 мл/год.

стратифікації ризику водночас створюють додаткові проблеми у зв'язку з підвищенням фінансових і часових витрат, потребою в багатьох візитах до клініки та потенційним відтермінуванням лікування. Безпечним методом ведення пацієнтів після РГЧ на препарати платини залишається емпірична десенсибілізація.

*Консенсусне твердження 30. У стратифікації ризику та веденні пацієнтів з анамнезом негайних АР на хіміопрепарати на основі платини можуть допомогти дані про первинну РГЧ і результати шкірної проби.*

Шкірні проби використовуються тоді, коли вони можуть вплинути на прийняття рішення щодо лікування, не відтермінуючи надання допомоги. Слід зауважити, що приблизно у 8-8,5% випадків негативних шкірних проб у пацієнта все одно розвивається РГЧ, причому іноді – під час спроби проведення десенсибілізації. Результат проби може змінитися з негативного на позитивний після наступних контактів із карбоплатином, якщо часовий інтервал між пробю та розвитком РГЧ перевищує 6 місяців.

Шкірні проби не варто проводити з препаратами, здатними провокувати утворення на шкірі пухирів, як-от доксорубіцин. Карбоплатин у дозі 10 мг/мл також зумовлює локальний некроз шкіри, тому для інтрадермального введення максимальною концентрацією є 5 мг/мл.

Для пацієнтів із РГЧ на карбоплатин запропоновано протокол стратифікації ризику на основі трьох серійних шкірних проб (рис.); вивчаються також одноетапні протоколи.

Для пацієнтів із позитивним результатом шкірної проби запропоновано різні протоколи

десенсибілізації, найвивченіший з яких передбачає 12 кроків і є досить успішним. Складність цих протоколів зумовила винайдення й випробування одноетапного протоколу (табл.).

### Таксани (паклітаксел, доцетаксел)

РГЧ при застосуванні таксанів зазвичай є наслідком впливу допоміжних речовин (наприклад, ліпідного розчинника Cremophor-EL і полісорбатів), а не активної субстанції. На відміну від РГЧ до препаратів на основі платини, роль шкірних проб у разі РГЧ на таксани не з'ясована. Для стратифікації ризику та вибору тактики лікування застосовується оцінка тяжкості первинної РГЧ. Премедикація системними КС та Н<sub>1</sub>-ГБ здатна зменшити частоту реакцій на таксани з 30 до 3%. У разі тяжких первинних РГЧ може проводитися емпірична десенсибілізація.

*Консенсусне твердження 31. У стратифікації ризику та веденні пацієнтів з анамнезом негайних АР на таксани можуть допомогти дані про первинну РГЧ.*

При першому введенні паклітакселу та доцетакселу гіперчутливі реакції виникають у 10-50% випадків, що свідчить про прямий, не-IgE-опосередкований механізм їх розвитку. У зв'язку з цим роль шкірних проб після РГЧ на таксани залишається незрозумілою. Якщо причиною реакцій справді є допоміжна речовина Cremophor-EL, шкірні проби недоцільні.

Попереднє введення системних КС та Н<sub>1</sub>-ГБ може зменшити частоту реакцій на таксани з 30 до 3%, а пацієнтам, у яких усе одно розвинулися реакції негайного типу, може бути проведена

