

# ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО НАЗНАЧЕНИЮ Г-КСФ С ЦЕЛЬЮ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

**Фебрильная нейтропения (ФН)** – повышение температуры, измеренной в аксиллярной области:  $> 38,0^{\circ}\text{C}$  на протяжении часа и более, при абсолютном числе нейтрофилов крови (ANC)  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  ( $< 500$  кл/мкл).

**Осложнения ФН:** (табл. 1)

Таблица 1.

Осложнения	Распространенность (%)
Лейкопения 4 степени (критерии CTC v. 4.0): $< 1000/\text{mm}^3$ или $< 1.0 \times 10^9/\text{L}$	2–28%
Лейкопения 3-4 степени (критерии CTC v. 4.0): инфекции, требующие обязательного назначения антимикробной терапии (антибактериальной и/или противогрибковой), клинического и диагностическо- го контроля.	16% больных с лейкопенией IV степени
Фебрильная нейтропения	10–57% больных с лейкопенией IV степени
Смерть на фоне ФН	7% больных с лейкопенией IV степени

## Последствия фебрильной нейтропии

1. Риск тяжелой инфекции и смерти.
2. Экономические затраты на госпитализацию при возникновении инфекции.
3. Нарушения протоколов лечения.

## Колонистимулирующие факторы роста (Пэгфилграстим, Г-КСФ и ГМ-КСФ)

Согласно рекомендациям по лечению и профилактике фебрильной нейтропии NCCN, ASCO, EORTC необходимо использовать следующие колонистимулирующие факторы (КСФ): пэгфилграстим (филграстим, соединенный с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ).

ГМ-КСФ (саргомостим, молграмостим) для профилактики и лечения фебрильной нейтропии использовать не рекомендуется, так как это сопровождается более высокой частотой побочных эффектов.

**Отличие пэгфилграстима от Г-КСФ и ГМ-КСФ.** Пролонгированное действие пэгфилграстима обусловлено тем, что этот препарат не выводится с мочой и, соответственно, дольше циркулирует в крови. Клиренс (удаление) пэгфилграстима осуществляется при его связывании с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся: в период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации пэгфилграстима, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает.

### Показания для назначения Г-КСФ с целью первичной профилактики ФН

- 1) при режимах химиотерапии, сопровождающихся риском развития ФН  $\geq 20\%$  (табл. 2);
- 2) в ситуациях, сопровождающихся высоким риском развития ФН:
  - у пациентов с низким резервом костного мозга (абсолютное число нейтрофилов  $< 1.5 \times 10^9/L$ ), т.е. при облучении более 20% костного мозга;
  - у пациентов с вирусом иммунодефицита;
  - у пациентов в возрасте  $\geq 65$  лет, которым назначена химиотерапия с целью излечения (циклофосфамид/доксорубин/винкристин/преднизолон [СНОР] или у пациентов с агрессивным течением неходжкинской лимфомы при высокоинтенсивных режимах химиотерапии);
  - для предупреждения редукции дозы цитостатиков, негативно влияющей на выживаемость больного.

**Таблица 2. Примеры режимов химиотерапии с риском ФН более 20%.**

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Рак мочевого пузыря	<p><b>МВАС:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– метотрексат 30 мг/м<sup>2</sup> (1-й, 15-й, 22-й дни);</li> <li>– винбластин 3 мг/м<sup>2</sup> (1-й или 2-й, 15-й, 22-й дни);</li> <li>– доксорубин 30 мг/м<sup>2</sup> (1-й или 2-й дни);</li> <li>– цисплатин 70 мг/м<sup>2</sup> (1-й или 2-й дни).</li> </ul> <p><b>ТС:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– цисплатин 75 мг/м<sup>2</sup> (1-й день).</li> </ul>
Рак молочной железы	<p><b>ТАС:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– доцетаксел 75 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– доксорубин 50 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– циклофосфамид 500 мг/м<sup>2</sup> (1-й день).</li> </ul> <p>Высокодозные-уплотненные режимы</p> <p><b>АС/Т:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– доксорубин 60 мг/м<sup>2</sup> (1-й день);</li> <li>– циклофосфамид 600 мг/м<sup>2</sup> (1-й день).</li> </ul> <p>Интервал 14 дней, 4 курса, затем:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– паклитаксел 175-275 мг/м<sup>2</sup> (1-й день).</li> </ul> <p>Интервал 14 дней, 4 курса.</p>

<b>Диагноз</b>	<b>Химиотерапевтический режим</b>
Рак шейки матки	<b>ТС:</b> – паклитаксел 170 мг/м <sup>2</sup> ; – цисплатин 75 мг/м <sup>2</sup> .
Рак желудка	<b>DCF:</b> – доцетаксел 60 мг/м <sup>2</sup> (1-й день); – цисплатин 60 мг/м <sup>2</sup> (1-й день); – 5ФУ 750 мг/м <sup>2</sup> (инфузия 24 часа) (1-й–4-й дни).
Рак головы и шеи	<b>Паклитаксел, ифосфамид, месна, цисплатин:</b> – паклитаксел 175 мг/м <sup>2</sup> (1-й день); – ифосфамид 1 гр/м <sup>2</sup> (1-й–3-й дни); – месна 1 гр/м <sup>2</sup> (1-й–3-й дни); – цисплатин 60 мг/м <sup>2</sup> (1-й день).
Неходжкинские лимфомы	<b>Схема СНОР-14:</b> – циклофосфамид 750 мг/м <sup>2</sup> (1-й день); – доксорубин 50 мг/м <sup>2</sup> (1-й день); – винкристин 1,4 мг/м <sup>2</sup> (макс. 2 мг) (1-й день); – преднизолон 40 или 100 мг/м <sup>2</sup> внутрь в 1-й – 5-й дни. Интервал 14 дней.  <b>Схема ICE:</b> – ифосфамид 5 гр/м <sup>2</sup> , инфузия 24 часа (со 2-го дня); – месна 5 гр/м <sup>2</sup> , инфузия 24 часа (со 2-го дня); – карбоплатин AUC-5 (во 2-й день); – этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> (1-й – 3-й дни).  <b>Схема R-ICE:</b> – ритуксимаб 375 мг/м <sup>2</sup> (1-й день); – ифосфамид 5 гр/м <sup>2</sup> , инфузия 24 часа (с 4-го дня); – месна 5 гр/м <sup>2</sup> , инфузия 24 часа (с 4-го дня); – карбоплатин AUC-5 (не более 800 мг) (на 4-й день); – этопозид 100 мг/м <sup>2</sup> (с 3-го по 5-й день).  <b>Схема DHAP:</b> – дексаметазон 40 мг внутрь или в/в (с 1-го по 4-й день); – цисплатин 100 мг/м <sup>2</sup> (1-й день); – цитарабин 2000 мг/м <sup>2</sup> каждые 12 часов (2-й день).
Немелкоклеточный рак лёгкого	<b>DP:</b> – доцетаксел 75 мг/м <sup>2</sup> (1-й день), – карбоплатин AUC-6 (1-й день).
Рак яичников	<b>Монотерапия:</b> – топотекан: 1,5 мг/м <sup>2</sup> (1-й–5-й дни)
Саркома	<b>MAID:</b> – доксорубин 20 мг/м <sup>2</sup> (1-й–3-й дни); – ифосфамид 2,5 гр/м <sup>2</sup> (1-й–3-й дни); – дакарбазин 300 мг/м <sup>2</sup> (1-й–3-й дни).  <b>Доксорубин, ифосфамид:</b> – доксорубин 50-75 мг/м <sup>2</sup> (1-й день); – ифосфамид 5 гр/м <sup>2</sup> (1-й день).

Диагноз	Химиотерапевтический режим
Мелкоклеточный рак лёгкого	<b>САЕ:</b> – циклофосфамид 1 гр/м <sup>2</sup> (1-й день), – доксорубин 45 мг/м <sup>2</sup> (1-й день), – этопозид 150 мг/м <sup>2</sup> (1-й день) <b>Монотерапия:</b> – топотекан: 1,5 мг/м <sup>2</sup> (1-й–5-й дни)
Опухоли яичка	<b>Схема VIP:</b> – этопозид 300 мг/м <sup>2</sup> (1-й–5-й дни), – ифосфамид 2 гр/м <sup>2</sup> (1-й–5-й дни), – месна 2 гр/м <sup>2</sup> (1-й–5-й дни), – цисплатин 20 мг/м <sup>2</sup> (1-й–5-й дни)
Применение таргетных препаратов с цитостатиками повышает риск развития ФН	

- Первичная профилактика КСФ не показана во время химиолучевой терапии на область грудной клетки, так как увеличивается частота супрессии костного мозга и возрастает риск осложнений и смерти.
- Применение КСФ сразу после химиотерапии (в первые 24 часа) или на фоне химиотерапии приводит к развитию тяжелой тромбоцитопении.
- Прекратить применение КСФ как минимум за 48 часов до начала ХТ.
- КСФ не назначается пациентам, не имеющим высокий риск развития ФН, при нейтропенических осложнениях, при инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония).

### Показания для назначения Г-КСФ с целью вторичной профилактики ФН

- Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса химиотерапии.
- В случае, когда нельзя изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами химиотерапии).
- Нейтропения, не позволяющая начать химиотерапию.
- Если нарушение режима лечения (интервал, дозы) приводит к уменьшению эффективности лечения, времени без прогрессирования и общей выживаемости.

### Дозы пэгфилграстима и длительность назначения

- Пэгфилграстим вводят подкожно в виде разовой дозы 100 мкг/кг либо 6 мг (без учета веса тела), что является одинаково эффективным.
- Пэгфилграстим вводится однократно через 24-72 часа после последнего дня химиотерапии при условии, что интервал между курсами составляет не менее 14 дней.

### Дозы Г-КСФ и длительность назначения

- Рекомендуется применять Г-КСФ подкожно в дозе 5 мкг/кг/сут. ежедневно через 24-72 ч. после последнего дня химиотерапии.

- Введение Г-КСФ показано до необходимого, стабильного показателя абсолютного числа нейтрофилов (АЧН), при этом нет необходимости добиваться увеличения АЧН до более  $10 \times 10^9/L$ .

#### **Применение КСФ с целью лечения ФН**

- Использование КСФ для лечения ФН не рекомендуется.
- КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью и заболеваемостью: гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропения (более 7 дней) или глубокая нейтропения (менее 100/мкл).
- КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении.

#### **Использование Г-КСФ на фоне лучевой терапии**

- Показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга на фоне лучевой терапии. При этом доза лучевой терапии – от 3 до 10 Гр.

**Приложение I. Общий алгоритм назначения Г-КСФ для профилактики фебрильной нейтропении (ФН) (согласно рекомендациям ESMO/EORTC 2010)**

**ВАЖНО ПОМНИТЬ!!!**

- 1) Индивидуальный риск фебрильной нейтропении следует оценивать перед каждым курсом химиотерапии.
- 2) Высокоинтенсивная химиотерапия сопровождается более чем 20-процентным риском фебрильной нейтропении.
- 3) К группе риска развития фебрильной нейтропении относятся больные неходжкинской лимфомой старше 65 лет, получающие лечебную химиотерапию.

