

# Гіперчутливість до хіміотерапевтичних засобів для лікування новоутворень.

## Огляд літератури

С.В. Зайков<sup>1</sup>, М.А. Ликова<sup>1, 2</sup>, Н.А. Гріцова<sup>1</sup>, Л.В. Веселовський<sup>1</sup>

1. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

2. Медичний центр R+, м. Київ, Україна

**Конфлікт інтересів:** відсутній

**ОБҐРУНТУВАННЯ.** Як і будь-які лікарські засоби, хіміотерапевтичні препарати можуть спричиняти розвиток реакцій гіперчутливості, зокрема вони є третьою причиною смертельних випадків медикаментозно-індукованої анафілаксії в США. Своєчасне виявлення реакцій гіперчутливості в онкології вкрай важливе, оскільки на відміну від інших препаратів (наприклад, антибіотиків чи анестетиків), які можуть бути відносно легко замінені на інші, хіміотерапевтичні препарати часто є унікальними та незамінними для лікування новоутворень. У таких ситуаціях лікар повинен оцінити переваги продовження лікування порівняно з ризиком потенційно смертельної анафілактичної реакції при продовженні хіміотерапії тим препаратом, що спричинив розвиток реакцій гіперчутливості, а також шукати можливості заміни хіміотерапевтичного препарату, який став алергеном, на інший.

**МЕТА.** Аналіз наявних даних щодо етіології, патогенезу, клініки, діагностики та профілактики реакцій гіперчутливості, асоційованих з хіміотерапевтичними препаратами для лікування новоутворень.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Пошук доступних джерел інформації, їх аналітичне опрацювання й обговорення отриманих результатів.

**РЕЗУЛЬТАТИ.** На сьогодні бракує даних і досліджень щодо підходів до діагностики й лікування пацієнтів з новоутвореннями та реакціями гіперчутливості на хіміотерапевтичні препарати. Випадки виникнення гіперчутливих реакцій на хіміотерапевтичні препарати передбачають створення багатодисциплінарної команди у складі алергологів, онкологів і терапевтів для вибору раціональної тактики ведення таких пацієнтів. Для діагностики реакцій гіперчутливості на хіміотерапевтичні препарати слід використовувати клініко-анамнестичний метод, шкірні, лабораторні та за потреби провокаційні тести з лікарськими засобами. З метою лікування та профілактики розвитку реакцій гіперчутливості на хіміотерапевтичні препарати слід застосовувати премедикацію кортикостероїдами й антигістамінними засобами, замінювати препарат-алерген, а в разі неможливості такої заміни проводити десенсибілізацію препаратом-алергеном.

**ВИСНОВКИ.** Проблема розвитку реакцій гіперчутливості на хіміотерапевтичні препарати, що використовуються з метою лікування пацієнтів з новоутвореннями, вкрай важлива та потребує подальшого дослідження.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** новоутворення, хіміотерапевтичні препарати, гіперчутливість, клінічні прояви, діагностика, премедикація, десенсибілізація, алгоритм.

## Hypersensitivity to chemotherapeutic drugs for the treatment of neoplasms. Literature review

S.V. Zaikov<sup>1</sup>, M.A. Lykova<sup>1, 2</sup>, N.A. Hritsova<sup>1</sup>, L.V. Veselovsky<sup>1</sup>

1. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

2. Medical Center R+, Kyiv, Ukraine

**Conflict of interest:** none

**BACKGROUND.** Like any other drug, chemotherapy drugs can cause hypersensitivity reactions and are the third leading cause of drug-induced anaphylaxis deaths in the United States. Timely detection of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs in oncology is extremely important because, unlike other drugs (for example, antibiotics or anesthetics), which can be relatively easily replaced by others, chemotherapeutic drugs are often unique and indispensable for the treatment of neoplasms. In such situations, the doctor should evaluate the benefits of continuing treatment in comparison with the risk of a potentially fatal anaphylactic reaction when continuing chemotherapy with the drug that caused the development of hypersensitivity reactions, and also look for the possibility of replacing the chemotherapeutic drug that has become an allergen with another one.

**OBJECTIVE.** Analysis of existing data on the etiology, pathogenesis, clinic, diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions associated with chemotherapy drugs for the treatment of neoplasms.

**MATERIALS AND METHODS.** Search for available sources of information, their analytical processing and discussion of the obtained results.

**RESULTS.** To date, there is a lack of data and research on approaches to the diagnosis and treatment of patients with neoplasms and hypersensitivity reactions to chemotherapy drugs. Cases of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs require the creation of a multidisciplinary team consisting of allergists, oncologists and therapists to choose rational tactics for managing such patients. For the diagnosis of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs, the clinical and anamnestic method, skin, laboratory and, if necessary, provocation tests with drugs should be used. In order to treat and prevent the development of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs, premedication with corticosteroids and antihistamines, replacement of the allergen drug, and in case of impossibility of such replacement, desensitization with the allergen drug should be used.

**CONCLUSIONS.** The problem of the development of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic drugs used for the treatment of patients with neoplasms is extremely important and requires further research.

**KEY WORDS:** neoplasms, chemotherapeutic drugs, hypersensitivity, clinical manifestations, diagnosis, premedication, desensitization, algorithm.

### Вступ

Хіміотерапевтичні препарати (ХТП) почали використовувати для лікування новоутворень з 1940-х років. Відтоді було впроваджено в клініку значну їх кількість, і попри поширення останніми роками в онкологічній практиці біологічних агентів хіміотерапія залишається золотим стандартом для лікування більшості видів раку, окремо або в комбінації з цільовою терапією, до якої належать моноклональні антитіла й інші біологічні препарати [21, 58]. Проте, як й інші лікарські засоби, ХТП можуть спричиняти розвиток реакцій гіперчутливості (РГЧ), зокрема вони є третьою причиною смертельних випадків медикаментозно-індукованої анафілаксії в США [32]. Про летальні випадки лікування пацієнтів з новоутвореннями ХТП повідомлялося також і в Європі [68]. Майже всі ХТП потенційно можуть індукувати розвиток РГЧ, які спостерігаються приблизно в 5 % пацієнтів, але, найімовірніше, цей показник занижений, оскільки онкологи нечасто повідомляють про реакції легкого та помірного ступенів, а звертають увагу зазвичай лише на тяжкі РГЧ [57].

Слід підкреслити, що своєчасне виявлення РГЧ до ХТП, які використовуються в лікуванні пацієнтів з новоутвореннями, вкрай важливе, оскільки на відміну від інших препаратів (наприклад, антибіотиків чи анестетиків), які можуть бути відносно легко замінені на інші, ХТП часто є унікальними та незамінними для лікування онкологічних захворювань [58]. У таких ситуаціях лікар повинен оцінити переваги продовження лікування порівняно з ризиком потенційно смертельної анафілактичної реакції при продовженні хіміотерапії тим препаратом, який зумовив розвиток РГЧ, а також шукати можливості заміни ХТП-алергену на інший. Отже, своєчасна діагностика РГЧ до ХТП набуває вирішального значення як для лікарів, так і для пацієнтів.

**Метою** цієї публікації є аналіз наявних даних щодо етіології, патогенезу, клініки, діагностики та профілактики РГЧ, асоційованих з ХТП для лікування новоутворень.

### Матеріали та методи

Пошук доступних джерел інформації, їх аналітичне опрацювання й обговорення отриманих результатів.

### Результати

#### Етіологічні чинники РГЧ на ХТП

Усі ХТП для лікування пацієнтів з новоутвореннями можна поділити на три основні категорії з огляду на частоту, з якою вони спричиняють розвиток РГЧ, а саме на засоби з високою, помірною та низькою спроможністю індукувати відповідні реакції [58]. При подальшому викладенні матеріалу переважну увагу буде приділено першій зі вказаних категорій лікарських засобів. Отже, до ХТП, які найчастіше індукують РГЧ, належать сполуки платини, таксани, L-аспарагіназа та похідні подофілотоксину [4, 40, 48, 51, 63, 69]. Серед сполук платини частіше за інших зумовлює РГЧ карбоплатин (за деякими даними, в 46 % пацієнтів, які отримали щонайменше сім інфузій препарату) [4, 37]. Оксалиплатин може індукувати РГЧ приблизно в 15 % (діапазон коливань – 1-25 %) випадків із серйозними проявами реакцій у менш ніж 1 % пацієнтів, тоді як цисплатин є причино-но-значущим алергеном приблизно в 5 % спостережень [78]. Таксани здатні провокувати РГЧ приблизно в 30 % пацієнтів, але частота таких реакцій може знижуватися до менш ніж 5 % у разі проведення премедикації кортикостероїдами й антигістамінними препаратами [35]. Частота РГЧ до аспарагінази коливається від 6 до 43 % випадків, збільшуючись після застосування пацієнтами четвертої дози цього засобу [52, 83]. Частота реакцій на похідні подофілотоксину коливається від 6,5 до 41 % випадків, але переважна більшість (>90 %) цих реакцій є нетяжкими [40].

Таксани мають дуже подібну структуру, оскільки доцетаксел і кабазитаксел походять від загального попередника паклітакселу, але вони у своєму складі можуть відрізнитися солюбілізаторами (наприклад, кремофор EL для паклітакселу або полісорбат (твін-80) для доцетакселу та кабазитакселу). При цьому наночастинки, пов'язані з альбуміном (наб-паклітаксел), позбавлені кремофору EL, тому, можливо, рідше спричиняють РГЧ [20, 34] і можуть застосовуватися в частини пацієнтів з попереднім анамнезом анафілаксії на паклітаксел і доцетаксел, але це питання потребує подальшого вивчення [36, 65]. Особливістю РГЧ до таксанів є їх виникнення під час першого або другого застосування

## ОГЛЯДОВА СТАТТЯ

з подальшим зниженням ризику реакції при повторних уведеннях цих засобів [65]. Також спостерігалися тяжкі перехресні РГЧ між паклітакселом і доцетакселом у значної частини пацієнок з раком молочної залози та яєчників [25, 72].

Сполуки платини (карбоплатин, оксаліплатин, цисплатин) частіше за інші ХТП спричиняють розвиток РГЧ [60]. Зокрема, при повторному використанні цих лікарських засобів ризик РГЧ у пацієнтів з анамнезом попередніх реакцій збільшується вчетверо та зростає тяжкість їхніх клінічних проявів [2, 17, 74, 81]. Результати клінічних досліджень показали, що пацієнти, які отримують карбоплатин повторно протягом 12 або більше місяців після першого його застосування, піддаються підвищеному ризику РГЧ, у тому числі тяжких, а кількість сеансів хіміотерапії ним, що дорівнює 6 або більше, є важливим чинником ризику розвитку РГЧ до платини [55, 74].

Ризик розвитку РГЧ при використанні аспарагінази (нативного препарату *Escherichia coli* для внутрішньовенного введення) асоційований з алелем HLA DRB1 07:01 [9, 29], а відповідні дані про чинники ризику РГЧ для похідних подофілотоксину відсутні.

У таблиці 1 наведено основні чинники ризику розвитку РГЧ при використанні ХТП для лікування пацієнтів з новоутвореннями, узагальнені авторами роботи [58].

### Патогенетичні механізми розвитку РГЧ до ХТП

Патогенетичні механізми РГЧ до ХТП досі уточнюються. Проте відомо, що таксани (паклітаксел, доцетаксел і кабазитаксел) спричиняють РГЧ, які в 95 % випадків розвиваються під час першого або другого використання цих лікарських засобів, причому найсерйозніші реакції виникають протягом перших кількох хвилин від початку інфузії [65]. Імовірно, більшість РГЧ провокується прямою активацією системи комплементу кремофором EL та/або полісорбатом, емульгаторами, що входять до складу цих препаратів. Однак у деяких випадках за допомогою шкірного прик-тесту (ШПТ) доведено ІgЕ-опосередкований механізм негайної РГЧ на таксани [65].

Сполуки платини (цисплатин, карбоплатин, оксаліплатин) також часто можуть спричинити РГЧ після декількох сеансів терапії. Як причина розвитку різноманітних РГЧ ця група препаратів вивчена недостатньо, але вважається, що вони індукують розвиток ІgЕ-опосередкованої гіперчутливості 1 типу, оскільки специфічний ІgЕ до препаратів платини був

ідентифікований у пацієнтів із клінічними проявами РГЧ [6, 11, 12, 61]. Описано лише окремі випадки відстрочених РГЧ після введення солей платини, які, ймовірно, були спричинені Т-клітинними механізмами [14].

Більшість РГЧ, розвиток яких пов'язаний з аспарагіназою, виникають протягом першої години її застосування, хоча повідомлялося й про можливість відстрочених реакцій [8]. Загалом основний механізм РГЧ, асоційованих з аспарагіназою, не повністю зрозумілий. Наявні дані на підставі позитивних ШПТ свідчать про те, що РГЧ на аспарагіназу ґрунтуються на ІgЕ-опосередкованій реакції 1 типу, хоча при цьому можуть бути залучені й інші механізми, зокрема відзначено активацію комплементу, опосередковану ІgG або ІgM [27, 52].

Похідні подофілотоксину (етопозид і теніпозид) є антимітотичними засобами, що використовуються в лікуванні низки злоякісних новоутворень. РГЧ зазвичай виникають після повторного використання цих лікарських засобів, хоча інколи РГЧ спостерігали й під час їх першого введення [40]. У розвиток РГЧ можуть бути залучені як імунологічні, так і неімунологічні механізми [71]. Теніпозид і внутрішньовенний етопозид розчиняються, відповідно, в кремофорі та полісорбаті (твін-80). При цьому пероральний етопозид не асоційований з РГЧ, у зв'язку з чим можна припустити основну роль у розвитку РГЧ на ці ХТП саме розчинників [32, 68].

Отже, проаналізувавши доступні дані щодо патогенетичних механізмів РГЧ до ХТП, можна зробити такі висновки: 1) тяжкі реакції, опосередковані ІgЕ, часто спричиняють сполуки платини; 2) більшість РГЧ, асоційованих з таксанами, пов'язані з прямою активацією системи комплементу цими препаратами, однак у деяких випадках спостерігаються також ІgЕ-опосередковані реакції; 3) РГЧ до похідних подофілотоксину зумовлені як імунологічними, так і неімунологічними механізмами; 4) точна роль специфічних ІgЕ в розвитку РГЧ до таксанів поки що невідома.

### Клінічні прояви РГЧ до ХТП

Практично всі наявні ХТП здатні провокувати розвиток РГЧ, у тому числі анафілаксії. Клінічні ознаки та тяжкість анафілаксії можна класифікувати за Брауном на три ступені [7].

РГЧ зазвичай виникають під час або протягом кількох годин після завершення інфузії препарату, хоча можуть спостерігатися й немиттєві реакції, які з'являються через години або дні після закінчення курсу хіміотерапії. Шкірні

Таблиця 1. Чинники ризику розвитку РГЧ до ХТП [58]

Тип ХТП	Таксани	Сполуки платини	Аспарагіназа
Наявність atopії	Ні	Ні	Ні
Анамнез РГЧ до інших препаратів	Так	Так	Ні
Вік	<70 років	<60 років	Ні
Стать	Ні	Жіноча	Ні
Тип новоутворення	Невідомо	Невідомо	Невідомо
Перелік раніше використаних ХТП	Паклітаксел, доцетаксел	Карбоплатин, оксаліплатин	Аспарагіназа (нативний препарат <i>E. coli</i> )
Збільшення тяжкості попередньої реакції	Так	Так	Так
Попередня історія РГЧ до окремих препаратів	Ні	Ні	Ні

**Таблиця 2.** Клінічні прояви негайних РГЧ до ХТП [7]

Локалізація ураження	Клінічні прояви РГЧ
Шкіра та слизові оболонки	Відчуття жару, почервоніння, свербіж, кропив'янка, ангіонабряк
Голова та шия	Свербіж очей, гіперемія, сльозотеча, періорбітальний набряк, свербіж у носі, ринорея, закладеність носа, чхання. Свербіж або поколювання губ, язика, слизової порожнини рота, металевий присмак, ангіонабряк губ, язичка. Відчуття набряку в горлі, зміна тембру голосу, захриплість, утруднення ковтання, стридор
Респіраторна система	Задишка, скутість грудної клітки, кашель, візінг, ціаноз
Серцево-судинна система	Непритомність, запаморочення, серцебиття, синкопе/зомління, тунельний зір, гіпотонія, зупинка серця
Гастроінтестинальна система	Нудота, блювання, абдомінальні кольки / біль, діарея
Жіноча статева система	Вагінальний свербіж, судоми / маткова кровотеча, нетримання сечі
Нервова система	Тривога, відчуття загибелі, зміни психічного статусу, судоми
Інші	Біль у спині та грудях

прояви, як-от почервоніння та/або свербіж з розвитком кропив'янки, ангіоневротичного набряку й поширеної еритеми, є найчастішими симптомами. Пізніше до них можуть приєднуватися респіраторна та/або шлунково-кишкова симптоматика [84]. У тяжких випадках можуть виникати гіпотонія, інші серцево-судинні розлади, колапс і навіть смерть [15, 28]. Інколи в пацієнтів під час хіміотерапії розвиваються озноб і лихоманка, біль у спині та грудях, які відзначаються при використанні моноклональних антитіл і, ймовірно, спровоковані ноцицепторним стимулом, що опосередкований прозапальним каскадом, а також можливим є розвиток гіпертензії, особливо при застосуванні таксанів [3].

### Діагностичні тести при РГЧ до ХТП

Окрім клініко-анамнестичного методу, який є важливою складовою діагностичного процесу при розвитку РГЧ до лікарських засобів, важливе значення в діагностиці медикаментозної алергії, в тому числі до ХТП, мають шкірні, провокаційні та лабораторні тести з ХТП. За передбачуваних імуніопосередкованих реакцій ШПТ і внутрішньошкірні тести (ВШТ), що проводяться для виявлення медикаментозно-специфічного IgE, корисні лише для відносно незначного числа ХТП, зокрема сполук платини та, ймовірно, для таксанів. Але варто зважати на те, що РГЧ при проведенні хіміотерапії можуть бути спричинені препаратами для премедикації, наприклад кортикостероїдами або антагоністами 5HT<sub>3</sub>-рецепторів серотоніну [30, 70]. Що стосується таксанів, то різні автори повідомляли про позитивні шкірні тести з паклітакселом і доцетакселом у пацієнтів за підозри на розвиток у них РГЧ; це свідчить на користь того, що в деяких випадках РГЧ до таксанів є IgE-опосередкованими [59, 64, 65, 67]. На жаль, немає досвіду проведення шкірних тестів з емульгаторами, які включені до складу ХТП.

Дещо іншою видається ситуація з проведенням шкірних проб (ШП) зі сполуками платини. Результати такого тестування з карбоплатином виявляються позитивними майже в 100 % пацієнтів у разі тяжких реакцій, тоді як позитивні результати тестування з оксаліплатином за гіперчутливості до нього становлять 26-100 % [28, 39, 41, 47, 53, 77, 82]. Дані щодо можливості проведення ШП із цисплатином обмежені [56]. Слід зазначити, що існує ризик виникнення перехресної реактивності між різними препаратами, які містять платину, зокрема описано тяжкі РГЧ для цисплатину й оксаліплатину в пацієнтів з попередніми алергічними

реакціями на карбоплатин [13, 24], але в іншому дослідженні [62] було продемонстровано низький ризик перехресних реакцій між цисплатином та іншими солями платини. Отже, якщо під час проведення хіміотерапії неможливо використати інший клас ХТП, то негативні результати ШП можуть бути корисними у виборі альтернативної безпечної сполуки платини. Щодо інших ХТП, то ШП з ними виявилися позитивними в частини пацієнтів з РГЧ до таких лікарських засобів, як циклофосфамід, прокарбазин, гемцитабін, метотрексат і L-аспарагіназа, проте діагностична та прогностична цінність цих результатів залишається невизначеною [23, 27, 38]. Найкращі результати алерготестування досягаються тоді, коли ШП з неподразнювальними концентраціями ХТП виконуються в інтервалі від 6 тижнів до 6 місяців після виникнення алергічної реакції [53].

ШП 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 [33].

У таблиці 3 наведено неподразнювальні концентрації ХТП для проведення ШП.

Щодо діагностичної цінності ШП з ХТП, на думку вищезгаданих фахівців, можна зробити такі висновки: 1) ШП є найдоступнішими діагностичними тестами (клас рекомендації В); 2) ШП можуть бути корисними для діагностики негайних IgE-опосередкованих РГЧ до сполук платини (клас В) і таксанів (клас С); 3) ВШТ проводиться тоді, коли ШПТ дає негативні результати (клас С); 4) ШП для ХТП є безпечною процедурою для пацієнтів з тяжкими негайними реакціями (клас С); 5) концентрації ХТП для ШП добре стандартизовані для сполук платини й таксанів (клас С); 6) ШП є корисними для стратифікації ризику пацієнтів з РГЧ на сполуки платини й таксани (клас С); 7) ШП можуть бути корисними для оцінювання перехресної реакції між препаратами, що належать до тієї самої групи (клас D); 8) за результатами ШП можна прогнозувати ризик розвитку алергічних реакцій на карбоплатин і оксаліплатин (клас D); 9) потрібна стандартизація ШП для інших груп ХТП; 10) слід визначити роль патч-тесту в діагностиці РГЧ на ХТП.

Медикаментозний провокаційний тест (МПТ) є золотим стандартом діагностики РГЧ на лікарські засоби та передбачає контрольоване введення препарату [1]. Він є корисним інструментом не лише для виявлення або виключення РГЧ

**Таблиця 3.** Неподразнювальні концентрації ХТП для проведення ШП [2, 58]

Препарат	ШПТ, розведення (мг/мл)	ВШТ, розведення (мг/мл)
Паклітаксел	1/10 1 (6)	1/1000 (0,001 [0,006])
		1/100 (0,001 [0,006])
		1/10 (0,6)
Доцетаксел	1/1 4 (1)	1/100 (0,04 [0,01])
		1/10 (0,4 [0,1])
Карбоплатин	1/1 (10)	1/100 (0,1)
		1/10 (1)
Цисплатин	1/1 (10)	1/100 (0,01)
		1/10 (0,1)
		1/1 (1)
Оксаліплатин	1/1 (5)	1/100 (0,05)
		1/10 (0,5)
		1/1 (5)
Л-аспарагіназа	Крапля 5000 КУ	0,01 мл 5000 КУ
Метотрексат	1/1 (10)	1/100 (0,1)
		1/10 (1)
		1/1 (10)
Прокарбазин	1/1 (5)	1/100 (0,05)
Гемцитабін	1/1 (38)	1/1000 (0,0038)
		1/100 (0,038)
		1/10 та 1/1

до ХТП, особливо в пацієнтів, які одночасно отримують декілька лікарських засобів, але й як золотий стандарт для перевірки інших діагностичних тестів [44]. На жаль, опублікованих даних щодо діагностичної цінності МПТ з ХТП недостатньо. У 2013 році був пілотний досвід застосування МПТ з ХТП [43], який пізніше додатково підтвердили ще в кількох дослідженнях [2, 44]. Результати одного дослідження довели, що МПТ особливо корисний, коли пацієнт отримує декілька ХТП одночасно [79], а іншого – що МПТ також можна використовувати для підтвердження толерантності до альтернативних препаратів з можливими перехресними РГЧ, наприклад сполуками платини [62].

Що стосується діагностичної цінності МПТ з ХТП, на думку фахівців, можна зробити такі висновки: 1) МПТ є золотим стандартом для діагностики РГЧ на лікарські засоби (клас А), незважаючи на певні ризики та відсутність універсальної стандартизації оптимальних протоколів для більшості препаратів [22]; 2) МПТ дає змогу не проводити значній кількості пацієнтів непотрібну десенсибілізацію ХТП (клас В); 3) МПТ має хороший профіль безпеки при проведенні його в спеціалізованих центрах (клас В); 4) МПТ є процедурою високого ризику й має проводитися експертним персоналом (клас В); 5) потрібна подальша стандартизація міжнародних і локальних протоколів проведення МПТ з ХТП; 6) потрібні подальші багатоцентрові дослідження в цьому напрямі.

Лабораторна діагностика традиційно вважається третім етапом діагностики РГЧ. Переважно вона ґрунтується

на визначенні наявності специфічних IgE, проведенні тесту на активацію базофілів (ТАБ) і пошуку інших біомаркерів алергічної реакції. Слід зазначити, що діагностична цінність лабораторних тестів для різних ХТП оцінюється по-різному. Наприклад, є лише один зареєстрований випадок визначення специфічного IgE для таксанів [67], але цей підхід з високою специфічністю (71-100 %) і чутливістю (51-75 %) використовується для діагностики РГЧ на сполуки платини [2, 11, 12]. При цьому ТАБ із ХТП використовувався лише в обмеженій кількості випадків зі сполуками платини [31, 45, 50].

Рівень триптази є широко доступним біомаркером як IgE-залежної, так і не-IgE-залежної анафілаксії, в тому числі при проведенні хімотерапії пацієнтам з новоутвореннями [5, 17]. Також було встановлено, що рівень загального IgE може бути маркером гіперчутливості до препаратів платини [10, 44].

Стосовно діагностичної цінності лабораторних тестів з ХТП, на думку фахівців, можна зробити такі висновки: 1) виявлення *in vitro* специфічних IgE для сполук платини є корисним інструментом для діагностики РГЧ до цих препаратів (клас В); 2) потрібні розроблення нових методів діагностики РГЧ до ХТП та пошук ефективніших біомаркерів алергічних реакцій; 3) необхідна подальша стандартизація/валідація методів лабораторної діагностики РГЧ до лікарських засобів, у тому числі до ХТП; 4) потрібне оцінювання ролі загального IgE як прогностичного чинника РГЧ до ХТП.

### Тактика ведення пацієнтів з РГЧ до ХТП

Алергологи рідко стають свідками перших проявів РГЧ до ХТП, оскільки вони зазвичай виникають у онкологічних лікувальних закладах або в амбулаторних умовах. Основна роль алерголога в таких ситуаціях, на думку багатьох фахівців [45, 49, 80], полягає у створенні й очоленні міждисциплінарної команди для подальшого раціонального лікування цих складних пацієнтів. Першим кроком у цьому напрямі має бути визначення причинно-значущих у розвитку РГЧ ХТП за допомогою клініко-анамнестичних даних, методів *in vivo* й *in vitro*. Поінформовані належним чином пацієнти мають самостійно приймати рішення про подальше лікування з урахуванням умов, заснованих на двох фундаментальних питаннях, а саме: показання до лікування (завдання онколога) й оцінювання ризику застосування того чи іншого ХТП (завдання алерголога). Оцінювання ризику має ґрунтуватися на принципі «політика безпеки для пацієнта насамперед» [46]. Виконання цієї процедури потребує посилення співпраці між лікарями різного фаху й наявність можливості проведення премедикації та десенсибілізації ХТП під керівництвом експертів-алергологів.

Премедикація кортикостероїдами й антигістамінними препаратами осіб з високим ризиком розвитку РГЧ вважається ефективною та рекомендована для профілактики РГЧ до похідних подофілотоксину й аспарагінази [18]. Ця процедура дала змогу знизити частоту РГЧ на таксани з 10 до 2-4 % випадків [59]. При цьому премедикація не призвела до неефективності профілактики IgE-опосередкованих алергічних реакцій на солі платини [66]. Крім того, систематичне

Гіперчутливість до ХТП в анамнезі

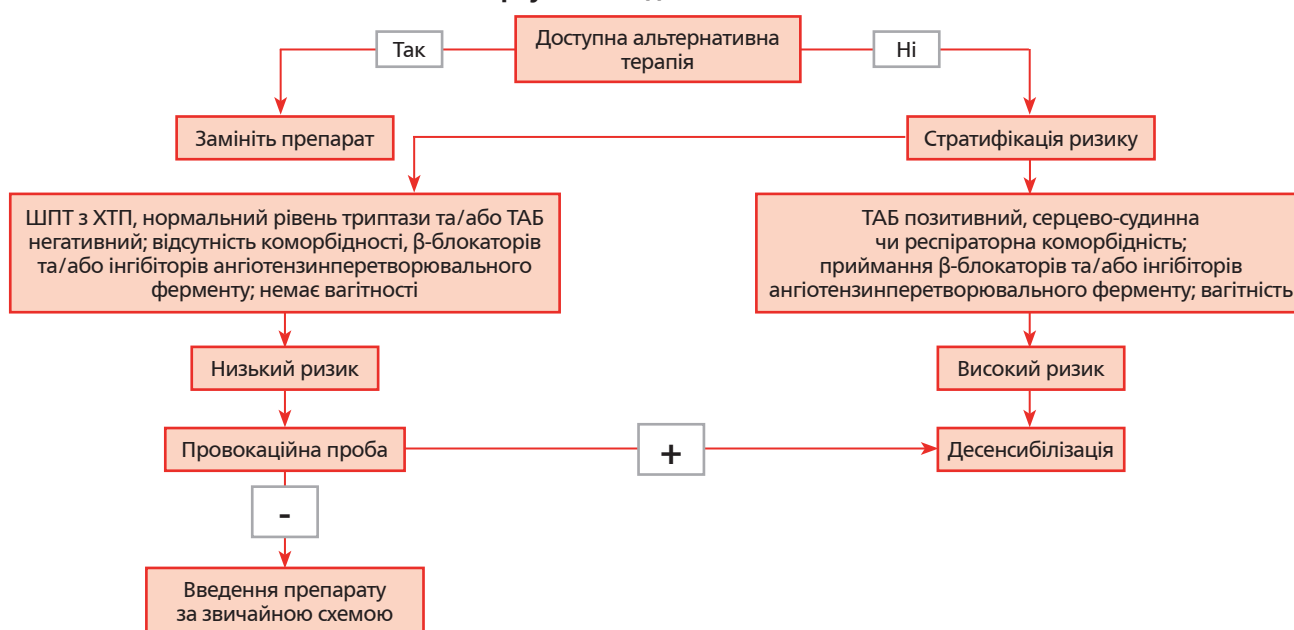


Рис. Алгоритм ведення пацієнтів з РГЧ до ХТП [58]

проведення премедикації кортикостероїдами й антигістамінними препаратами не мало значного впливу на ефективність або безпеку проведення десенсибілізації в пацієнтів з підтвердженою гіперчутливістю до паклітакселу [42]. Проте лікар має враховувати можливість розвитку РГЧ на препарати, що застосовуються при проведенні премедикації.

Загалом фахівці вважають, що премедикація кортикостероїдами й антигістамінними препаратами (наприклад, дексаметазон 20 мг і хлорфенірамін 10 мг внутрішньовенно за 1 годину до хіміотерапії) ефективна для профілактики інфузійних реакцій на таксани середнього та важкого ступенів (клас В), а також для запобігання інфузійним реакціям на похідні подофілотоксину, аспарагіназу та доксорубіцин (клас D). Однак премедикація неефективна в разі справжніх IgE-опосередкованих РГЧ (клас D).

Десенсибілізація причинно-значущими для пацієнта лікарськими засобами – це терапевтичний підхід, що використовується згідно з відповідними протоколами в пацієнтів, які потребують медикаментозної терапії препаратами-алергенами [16]. При правильному проведенні він є відносно безпечним і забезпечує тимчасову толерантність до препаратів, на які пацієнти мали РГЧ негайного типу, включаючи анафілаксію й окремі нетяжкі відстрочені реакції. Десенсибілізація захищає пацієнта від тяжких РГЧ і дає їм можливість отримувати потрібні лікарські засоби протягом хвилин або годин, що запобігає подальшим затримкам у лікуванні критично хворих пацієнтів [76]. Десенсибілізація може тривати кілька годин і передбачати подвоєння дози раз на 15-20 хвилин [33]. Доведено ефективність десенсибілізації при IgE-опосередкованих реакціях на сполуки платини, таксани, доксорубіцин, циклофосфан, ритуксимаб і деякі інші біологічні препарати [19, 26, 54, 73, 75].

Висновки фахівців щодо десенсибілізації ХТП можна звести до таких положень: 1) десенсибілізація дає пацієнтам з РГЧ можливість отримувати необхідні їм препарати протягом від хвилин до годин (клас А); 2) такий підхід показаний пацієнтам з негайними реакціями, анафілаксією (клас В); 3) десенсибілізація запобігає вивільненню медіаторів алергічної реакції тучними клітинами (клас В); 4) вона має дуже добрий профіль безпеки при проведенні в спеціалізованих центрах (клас В); 5) для різних ХТП доступні стандартизовані протоколи (клас С); 6) пацієнти з РГЧ уповільненого типу, за винятком тяжких уражень шкіри, є кандидатами на десенсибілізацію; 7) потрібні подальші дослідження в цьому напрямі.

Тактика ведення пацієнтів з новоутвореннями та РГЧ до ХТП подана на рисунку у вигляді алгоритму, який можна використовувати в реальній клінічній практиці.

**Висновки**

1. На сьогодні, на жаль, бракує даних і досліджень щодо підходів до діагностики й лікування пацієнтів з новоутвореннями та РГЧ на ХТП.
2. Випадки виникнення РГЧ на ХТП передбачають створення багатодисциплінарної команди у складі алергологів, онкологів і терапевтів для вибору раціональної тактики ведення таких пацієнтів.
3. Для діагностики РГЧ на ХТП слід використовувати клініко-анамнестичний метод, шкірні, лабораторні та за потреби провокаційні тести з лікарськими засобами.
4. З метою лікування та профілактики розвитку РГЧ на ХТП слід застосовувати премедикацію кортикостероїдами й антигістамінними засобами, замінювати препарат-алерген, а в разі неможливості такої заміни проводити десенсибілізацію ХТП-винуватцем.

## Література/References

- Aberer W, Bircher A, Romano A, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy*. 2003; 58: 854-863.
- Alvarez-Cuesta E, Madrigal-Burgaleta R, Angel-Pereira D, et al. Delving into cornerstones of hypersensitivity to antineoplastic and biological agents: value of diagnostic tools prior to desensitization. *Allergy*. 2015; 70: 784-794.
- Asthana R, Wan Z.L., Hershberg A., et al. Pain descriptors of taxane acute pain syndrome (TAPS) in breast cancer patients – a prospective clinical study. *Support. Care Cancer*. 2020; 28: 589-598.
- Baldo B.A., Pagani M. Adverse events to non-targeted and targeted chemotherapeutic agents. Emphasis on hypersensitivity responses. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2014; 34: 565-596.
- Banerji A., Lax T., Guyer A., et al. Management of hypersensitivity reactions to carboplatin and paclitaxel in an outpatient oncology infusion center: a 5-year review. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 428-433.
- Brault F., Waton J., Poreaux C., Schmutz J.L., Barbaud A. Hypersensitivity to platinum salts and taxanes: the value of skin tests and tolerance induction procedures. *Ann. Dermatol. Venereol.* 2017; 144: 685-695.
- Brown S.G. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 114: 371-376.
- Browne E., Moore C., Lu Z., et al. Characteristics of intravenous PEG-asparaginase hypersensitivity reactions in patients undergoing treatment for acute lymphoblastic leukemia. *J. Pediatr. Oncol. Nurs.* 2018; 35: 103-109.
- Burke M.J. How to manage asparaginase hypersensitivity in acute lymphoblastic leukemia. *Future Oncol.* 2014; 10: 2615-2627.
- Caiado J., Brás R., Paulino M., Costa L., Castells M. Rapid desensitization to antineoplastic drugs in an outpatient immunology clinic. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2020; 125 (3): 325-333.e1. <https://dx.doi.org/10.1016/j.anai.2020.04.017>.
- Caiado J., Castells M. Presentation and diagnosis of hypersensitivity to platinum drugs. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2015; 15: 15-20. DOI: 10.1007/s11882-015-0515-3.
- Caiado J., Venemalm L., Pereira-Santos M.C., et al. Carboplatin-, oxaliplatin-, and cisplatin-specific IgE: cross-reactivity and value in the diagnosis of carboplatin and oxaliplatin allergy. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2013; 1: 494-500.
- Callahan M.B., Lachance J.A., Stone R.L., et al. Use of cisplatin without desensitization after carboplatin hypersensitivity reaction in epithelial ovarian and primary peritoneal cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2007; 197 (199): e1-4.
- Calvo M., De Barrio J., Sainz S., Infante P., Tornero M.L. Delayed cutaneous eruption to platinum salts chemotherapy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: S309.
- Castells M.C. Anaphylaxis to chemotherapy and monoclonal antibodies. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2015; 35: 335-348.
- Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 140: 321-333.
- Castells M.C., Tennant N.M., Sloane D.E., et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2008; 122: 574-580.
- De Angelo D.J., Arellano M., Advani A., et al. Prevention and management of asparaginase/pegasparaginase-associated toxicities in adults and older adolescents: recommendations of an expert panel. *Leuk. Lymphoma*. 2011; 52: 2237-2253.
- de las Vecillas Sánchez L., Alenazy L., Garcia-Neuer M., Castells M. Drug hypersensitivity and desensitizations: mechanisms and new approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2017; 18: 1316-1332.
- de Leon M.C., Bolla S., Greene B., Hutchinson L., Del Priore G. Successful treatment with nab-paclitaxel after hypersensitivity reaction to paclitaxel and docetaxel. *Gynecol. Oncol. Case Rep.* 2013; 5: 70-71.
- De Vita Junior V.T., Lawrence T.S., Rosenberg S.A. Principles and practice of oncology. 11<sup>th</sup> edition 2018; cap. 17 "Cancer Immunotherapy", pag. 218; Wolter Kluwer Health Editor.
- Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014; 69: 420-437.
- Dilley M.A., Lee J.P., Broyles A. Methotrexate hypersensitivity reactions in pediatrics: evaluation and management. *Pediatr. Blood Cancer*. 2017; 64: e26306.
- Dizon D.S., Sabbatini P.J., Aghajanian C., Hensley M.L., Spriggs D.R. Analysis of patients with epithelial ovarian cancer or fallopian tube carcinoma retreated with cisplatin after the development of a carboplatin allergy. *Gynecol. Oncol.* 2002; 84: 378-382.
- Dizon D.S., Schwartz J., Rojan A., et al. Cross-sensitivity between paclitaxel and docetaxel in a women's cancer program. *Gynecol. Oncol.* 2006; 100: 149-151.
- Feldweg A.M., Lee C.W., Matulonis U.A., et al. Rapid desensitization for hypersensitivity reactions to paclitaxel and docetaxel: a new standard protocol used in 77 successful treatments. *Gynecol. Oncol.* 2005; 96: 824-829.
- Galindo-Rodríguez G., Jaime-Pérez J.C., Salinas-Carmona M.C., et al. Do immunoglobulin G and immunoglobulin E anti-L-asparaginase antibodies have distinct implications in children with acute lymphoblastic leukemia? A cross-sectional study. *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* 2017; 39: 202-209.
- Giavina-Bianchi P., Patil S.U., Banerji A. Immediate hypersensitivity reaction to chemotherapeutic agents. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5: 593-599.
- Hasan H., Shaikh O.M., Rassekh S.R., Howard A.F., Goddard K. Comparison of hypersensitivity rates to intravenous and intramuscular PEG-asparaginase in children with acute lymphoblastic leukemia: a meta-analysis and systematic review. *Pediatr. Blood Cancer*. 2017; 64 (1): 81-88.
- Iammatteo M., Keskin T., Jerschow E. Evaluation of periprocedural hypersensitivity reactions. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119: 349-355.e2.
- Iwamoto T., Sugimoto H., Tabata T., Okuda M. Clinical utility of basophil CD203c as a biomarker for predicting the timing of hypersensitivity reaction in carboplatin rechallenge: three case reports. *Clin. Ther.* 2016; 38: 1537-1541.
- Jerschow E., Lin R.Y., Scaperotti M.M., McGinn A.P. Fatal anaphylaxis in the United States, 1999-2010: temporal patterns and demographic associations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014; 134: 1318-1328.e7.
- Khan D.A., Banerji A., Blumenthal K.G., et al. Drug allergy: a 2022 practice parameter update. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2022 Dec; 150 (6): 1333-1393. DOI: 10.1016/j.jaci.2022.08.028.
- Kimura K., Tanaka S., Iwamoto M., et al. Safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel administered to breast cancer patients with clinical contraindications to paclitaxel or docetaxel: four case reports. *Oncol. Lett.* 2013; 6: 881-884.
- Kintzel P.E. Prophylaxis for paclitaxel hypersensitivity reactions. *Ann. Pharmacother.* 2001; 30: 367-371.
- Kloover J.S., den Bakker M.A., Gelderblom H., van Meerbeeck J.P. Fatal outcome of a hypersensitivity reaction to paclitaxel: a critical review of premedication regimens. *Br. J. Cancer*. 2004; 90: 304-305.
- Koshiha H., Hosokawa K., Kubo A., et al. Incidence of carboplatin-related hypersensitivity reactions in Japanese patients with gynecologic malignancies. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2009; 19 (3): 460-465.
- Kuo J.C., Hawkins C.A., Yip D. Application of hypersensitivity skin testing in chemotherapy-induced pneumonitis. *Asia Pac. Allergy*. 2015; 5: 234-236.
- Lazzareschi I., Ruggiero A., Ricardi R., et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin in children. *J. Neurooncol.* 2002; 58: 33-37.
- Lee C., Gianos M., Klausmeyer W.B. Diagnosis and management of hypersensitivity reactions related to common cancer chemotherapy agents. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102: 179-187.
- Leguy-Seguín V., Jolimoy G., Couderc B., et al. Diagnostic and predictive value of skin testing in platinum salt hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 726-730.
- Lopez-Gonzalez P., Madrigal-Burgaleta R., Carpio-Escalona L.V., et al. Assessment of antihistamines and corticosteroids as premedication in rapid drug desensitization to paclitaxel: outcomes in 155 procedures. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6: 1356-1362.
- Madrigal-Burgaleta R., Berges-Gimeno M.P., Angel-Pereira D., et al. Hypersensitivity and desensitization to antineoplastic agents: outcomes of 189 procedures with a new short protocol and novel diagnostic tools assessment. *Allergy*. 2013; 68: 853-861.
- Madrigal-Burgaleta R., Bernal-Rubio L., Berges-Gimeno M.P., et al. A large single-hospital experience using drug provocation testing and rapid drug desensitization in hypersensitivity to antineoplastic and biological agents. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 618-632.
- Madrigal-Burgaleta R., Vazquez-Revuelta P., Marti-Garrido J., et al. Importance of diagnostics prior to desensitization in new drug hypersensitivity: chemotherapeutics and biologicals. *Curr. Treat. Options Allergy*. 2020; 7: 1-13.
- Madrigal-Burgaleta R., Vazquez-Revuelta P., Marti-Garrido J., et al. Medical algorithm: diagnosis and treatment of hypersensitivity reactions to cancer chemotherapy. *Allergy*. 2021; 76: 2636-2640. DOI: 10.1111/all.14810.
- Maindrault-Goebel F., Andre T., Louvet T.C., et al. Allergic-type reactions to oxaliplatin: retrospective analysis of 42 patients. *Eur. J. Cancer*. 2005; 41: 2262-2267.
- Makrilia N., Syrigou E., Kaklamanos I., Manolopoulos L., Saif M.W. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met. Based Drugs*. 2010; 2010: 207084.
- Marti-Garrido J., Vazquez-Revuelta P., Leonart-Bellfill R., et al. Pilot experience using drug provocation testing for the study of hypersensitivity to chemotherapy and biological agents. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2020; 31: 1-9. DOI: 10.18176/jiaci.0552.
- Mayorga C., Celik G., Rouzair P., et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2016; 71: 1103-1134.
- Mertens W.C., Eisenhauer E.A., Jolivet J., et al. Docetaxel in advanced renal carcinoma. A phase II trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Ann. Oncol.* 1994; 5: 185-187.
- Narta U.K., Kanwar S.S., Azmi W. Pharmacological and clinical evaluation of L-asparaginase in the treatment of leukemia. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2007; 61 (3): 208-221.
- Navo M., Kunthar A., Badell M.L., et al. Evaluation of the incidence of carboplatin hypersensitivity reactions in cancer patients. *Gynecol. Oncol.* 2006; 103: 608-613.

54. Oka T., Rios E.J., Tsai M., Kalesnikoff J., Galli S.J. Rapid desensitization induces internalization of antigen-specific IgE on mouse mast cells. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 132: 922-932.
55. Okayama T., Ishikawa T., Sugatani K., et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: identifying the risk factors and judging the efficacy of a desensitization protocol. *Clin. Ther.* 2015; 37: 1259-1269.
56. Otani I.M., Wong J., Banerji A. Platinum chemotherapy hypersensitivity. Prevalence and management. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2017; 37: 663-677.
57. Pagani M. The complex clinical picture of presumably allergic side effects cytostatic drugs: symptoms, pathomechanisms, reexposure and desensitization. *Med. Clin. N. Am.* 2010; 94: 835-852.
58. Pagani M., Bavbek S., Alvarez-Cuesta E., et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2022; 77: 388-403. DOI: 10.1111/all.15113.
59. Pagani M., Bavbek S., Dursun A.B., et al. Role of skin tests in the diagnosis of hypersensitivity reactions to taxanes: results of a multicentre study. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 7: 990-997.
60. Pagani M., Bonadonna P. Skin test protocol for the prevention of hypersensitivity reactions to oxaliplatin. *Anticancer Res.* 2014; 34: 537-540.
61. Pagani M., Venemalm L., Bonadonna P., et al. An experimental biological test to diagnose hypersensitivity reactions to carboplatin: new horizons for an old problem. *Jpn. J. Clin. Oncol.* 2012; 42: 347-350.
62. Pasteur J., Favier L., Pernot C., et al. Low cross-reactivity between cisplatin and other platinum salts. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 1894-1900.
63. Pellegrino B., Boggiani D., Tommasi C., Palli D., Musolino A. Nabpaclitaxel after docetaxel hypersensitivity reaction: case report and literature review. *Acta Biomed.* 2017; 88: 329-333.
64. Picard M. Management of hypersensitivity reactions to taxanes. *Immunol. Allergy Clin. N. Am.* 2017; 37: 679-693.
65. Picard M., Pur L., Caiado J., et al. Risk stratification and skin testing to guide re-exposure in taxane-induced hypersensitivity reactions. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016; 137: 1154-1164.
66. Polyzos A., Tsavaris N., Kosmos C., et al. Hypersensitivity reactions to carboplatin administration are common but not always severe. A 10-year experience. *Oncology.* 2001; 61: 129-133.
67. Prieto García A., Pineda de la Losa F. Immunoglobulin E-mediated severe anaphylaxis to paclitaxel. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2010; 20: 170-171.
68. RibeiroVaz I., Marques J., Demoly P., Polonia J., Gomes E.R. Drug-induced anaphylaxis: a decade review of reporting to the Portuguese Pharmacovigilance Authority. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2013; 69: 673-681.
69. Rowinsky E.K., Donehower R.C. Paclitaxel (Taxol). *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1004-1014.
70. Rutkowski K., Wagner A., Rutkowski R. Immediate hypersensitivity reactions to steroids and steroid containing medications. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 20: 362-366.
71. Sambavisan K., Mahmoud S., Kokache A., et al. Hypersensitivity reactions to etoposide phosphate. *J. Oncol. Pharm Pract.* 2014; 20: 158-160.
72. Sánchez-Muñoz A., Jiménez B., García-Tapiador A., et al. Cross-sensitivity between taxanes in patients with breast cancer. *Clin. Transl. Oncol.* 2011; 1: 904-906.
73. Sancho-Serra M., Simarro M., Castells M. Rapid IgE desensitization is antigen specific and impairs early and late mast cell responses targeting FcεRI internalization. *Eur. J. Immunol.* 2011; 41: 1004-1013.
74. Schwartz J.R., Bandera C., Bradley A., et al. Does the platinum-free interval predict the incidence or severity of hypersensitivity reactions to carboplatin? The experience from Women and Infants' Hospital. *Gynecol. Oncol.* 2007; 105: 81-83.
75. Silver J., Garcia-Neuer M., Lynch D.M., et al. Endophenotyping oxaliplatin hypersensitivity: personalizing desensitization to the atypical platin. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 5: 1668-1680.e2. DOI: g/10.1016/j.jaip.2020.02.013.
76. Sloane D. Govindarajulu U., Harrow-Mortelliti J., et al. Safety, costs, and efficacy of rapid drug desensitizations to chemotherapy and monoclonal antibodies. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2016; 4: 497-504.
77. Syrigou E., Syrigos K., Saif M.W. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin and other antineoplastic agents. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 2008; 8: 56-62.
78. Tham E.H., Cheng Y.J., Tay M.H., Alcasabas A.P., Shek L.P. Evaluation and management of hypersensitivity reactions to chemotherapeutic agents. *Postgrad. Med. J.* 2015; 01: 145-150.
79. Ureña-Tavera A., Zamora-Verduga M., Madrigal-Burgaleta R., et al. Hypersensitivity reactions to racemic calcium folinate (leucovorin) during FOLFOX and FOLFIRI chemotherapy administrations. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2015; 135: 1066-1067.
80. Vázquez-Revuelta P., Martí-Garrido J., Molina-Mata K., et al. Delabeling patients from chemotherapy and biologics allergy: implementing drug provocation testing. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9: 1742-1745.
81. Wang A.L., Patil S.U., Long A.A., Banerji A. Risk-stratification protocol for carboplatin and oxaliplatin hypersensitivity: repeat skin testing to identify drug allergy. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 422-428.
82. Wong J.T., Ling M., Patil S., et al. Oxaliplatin hypersensitivity: evaluation, implications of skin testing and desensitization. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 40-45.
83. Woo M.H., Hak L.J., Storm M.C., et al. Anti-asparaginase antibodies following *E. coli* asparaginase therapy in pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia.* 1998; 12: 1527-1533.
84. Zanotti K.M., Markman M. Prevention and management of antineoplastic-induced hypersensitivity reactions. *Drug Saf.* 2001; 24: 767-779.

## ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTORS

### Зайков Сергій Вікторович

Професор кафедри фізіотерпії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9276-0490

### Ликова Мар'яна Анатоліївна

Аспірантка кафедри фізіотерпії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика; лікарка-алерголог Медичного центру R<sup>+</sup>.

9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0943-4043

### Грицова Наталія Анатоліївна

Доцентка кафедри фізіотерпії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3904-3628

### Веселовський Леонід Вікторович

Доцент кафедри фізіотерпії і пульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Канд. мед. наук.

9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID ID: orcid.org/0009-0002-2274-4599

### Zaikov Serhii Viktorovich

Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

PhD in Medicine, Professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-9276-0490

### Lykova Mariana Anatoliivna

Post-graduate Student of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine; Allergist at the Medical Center R<sup>+</sup>.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0003-0943-4043

### Hritsova Nataliia Anatoliivna

Associate Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0000-0002-3904-3628

### Veselovsky Leonid Viktorovich

Associate Professor of the Department of Phthysiology and Pulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

PhD.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID ID: orcid.org/0009-0002-2274-4599

## КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

### Зайков Сергій Вікторович

9, вул. Дорогожичька, м. Київ, 04112, Україна.

Тел.: +380 (50) 331-77-73.

E-mail: zaikov1960@gmail.com

DOI: 10.32902/2663-0338-2024-4-35-42