

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-2-261-281

Цитирование: Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К., Наталенко К.Е., Телетаева Г.М. Практические рекомендации по лечению инфузионных реакций при проведении противоопухолевой лекарственной терапии. Практические рекомендации RUSSCO, часть 2. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s2, стр. 261–281.

ИНФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ

Коллектив авторов: Орлова Р.В., Жабина А.С., Иванова А.К., Наталенко К.Е., Телетаева Г.М.

Ключевые слова: инфузионные реакции, премедикация, анафилаксия

1. ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Большинство противоопухолевых методов лечения сопряжены с риском развития инфузионных реакций (ИР), частота может увеличиваться при одновременном применении различных препаратов.

Инфузионные реакции относятся к неблагоприятным побочным реакциям типа В — дозозависимые, непредсказуемые, не связанные с фармакологическим действием препарата, обычно купируются после отмены лечения. В основе патогенеза лежит индивидуальная чувствительность пациента — лекарственная непереносимость, идиосинкразия, аллергические и псевдоаллергические (анафилактоидные) реакции. Аллергические реакции могут проявляться по типу гиперчувствительности немедленного типа и гиперчувствительности замедленного типа (табл. 1).

Таблица 1. Классификация реакций гиперчувствительности по Джейлу (Gell) и Кумбсу.

Тип реакции	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинический пример
I тип — анафилактический. Гиперчувствительность немедленного типа	IgE IgG4	Анафилактические реакции: образование рецепторного комплекса IgE (G4) — тучных клеток и базофилов → взаимодействие эпитопа аллергена с рецепторным комплексом → активация тучных клеток и базофилов → высвобождение медиаторов воспаления и других биологически активных веществ	Анафилактический шок, поллинозы

Тип реакции	Фактор патогенеза	Механизм патогенеза	Клинический пример
II тип — цитотоксический. Гиперчувствительность немедленного типа	IgM IgG	Цитолитические (цитотоксические) реакции: выработка цитотоксических антител → активация антителозависимого цитолиза	Лекарственная волчанка, аутоиммунная гемолитическая анемия, аутоиммунная тромбоцитопения, гемотранфузионные реакции
III тип — иммунно-комплексный. Гиперчувствительность немедленного типа	IgM IgG	Иммунокомплексные реакции: образование избытка иммунных комплексов → отложение иммунных комплексов на базальных мембранах, эндотелии и соединительнотканной строме → активация антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности → запуск иммунного воспаления	Сывороточная болезнь, системные заболевания соединительной ткани, феномен Артюса, «легкое фермера»
IV тип — клеточно-опосредованный. Гиперчувствительность замедленного типа	T-лимфоциты	Клеточно-опосредованные реакции: сенсibilизация T-лимфоцитов → активация макрофага → запуск иммунного воспаления	Кожно-аллергическая проба, контактная аллергия, белковая аллергия замедленного типа

В настоящее время для описания инфузионных реакций, возникших на введение противоопухолевого препарата, используются следующие термины:

- Инфузионные реакции — неблагоприятные реакции на введение фармакологических или биологических веществ;
- Реакция лекарственной гиперчувствительности (лекарственная аллергическая реакция) — неблагоприятная местная или общая реакция на воздействие аллергена (хотя, согласно СТСАЕ v. 5.0, рекомендуется использовать термин «инфузионные реакции», а не «аллергические реакции», если реакции связаны с инфузией);
- Анафилаксия — острая воспалительная реакция, возникающая в результате высвобождения гистамина и гистаминоподобных веществ из тучных клеток; является крайним проявлением аллергической реакции;
- Синдром высвобождения цитокинов — неблагоприятная реакция, вызванная за счет высвобождения цитокинов.

2. ДИАГНОСТИКА

2.1. Факторы риска

- Реакции чаще возникают при внутривенном введении по сравнению с пероральным или внутривенным введением;

- Быстрая инфузия препарата;
- Чаще возникают после нескольких циклов;
- Чаще у пациентов с предшествующей инфузионной реакцией на препарат того же химического класса;
- Наличие в анамнезе пищевой аллергии, аллергии на укусы пчел, клещей, рентгеноконтрастные вещества;
- Наличие в анамнезе множественной лекарственной аллергии, независимо от класса препарата;
- Молодой возраст;
- Женский пол;
- Сопутствующие заболевания: хронические респираторные заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, мастоцитоз или клональные нарушения тучных клеток и тяжелая атопическая болезнь;
- Прием некоторых препаратов для коррекции сопутствующей патологии: бета-адреноблокаторы и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- Синдром лизиса опухоли при большом опухолевом распространении;
- Некоторые противоопухолевые препараты (табл. 5).

2.2. Симптомы

Клинические проявления достаточно вариабельны. У 90% пациентов типичными проявлениями являются кожные симптомы (сыпь, гиперемия, крапивница, зуд), у 40% — респираторные симптомы (одышка, бронхоспазм), у 30–35% — абдоминальные симптомы (тошнота, рвота, спазмы, боли в животе, диарея) и сосудистые нарушения (гипотония, головокружение). Симптомы могут возникнуть в течение первых нескольких минут до нескольких часов после окончания инфузии. Чем быстрее развивается реакция, тем она тяжелее протекает.

Синдром выброса цитокинов клинически похож на реакцию гиперчувствительности I типа. Как правило, имеет легкую или среднюю степень тяжести и проявляется лихорадкой, ознобом, тахипноэ, головной, мышечной болью, гипотензией, сыпью и/или гипоксией; может также проявляться неврологическими и психическими нарушениями (судорогами, тремором, дисфазией, галлюцинациями, спутанностью сознания). Симптомы возникают в течение первых двух часов, чаще всего после первой инфузии.

Анафилаксия является наиболее серьезным осложнением, проявляется затруднением дыхания, головокружением, гипотонией, цианозом, потерей сознания, может привести к летальному исходу.

Анафилактическая реакция вероятна при наличии хотя бы одного из критериев:

- Острое начало болезни (минуты-часы) с вовлечением кожи и/или слизистых оболочек и хотя бы одного из следующих критериев:
 - Респираторные нарушения (диспноэ, одышка/бронхоспазм, стридор, гипоксемия)
 - Снижение АД (гипотония, коллапс, обморок).
- Два признака или более после контакта с предположительным аллергеном:
 - Острая реакция со стороны кожи/слизистых

- Респираторные нарушения
- Снижение АД
- Гастроинтестинальные симптомы (боли, рвота).
- Снижение АД после контакта с аллергеном:
 - Снижение АД после введения известного для пациента аллергена (минуты-часы).
У взрослых систолическое АД < 90 мм Hg или снижение на > 30 % от рабочего АД.

Обычно инфузионные реакции на таксаны или моноклональные антитела возникают в течение 1-й или 2-й инфузии, в то время как на соединения платины — через несколько циклов.

3. КЛАССИФИКАЦИЯ ИНФУЗИОННЫХ РЕАКЦИЙ ПО СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ

Для оценки тяжести инфузионной реакции используется шкала оценки инфузионных реакций, а также отдельные шкалы оценки аллергических реакций (которые подходят для неинфузионных препаратов) и анафилаксии «Общих терминологических критериев нежелательных явлений» (CTCAE, версия 5, 2017 год) национального института рака (NCI) (табл. 2–5).

Таблица 2. Инфузионные реакции NCI CTCAE v5.0.

1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Легкая реакция, прерывание инфузии не показано, не требуется медицинское вмешательство/терапия	Показано прерывание вызвавшей нарушение терапии или инфузии. Симптоматическое лечение включает применение антигистаминных препаратов, НПВС, обезболивающие препараты, внутривенные растворы. Профилактическое лечение показано на срок менее 24 часов или равный этому	Длительная реакция на терапию, при которой не происходит быстрого улучшения состояния в ответ на лечение и прерывание вызвавшей нарушение терапии. Рецидив симптомов после первоначального улучшения. Госпитализация показана в связи с осложнениями, например, почечной недостаточностью	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

Таблица 3. Аллергические реакции NCI CTCAE v5.0.

1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Не требуется системная терапия	Требуется прием таблетированных препаратов	Бронхоспазм. Госпитализация показана при других клинических проявлениях. Показана внутривенная терапия	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

Таблица 4. Анафилаксия NCI CTCAE v5.0.

1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
		Симптоматический бронхоспазм с крапивницей или без нее. Показано внутривенная терапия. Отек, связанный с аллергией/ангионевротический отек. Артериальная гипотензия	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

Таблица 5. Синдром высвобождения цитокинов NCI CTCAE v5.0.

1 степень	2 степень	3 степень	4 степень	5 степень
Лихорадка с или без системных реакций	Гипотензия, купирующаяся введением жидкости. Гипоксия, купирующаяся < 40% кислородотерапией	Гипотензия, купирующаяся одним вазопрессором. Гипоксия, купирующаяся > 40% кислородотерапией	Угрожающие жизни последствия. Показано срочное вмешательство	Смерть

4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1. Наблюдение во время введения

- Измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений
- При развитии ИР прекратить введение препаратов!
- Необходимо быстрое распознавание и немедленная медицинская помощь, при подозрении на анафилаксию — вызов реаниматолога, решение вопроса о переводе пациента в ОРИТ

4.2. Коррекция ИР

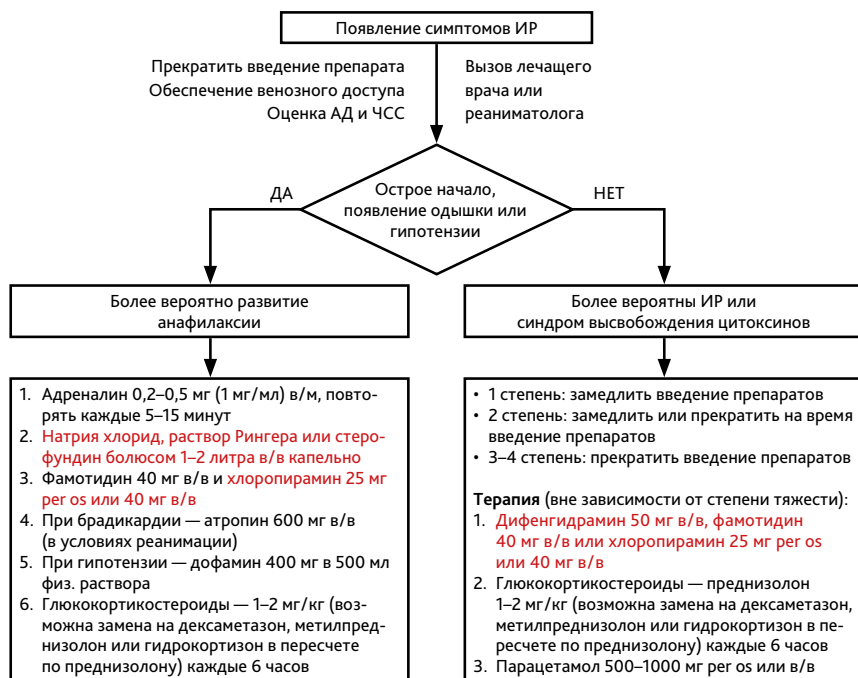


Рисунок 1. Алгоритм коррекции ИР.

4.3. Коррекция синдрома высвобождения цитокинов

Синдром высвобождения цитокинов отличается от других реакций, связанных с инфузией, и может быть купирован с помощью:

- кратковременного прекращения инфузии;
- симптоматической терапии:
 - глюкокортикостероиды: преднизолон 1–2 мг/кг (возможна замена на дексаметазон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по преднизолону)
 - жаропонижающие средства (парацетамол 500–1000 мг per os или внутривенно)
 - H1 и H2-гистаминоблокаторы (дифенгидрамин 50 мг внутривенно или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в внутривенно) и фамотидин 40 мг в/в).

После исчезновения симптомов инфузию можно возобновить с 50% скоростью и титровать до переносимости.

4.4. Последующая реакция

- Следует контролировать жизненно важные показатели и контролировать симптомы рецидива ИР;
- После тяжелой ИР рекомендуется тщательное наблюдение в течение 24 ч в условиях ОРИТ.

4.5. Повторное назначение препаратов

Тяжесть и характер реакции будут определять решение о возобновлении лечения, основанное на клинических факторах, таких как риск серьезной повторной реакции и потенциальная клиническая польза от дальнейшего лечения. После устранения всех симптомов повторное назначение с уменьшенной скоростью инфузии и дополнительной премедикацией (кортикостероиды и H₂-гистаминоблокаторы) обычно оказывается успешным. Однако от повторного назначения препаратов после ИР 3 степени тяжести по СТСАЕ или выше следует воздержаться. Также, пациентам, у которых наблюдается тяжелая гиперчувствительность к таксанам, не следует повторно назначать эти препараты.

При рецидивах ИР на фоне премедикации в опытных центрах могут применяться протоколы снижения чувствительности к определенным препаратам. При проведении десенсибилизации вводят начальную небольшую разведенную дозу препарата с увеличенным временем введения и постепенным увеличением дозы. Десенсибилизация вызывает толерантность к лекарственному средству лишь временно.

При развитии инфузионных реакций 1–2 степени на фоне терапии ингибиторами контрольных точек в последующем рекомендована премедикация парацетамолом, дифенгидраминам и H₂-гистаминоблокаторами. При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ингибиторов контрольных точек.

5. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕПАРАТОВ, ВЫЗЫВАЮЩИХ ИНФУЗИОННЫЕ РЕАКЦИИ

5.1. Химиотерапия

Острая реакция на химиотерапевтические препараты встречается нечасто и обычно протекает в легкой форме, но некоторые препараты, такие как платина, таксаны и другие, по-прежнему имеют значительную частоту возникновения ИР. Физиопатология, клинические проявления, начало заболевания и лечение различны. Схемы химиотерапии, сочетающие различные препараты, очень распространены в онкологии, и крайне важно распознать особенности ИР, чтобы определить, какой препарат с наибольшей вероятностью вызвал его, и действовать соответствующим образом. Примеры характеристик и ведения ИР при применении различных химиотерапевтических препаратов приведены в табл. 7.

Антрациклины

Антрациклины редко вызывают ИР, большинство реакций протекают в легкой форме. Частота развития ИР выше при применении пегилированного липосомального доксорубина и даунорубина (около 7–11% пациентов). Активация комплемента может играть ключевую роль в реакции гиперчувствительности на пегилированный липосомальный доксорубин. О реакции гиперчувствительности, опосредованной IgE, сообщается редко.

Производные платины

ИР на фоне производных платины чаще IgE-опосредованные и связаны с повторным воздействием агента. Сообщалось о высокой частоте анафилактических реакций (до 10–27%). Реакции замедленного типа (IV типа) также описаны при применении препаратов платины. Частота реакций гиперчувствительности при применении карбоплатина составляет около 12%, и развиваются они в основном у пациентов, которые длительное время получали лечение карбоплатином. Интервал повторного лечения менее 2 лет увеличивает риск развития ИР.

Оксалиплатин редко вызывает ИР (в 0,5–25% случаев), а максимальная частота ИР наблюдается при седьмом-восьмом введении. Первая ИР при применении оксалиплатина обычно протекает в легкой форме, но при повторном назначении может усилиться. Примерно у 50% пациентов, повторно получавших препараты платины, наблюдаются рецидивы ИР, несмотря на премедикацию.

Для пациентов, у которых развивается острая ларингофарингеальная дизестезия во время или после инфузии оксалиплатина, для улучшения симптомов достаточно повысить температуру в палате, никаких других мер не требуется.

Таксаны

Побочные реакции при применении паклитаксела наблюдаются до 30% пациентов, однако длительная инфузия препарата и премедикация снижают частоту тяжелых реакций до 2–4%. Считается, что реакции на таксаны являются анафилактоидными, не опосредуемыми IgE, вероятно, из-за прямого высвобождения медиаторов тучными клетками, таких как гистамин и триптаза. Неясно, являются ли реакции на паклитаксел результатом неиммунного действия препарата или вспомогательного вещества-эмульгатора, добавляемого для солюбилизации препарата. Неполное смешивание паклитаксела и эмульгатора перед введением может привести к активации комплемента, что объясняет быструю реакцию при первом использовании. В отношении доцетаксела было высказано предположение, что это может быть вызвано вспомогательным веществом полисорбат-80.

Все пациенты должны получать премедикацию глюкокортикостероидами и антигистаминными препаратами перед введением таксанов (табл. 6).

Таблица 6. Премедикация перед введением таксанов.

Препарат	Премедикация	
Паклитаксел 1 раз в 21 день	Дексаметазон	20 мг внутрь или в/в за 12 и 6 часов или в/в за 30–60 минут до введения однократно
	Дифенгидрамин, при непереносимости возможна замена на хлоропирамин	50 мг в/в за 30–60 минут до введения 40 мг в/в за 30–60 минут до введения
	Циметидин или фамотидин ¹	300 мг в/в за 30–60 минут до введения 40 мг в/в за 30–60 минут до введения
Доцетаксел	Дексаметазон (стандартная премедикация)	16 мг внутрь или в/в (по 8 мг x 2 раза в сутки) в течение 3 дней (начиная за 1 день до введения доцетаксела)
	Дексаметазон (премедикация у пациентов с РПЖ на терапии преднизолоном)	8 мг за 12 часов, 3 часа и 1 час до введения

¹ Внесен в рекомендации в связи с отменой Государственной регистрации Ранитидина в РФ на основании письма Росздравнадзора от 26.08.2022 №01–56009/22.

В рандомизированном исследовании сравнивалась эффективность и частота развития ИР на фоне введения паклитаксела с премедикацией дексаметазоном перорально и внутривенно. Не было получено разницы в частоте ИР, однако отмечалось меньшее количество побочных явлений дексаметазона при внутривенном введении. После ИР, несмотря на адекватную премедикацию антигистаминными препаратами и глюкокортикостероидами, у 40% пациентов развиваются ИР 1–2 степени и примерно у 1–2% пациентов — 3 степени.

Таблица 7. Характеристика и лечение ИР на фоне введения цитостатиков.

Препарат	Частота ИР	Манифестация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Антрациклины	7–11% при применении пегилированного липосомального доксорубина и даунорубина	Большинство ИР возникают при первой инфузии	Боль в груди, зуд, обморок, гиперемия, озноб, лихорадка, крапивница, ангионевротический отек, сыпь, тахикардия, артериальная гипотензия, одышка, тошнота, рвота, головная боль, боли в спине	Медленная инфузия. Премедикация рутинно не требуется	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию
Аспаргиназа	60% реакций гиперчувствительности 10% тяжелых реакций	Обычно после нескольких введений, в течение 1 часа после введения. Осторожно при ретритментах.	Зуд, одышка, сыпь, крапивница, боль в животе, бронхоспазм, артериальная гипотензия, ангионевротический отек, ларингоспазм.	За 30 минут до химиотерапии: фамотидин 40 мг в/в или хлоропирамин 25 мг пер ос или 40 мг в/в или дифенгидрамин 50 мг в/в. Преднизолон 1–2 мг/кг (возможна замена на дексаметазон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по преднизолону) каждые 6 часов	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть замену на пэгаспаргазу.
Блеомицин	1%	Немедленная или отсроченная на несколько часов реакция, обычно после 1 или 2 введения	Гипотензия, спутанность сознания, лихорадка, озноб, одышка.	Из-за возможности развития анафилактической реакции пациентов с лимфомой следует лечить с редукцией на 2 единицы или меньше для первых 2 доз. Если ИР не возникает, то можно придерживаться обычной схемы дозирования	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия.

Актуальная версия
23-04-2024

Препарат	Частота ИР	Манифестация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Карбоплатин	12% реакций гиперчувствительности	Сильно варьируется (от минут до часов). Риск возрастает с увеличением кумулятивных доз. Самая высокая заболеваемость на 8 цикле.	Сыпь, зуд, эритема на ладонях и подошвах, спазмы в животе, отек лица, бронхоспазм, артериальная гипотензия, тахикардия, одышка, боль в груди.	Глюкокортикостероиды и антагонисты H1/H2 рецепторов обычно не рекомендуются. Рассмотреть у пациентов с высоким риском развития ИР. Возможно развитие ИР на фоне премедикации.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию
Доцетаксел	30% ИР без премедикации. 2% тяжелых реакций на фоне премедикации	Первое или второе введение, в течение первых 10 минут введения.	Гипотензия, одышка, бронхоспазм, крапивница, кожные реакции, ангионевротический отек, приливы, зуд, тахикардия, боль в груди или спине.	См. табл. 6	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию
Этопозид	Анафилактические реакции в 1–3%	Обычно после первого введения	Гипотензия, лихорадка, озноб, крапивница, бронхоспазм, ангионевротический отек, дискомфорт в груди.	Медленная инфузия за 30–60 минут. За 30–60 минут до химиотерапии: Фамотидин 40 мг в/в или хлоропирамин 25 мг пер ос или 40 мг в/в или дифенгидрамин 50 мг в/в. Преднизолон 1–2 мг/кг (возможна замена на дексаметазон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по преднизолону) каждые 6 часов.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию

Актуальная версия
23-04-2024

Препарат	Частота ИР	Манифестация	Симптомы	Профилактика	Коррекция ИР
Оксалиплатин	0,5–25% реакций гиперчувствительности. < 1% тяжелых реакций	В течение первых 60 минут после начала инфузии (обычно 5–10 минут). Выше вероятность на 7–8 циклах	Потливость, слезотечение, зуд, сыпь, боль в спине или груди, спазм гортани, одышка, лихорадка, крапивница, бронхоспазм, артериальная гипотензия.	Глюкокортикостероиды и антагонисты H1/H2 рецепторов обычно не рекомендуются. Рассмотреть у пациентов с высоким риском развития ИР. Возможно развитие ИР на фоне премедикации.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. Рассмотреть десенсибилизацию
Паки-таксел	30% ИР без премедикации. Тяжелые анафилактические реакции в 2–4%	Возникает при первом или втором введении в течение первых 10 минут инфузии	Гиперемия, кожные реакции, одышка, артериальная гипотензия, тахикардия, бронхоспазм, ангионевротический отек, крапивница.	См. табл. 6	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия. При острой ларингофарингеальной дизестезии: повысить температуру в палате при возможности, внутривенной терапии не требуется, оксалиплатин следует вводить в течение 6 ч. Рассмотреть десенсибилизацию
Прокарбазин	6–18%. Выше при сочетании с использованием с антиконвульсантами	Большинство ИР возникает на фоне первых введений	Лихорадка, макулопапулезная сыпь, крапивница, ангионевротический отек, лихорадка, токсический эпидермальный некролиз.	При развитии ИР премедикация глюкокортикостероидами не эффективна	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию. Симптоматическая терапия. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивная симптоматическая терапия.

Актуальная версия
23-04-2024

5.2. Моноклональные антитела.

Моноклональные антитела (МКА) — это неэндогенные белки, которые могут вызывать все четыре вида реакций гиперчувствительности. Химерные МКА состоят из мышинового компонента, который является основной мишенью и человеческого Fc Ig, который снижает иммуногенность антитела. В гуманизированных антителах человеческая часть составляет более 90% антител. Полностью человеческие антитела являются 100% человеческими. Несмотря на разное строение МКА, корреляции между инфузионными осложнениями, возникающими на фоне их введения в зависимости от их состава продемонстрировано не было. Вероятность возникновения ИР снижается с каждым последующим циклом лечения. Характерным побочным эффектом МКА является неаллергическая ИР, вызванная высвобождением цитокинов в течение первых часов после инфузии. Считается, что взаимодействие МКА с мишенью может привести к высвобождению цитокинов, которые вызывают ряд симптомов, сходных с теми, которые наблюдаются при аллергических реакциях гиперчувствительности I типа, однако, в отличие от них симптомы при ИР на введение МКА проявляются меньше с каждой последующей дозой. Реже МКА могут вызывать аллергические ИР (табл. 8).

Цетуксимаб

Цетуксимаб представляет собой химерное МКА IgG1, нацеленное на рецептор эпидермального фактора роста (EGFR). Инфузионные реакции могут иметь анафилактическую или анафилактоидную природу или представлять собой синдром высвобождения цитокинов. Частота анафилактических реакций довольно мала. Первую дозу следует вводить медленно, как минимум, в течении 2 часов, контролируя все жизненно важные показатели. Премедикация кортикостероидами в сочетании с антигистаминными препаратами снижает риск развития ИР 3 или 4 степени до 1%, тогда как при применении только антигистаминных препаратов до 4,7%.

Ритуксимаб

Ритуксимаб — это химерное МКА IgG1, целью которого является антиген CD20 на поверхности В-лимфоцитов. Применение ритуксимаба сопряжено с высоким риском возникновения ИР, что может быть связано с высвобождением цитокинов из лимфоцитов, синдромом лизиса опухоли и развитием анафилактического типа реакции гиперчувствительности. Частота ИР при первом введении ритуксимаба составляет 77%, при последующих применениях возникновение ИР снижается. Тяжелые реакции возникают у 10% пациентов (80% при первой инфузии ритуксимаба) и обычно возникают у пациентов с высоким количеством циркулирующих лимфоцитов, эти ИР обратимы при соответствующем вмешательстве. С целью профилактики возникновения ИР рекомендуются медленная начальная скорость инфузии, а также премедикация, состоящая из жаропонижающих и антигистаминных препаратов. Пациенты с высокой опухолевой нагрузкой имеют более высокий риск возникновения тяжелого синдрома высвобождения цитокинов. Следует снизить скорость инфузии при первом введении ритуксимаба у этих

пациентов или разделить дозу на 2 дня в течение первого цикла и любых последующих циклах, если количество лимфоцитов сохраняется $> 25 \times 10^9/\text{л}$.

Трастузумаб

Трастузумаб представляет собой рекомбинантное ДНК-производное гуманизированное МКА, которое избирательно взаимодействует с внеклеточным доменом рецептора 2 эпидермального фактора роста человека (HER2). Большинство ИР протекают в легкой форме и возникают при первой инфузии. Частота ИР снижается при последующих инфузиях. Тяжелые ИР, включая анафилаксию, встречаются редко. При 1 и 2 степени реакций, после купирования симптомов, инфузию трастузумаба можно возобновить.

5.3. Иммуноterapia

Введение иммунопрепаратов редко приводит к возникновению ИР и большинство из них легкой или умеренной степени. При использовании иммунопрепаратов, блокирующих путь PD-1/PD-L1 ИР возникают в $< 1\%$ случаев, но при добавлении пептидной вакцины к ниволумабу частота развития ИР возрастает более чем на 20%, это связано с выбросом цитокинов и неспецифической активацией иммунного ответа. Публикаций об этих нежелательных явлениях очень мало. Ретроспективное исследование, сравнивающее частоту возникновения инфузионных реакций на введение CTLA-4-блокирующих антител (ипилимуаб) у пациентов, которые получали дозу 3 или 10 мг/кг (в течение 90 или 30 минут), показало, что ИР на ипилимуаб чаще возникает после первой дозы, предполагая, что первая доза является сенсibiliзирующей.

В табл. 8 приведены примеры характеристик некоторых иммунотерапевтических препаратов и МКА и рекомендации по лечению ИР.

Таблица 8. Характеристика и лечение ИР на фоне введения некоторых моноклональных антител, иммунопрепаратов.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Авелумаб	Тяжелые реакции в 2,7%	Повышение температуры тела, озноб, покраснение кожи, снижение АД, появление одышки, свистящего дыхания, боль в спине, боль в животе и сыпь.	Перед первыми 4 инфузиями за 30-60 минут до введения пациенту следует провести профилактику антигистаминными (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг пер ос или 40 мг в/в) и жаропонижающими препаратами (парацетамол 500-1000 мг пер ос или в/в). Если четвертая инфузия завершается без развития ИР, премедикация перед введением последующих доз назначается по усмотрению врача.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезной реакции
Алемузумаб	Тяжелые реакции в 3%	Головная боль, головокружение, сыпь, лихорадка, тошнота, крапивница, зуд, бессонница, озноб, приливы, утомляемость, одышка, дискомфорт в грудной клетке, тахикардия.	Можно вводить дробно. Премедикация: глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 1 г с 1-3 день пер ос или в/в), антигистаминные (дифенгидрамин 50 мг или хлоропирамин 25 мг пер ос или 40 мг в/в) и жаропонижающие препараты (парацетамол 500-1000 мг пер ос или в/в)	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезной реакции
Атезолизумаб	Тяжелые реакции 1-2%	Озноб, зуд, гиперемия, одышка, отек, головокружение, лихорадка, боль.	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1-2 степени на ИКТ в последующем за 30-60 минут до введения рекомендована профилактика жаропонижающими (парацетамол 500-1000 мг пер ос или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг пер ос или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3-4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение, окончательно прекратить инфузию.

1 Ингибиторы контрольных точек.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Бевацизумаб	ИР при первом введении в < 3% случаев; тяжелые реакции в < 1% случаев	Одышка, приливы, сыпь, изменения артериального давления, боль в груди, озноб, тошнота, рвота.	Первую дозу препарата рекомендуется вводить в течение 90 мин, последующие — в течение 30–60 мин. Премедикация не рекомендуется	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью, за исключением серьезной реакции
Блинатумаб	ИР в 44–67%. Тяжелые реакции в 0,5% случаев Среднее время до начала ИР — 2 дня.	Лихорадка, астения, головная боль, артериальная гипотензия, тошнота, ДВС-синдром	Дексаметазон 20 мг в/в за 1 час до инфузии препарата. Рекомендуется жаропонижающий препарат (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в) во время первых 48 часов каждого цикла.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. 3 степень: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После устранения всех симптомов лечение можно возобновить в дозе 9 мг/день. Увеличить до 28 мг/день через 7 дней, если реакция не повторится. Степень 4: окончательно прекратить введение препарата.
Брентуксимаб ведотин	11–15%, в основном 1–2 степени.	Головная боль, сыпь, боль в спине, рвота, озноб, тошнота, одышка, зуд, кашель.	Если ИР возникла, то при следующем введении препарата рекомендована премедикация за 30–60 мин. до введения : глюкокортикостероиды (преднизолон 5 мг (возможна замена на дексаметазон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по преднизолону)), антигистаминные (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в) и жаропонижающие препараты (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в).	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. 3 степень: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение, после купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью. 4 степень: окончательное прекращение

Актуальная версия
23-04-2024

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Даратумумаб	ИР возникает в 40–50% случаев, от самых легких до средней степени тяжести. 82–95% при первой инфузии.	Заложенность носа, озноб, кашель, аллергический ринит, раздражение горла, одышка в бронхоспазм, артериальная гипертония и гипоксия	<p>Премедикация за 1 ч до каждой инфузии.</p> <p>Монотерапия: глюкокортикостероиды (метилпреднизолон 100 мг в/в (возможна замена на дексаметазон, преднизолон или гидрокортизон в пересчете по метилпреднизолону)), жаропонижающие (парацетамол 500–1000 мг рег ос или в/в) или антигистаминные препараты (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг рег ос или 40 мг в/в).</p> <p>После второй инфузии доза в/в метилпреднизолона может быть снижена до 60 мг.</p> <p>Комбинированное лечение: дексаметазон 20 мг (возможна замена на преднизолон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по дексаметазону).</p> <p>Постинфузионное лечение: перорально глюкокортикостероиды, 20 мг метилпреднизолон (возможна замена на дексаметазон, преднизолон или гидрокортизон в пересчете по метилпреднизолону) в течение 2 дней после инфузии</p>	<p>Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Как только пациент стабилизируется, инфузию следует возобновить на ½ скорости и титруют до толерантности. 3 степень: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. Если степень не снижается до 2, лечение можно возобновить в ½ скорости и титровать до толерантности. Если степень 3 при последующей инфузии, окончательно прекратите. 4 степень: окончательное прекращение.</p>
Дурвалумаб	ИР у 1,9% пациентов, тяжелые у 0,3%.	Лихорадка, периферические отеки, крапивница	<p>Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ¹ в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин. до введения жаропонижающими (парацетамол 500–1000 мг рег ос или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг рег ос или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.</p>	<p>Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезных реакций</p>

¹ Ингибиторы контрольных точек.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Ипили- муаб	ИР в 2–5% большинство 2 степени. Чаще ИР после первой инфузии	Зуд, макулопапулез- ная сыпь, кашель, одышка, озноб, покраснение лица, грудь, живота или спины, боль.	Премедикация не рекомендуется, но при раз- витии ИР 1–2 степени на ИКТ ¹ в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин. до введения жаропонижающими (парацетамолом 500–1000 мг рег ос или в/в), антигистамина- ными препаратами (дифенгидраминам 50 мг в/в или хлоропираминам 25 мг рег ос или 40 мг в/в), антагонистом H ₂ -рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. После наблюдения за пациентами можно возобновить инфузию. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение (включая кортикостероиды). Окончательное прекращение.
Ниволу- маб	ИР в 5%, в том числе 3–4 степени.	Покраснение лица, крапивница, ангио- невротический отек	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ ¹ в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин. до введения жаропо- нижающими (парацетамолом 500–1000 мг рег ос или в/в), антигистаминами препаратами (дифен- гидраминам 50 мг в/в или хлоропираминам 25 мг рег ос или 40 мг в/в), антагонистом H ₂ -рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. 3/4 степень: агрессивное симптоматиче- ское лечение. Окончательное прекращение

Актуальная версия
23-04-2024

¹ Ингибиторы контрольных точек.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Офатумумаб	ИР в 61% случаев, большинство — 1–2 степени. Чаще ИР после первой инфузии.	Бронхоспазм, озноб, кашель, диарея, одышка, утомляемость, приливы, гипертония, гипотензия, тошнота, боль, отек легких, зуд, лихорадка, сыпь.	Премедикация от 30 мин до 2 ч до офатумумаба: жаропонижающие (парацетамол 1000 мг пер ос или в/в) или антигистаминные средства в/в (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг пер ос или 40 мг в/в), глюкокортикостероиды в/в (при ранее не лечении или рецидивирующем ХЛЛ преднизолон 50 мг и при рефрактерном ХЛЛ 100 мг (возможна замена на дексаметазон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по преднизолону). Если при первой и второй инфузии ИР не возникает — доза глюкокортикостероидов может быть снижена или их введение отменено.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Перезапустите с 1/2 скоростью инфузии и титруйте до толерантности. 3 степень: остановить инфузию. Агрессивное симптоматическое лечение. Перезапустите со скоростью 12 мл/ч и титруйте до толерантности. 4 степень: окончательное прекращение.
Панитумумаб	ИР в 4% случаев, тяжелые в < 1% случаев	Озноб, одышка, приливы, изменения артериального давления, лихорадка, тахикардия, рвота, анафилаксия, ангиоэдема, бронхоспазм	Первое введение в течении 60–90 мин, последующие дозы в течении 30 мин. Премедикация не рекомендуется.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение, после купирования — возобновить инфузию с 1/2 скоростью. Уровень 3/4: окончательное прекращение.
Пембролизумаб	ИР в 3% случаев, тяжелые в < 1% случаев	Пирексия, озноб	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ ¹ в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин. до введения жаропонижающими (парацетамолом 500–1000 мг пер ос или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамином 50 мг в/в или хлоропирамином 25 мг пер ос или 40 мг в/в), антагонистом H2-рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Уровень 3/4: окончательное прекращение

¹ Ингибиторы контрольных точек.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Перту-зубаб	ИР в 13%, большинство реакций легкие, и в < 1% случаев 3/4 степени	Лихорадка, озноб, утомляемость, головная боль, астения, гиперчувствительность и рвота.	Премедикация не рекомендуется. Пациенты должны находиться под пристальным наблюдением в течение 60 минут после первой инфузии и не менее 30 минут после последующих инфузий.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Уровень 3/4: окончательное прекращение
Пролго-лимаб	Тяжелых ИР не зарегистрировано	Слабость, лихорадка, озноб, потливость, гриппоподобный синдром	Премедикация не рекомендуется, но при развитии ИР 1–2 степени на ИКТ ¹ в последующем рекомендована премедикация за 30–60 мин. до введения жаропонижающими (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в), антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в), антагонистом H ₂ -рецепторов (фамотидин 40 мг в/в). При реакциях 3–4 степени тяжести рекомендовано сменить класс ИКТ.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить, за исключением серьезной реакции
Рамуци-румаб	ИР в 16% случаев, тяжелые в < 1% случаев	Озноб, боль в спине, дискомфорт в груди, озноб, приливы, одышка, гипоксия, парестезия, бронхоспазм, артериальная гипотензия, наджелудочковая тахикардия.	Премедикация за 60 мин. до введения антигистаминными препаратами (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в) перед каждой инфузией, при ИР 1 или 2 степени рекомендуется премедикация глюкокортико-стероидами (дексаметазон 20 мг (возможна замена на преднизолон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по дексаметазону)) и жаропонижающим препаратом (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в перед каждой последующей инфузией).	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью, за исключением серьезной реакции

Актуальная версия
23-04-2024

¹ Ингибиторы контрольных точек.

Препарат	Частота встречаемости	Жалобы/симптомы	Профилактика	Лечение
Ритуксимаб	77% на первой инфузии. Тяжелые реакции 10%.	Лихорадка, озноб, сыпь, одышка, артериальная гипотензия, тошнота, ринит, крапивница, зуд, астения, ангиоэдема, бронхоспазм. Может быть связано с признаками лизиса опухоли синдром.	Рекомендована медленная начальная скорость инфузии. Премедикация: за 60 мин. до введения жаропонижающие (парацетамол 500–1000 мг per os или в/в) и антигистаминные препараты (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в). Глюкокортикостероиды следует рассматривать при неходжкинской лимфоме и ХЛЛ. Если высокая опухолевая нагрузка, рассмотрите снижение скорости инфузии в первое введение или дробное дозирование в течении 2 дней	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования — возобновить инфузию с 1/2 скоростью, за исключением серьезной реакции
Трастузумаб	20–40% на первой инфузии, тяжелые реакции <1%.	Озноб, лихорадка, изменения артериального давления, бронхоспазм, зуд, одышка, свистящее дыхание, аритмия, ангиоэдема	Первое введение в течении 90 мин, последующие дозы в течении 30 мин. Премедикация не рекомендуется.	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Тримеперидин при ознобе. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью, за исключением серьезной реакции.
Цетуксимаб	ИР при первом введении — 90% Тяжелые — 2–5%.	Приливы, сыпь, лихорадка, крапивница, озноб, бронхоспазм, одышка, тошнота, рвота, изменения артериального давления, стенокардия, инфаркт миокарда	Первая доза вводится за 90 минут. Премедикация перед первой инфузией за 60 мин.: глюкокортикостероиды — дексаметазон 8 мг (возможна замена на преднизолон, метилпреднизолон или гидрокортизон в пересчете по дексаметазону), антигистаминные препараты (дифенгидрамин 50 мг в/в или хлоропирамин 25 мг per os или 40 мг в/в). После второй инфузии премедикация может не проводиться, если нет ИР	Степень 1/2: остановить или замедлить инфузию, симптоматическое лечение. Степень 3/4: остановить инфузию, агрессивное симптоматическое лечение. После купирования всех симптомов инфузию можно возобновить с более медленной скоростью, за исключением серьезной реакции

Актуальная версия
23-04-2024