

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ И НАЗНАЧЕНИЮ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Коллектив авторов: Сакаева Д. Д., Орлова Р. В., Шабаетова М. М.

DOI: 10.1080/2224-5057-2018-8-3s2-521-530

Ключевые слова: поддерживающая терапия, нейтропения, фебрильная нейтропения, колониестимулирующие факторы, инфекционные осложнения, антибиотикотерапия

Основным и самым ранним проявлением активности инфекции у больных с нейтропенией является лихорадка. Сочетание лихорадки со снижением количества нейтрофилов носит термин фебрильной нейтропении (ФН). Этим термином обозначают не менее, чем двукратное за сутки повышение температуры тела $>38,0^{\circ}\text{C}$ или однократное повышение температуры $>38,3^{\circ}\text{C}$ при содержании нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$. Около 80% фебрильных эпизодов на фоне нейтропении связаны с развитием инфекции, которая протекает с отсутствием классических симптомов (боль, гиперемия, отёк, жар), и основным критерием активности микроорганизмов является высокая температура тела. По данным ВОЗ, ряд режимов стандартной ХТ сопровождаются развитием ФН с тяжёлыми осложнениями (септический шок, смерть) (табл. 1). Комбинирование целевых препаратов с цитостатиками повышает риск развития ФН.

Таблица 1. Режимы химиотерапии с высоким ($>20\%$) риском развития фебрильной нейтропении

Нозология	Режим
Рак мочевого пузыря	Метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин
	Паклитаксел, цисплатин
Рак молочной железы	Дозо-уплотнённые режимы (доксорубицин, циклофосфамид/ паклитаксел 1 раз в 2 нед.)
Рак шейки матки	Паклитаксел, цисплатин

Цитирование: Сакаева Д. Д., Орлова Р. В., Шабаетова М. М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2018 (том 8). С. 521–530

Нозология	Режим
Мелкоклеточный рак лёгкого	Доцетаксел, карбоплатин
Мелкоклеточный рак лёгкого	Циклофосфамид, доксорубин, этопозид
Саркомы	Доксорубин, ифосфамид, дакарбазин
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м ² (1–5-й дни)
Опухоли яичка	Этопозид, ифосфамид (+ месна), цисплатин
Рак головы и шеи	Паклитаксел, ифосфамид, цисплатин
Рак желудка	Доцетаксел, фторурацил, цисплатин

До последнего времени лихорадка, возникающая у больного с нейтропенией, являлась основанием для обязательной госпитализации и проведения лечения в стационаре. Однако, в результате проведения клинических исследований у больных с солидными опухолями, была создана и внедрена в клиническую практику система оценки прогностического индекса риска осложнений у больных с ФН (табл. 2). При сумме баллов ≥ 21 риск амбулаторной терапии у таких больных минимален с прогностической точностью 90 %, специфичностью 68 % и чувствительностью 71 %.

Таблица 2. Оценка прогностического индекса риска осложнений у больных с фебрильной нейтропенией (MASCC)

Показатель	Баллы	
Выраженность основного заболевания	Нет признаков	5
	Умеренные признаки	3
Отсутствие гипотонии	5	
Отсутствие хронической обструкции лёгких	4	
Отсутствие инвазивного микоза в анамнезе	4	
Негематологическая (солидная) опухоль	4	
Отсутствие признаков дегидратации	3	
Амбулаторный больной	3	
Возраст <60 лет	2	

1. ФАКТОРЫ РИСКА

Ряд факторов с большой долей вероятности ведут к развитию инфекционных осложнений у больных с ФН (высокий риск)

- стационарное лечение на момент развития лихорадки;
- декомпенсация сопутствующей патологии или клиническая нестабильность состояния;
- трансплантация аллогенных гемопоэтических клеток;

- ожидаемая длительность нейтропении >7 дней;
- повышение уровня аминотрансфераз >5 ВГН;
- почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин.);
- неконтролируемая/ прогрессирующая злокачественная опухоль;
- пневмония или иная комплексная инфекция на момент клинической оценки;
- терапия алемтузумабом;
- воспаление слизистых оболочек 3–4 ст.;
- сумма баллов при оценке прогностического индекса MASCC <21.

Возникновение симптомокомплекса ФН является прямым основанием для проведения ряда диагностических процедур и немедленного (в течение 1 часа!) назначения противомикробной терапии. Диагностические процедуры должны быть проведены до назначения лечения, т.е. практически сразу после выявления ФН (рис. 1).

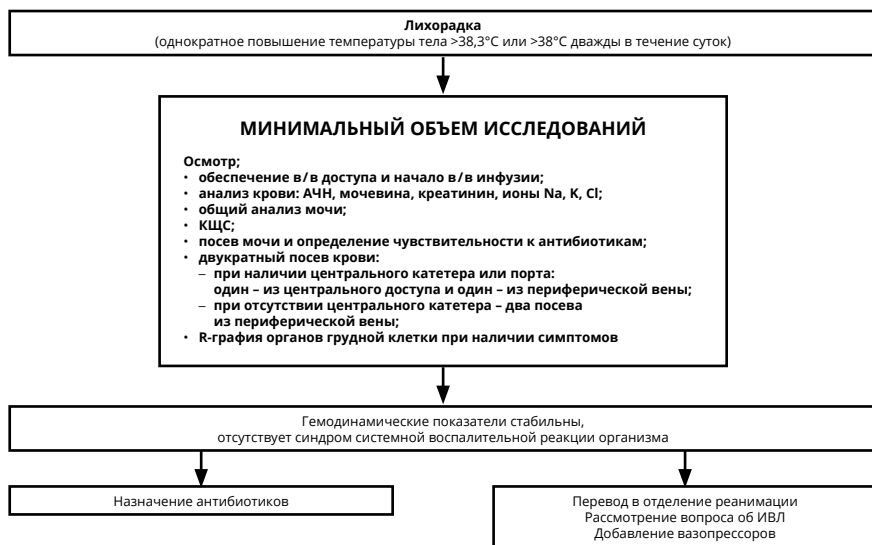


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при развитии фебрильной нейтропении.

Синдром системной воспалительной реакции (наличие ≥ 2 критериев):

- температура тела $>38^\circ\text{C}$ или $<36^\circ\text{C}$;
- ЧСС >90 ударов в мин.;
- ЧД >20 вдохов в мин. или $\text{раСО}_2 \leq 32$ мм рт. ст.;
- количество лейкоцитов $>12,0 \times 10^9/\text{л}$ или $<4,0 \times 10^9/\text{л}$;
- подтвержденная или предполагаемая инфекция.

2. ЛЕЧЕНИЕ

2.1. Критерии выбора антибиотика

- Результаты посева и чувствительности к АБ
- Анамнез:
 - ранее перенесённые инфекции MRSA (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*), VRE (ванкомицин-резистентный *Enterococcus*), мультирезистентные формы микроорганизмов (такие как *Pseudomonas aeruginosa* и *Stenotrophomonas maltophilia*);
 - профилактический приём антибиотиков;
 - аллергические реакции на антибиотики;
- Наличие центрального венозного катетера/порта
- Выявленный очаг инфекции
- Органная недостаточность.

2.1.1. Фебрильная нейтропения

- пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 часов или
- цефепим по 2 г в/в каждые 8 часов или
- меропенем по 1 г в/в каждые 8 часов (рассмотреть при наличии аллергии к бета-лактамам, отсутствии эффекта на пиперациллине + тазобактаме и цефепиме).

При необходимости двойного перекрытия Грам (-) микрофлоры (наличие мягкотканной инфекции, нейтропенического энтероколита, пневмонии и парапроктита) к терапии добавить один из антибиотиков:

- тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно;
- ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 часов.

2.1.2. Бактериемия или выявленный очаг инфекции

Базовые антибиотики:

- ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов или
- даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 часа (при отсутствии пневмонии).

К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже:

- пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 часов или
- цефепим по 2 г в/в каждые 8 часов или
- меропенем по 1 г в/в каждые 8 часов.

При необходимости дополнительного перекрытия Грам (-) микрофлоры (наличие мягкотканной инфекции, нейтропенический энтероколит, пневмония и парапроктит) к терапии добавить один из антибиотиков:

- тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно;
- ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 часов.

2.1.3. MRSA инфекция (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) / инфекция кожи и мягких тканей / мукозит ≥ 2 ст.

Базовые антибиотики

- ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов или
- даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 часа (при отсутствии пневмонии) или
- линезолид 600 мг в/в каждые 12 часов.

К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже:

- пиперациллин + тазобактам 4,5 г в/в каждые 6 часов или
- цефепим по 2 г в/в каждые 8 часов или
- меропенем по 1 г в/в каждые 8 часов.

При необходимости дополнительного перекрытия Грам (–) микрофлоры (наличие мягкотканной инфекции, нейтропенический энтероколит, пневмония и парапроктит) к терапии добавить один из антибиотиков:

- тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно;
- цiproфлоксацин 400 мг в/в каждые 8 часов.

2.1.4. *Stenotrophomonas maltophilia*

Алгоритм лечения MRSA инфекции + один из перечисленных ниже антибиотиков:

- сульфаметоксазол/триметоприм 480 мг в/в или внутрь каждые 12 часов;
- тайгециклин 100 мг в/в однократно, затем – по 50 мг в/в каждые 12 часов.

2.1.5. Мультирезистентные формы микроорганизмов

Алгоритм лечения MRSA инфекции + колистин (2,5 мг/кг в/в каждые 12 часов).

2.1.6. При непереносимости бета-лактамов

2.1.6.1. Фебрильная нейтропения

Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов. К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже:

- тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно;
- цiproфлоксацин 400 мг в/в каждые 8 часов.

При неэффективности предыдущей комбинации необходимо к терапии добавить ещё один препарат из перечисленных ниже:

- ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов;
- линезолид 600 мг в/в каждые 12 часов.

2.1.6.2. Бактериemia или выявленный очаг инфекции

Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов. К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже:

- тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно;
- ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 часов.

При неэффективности предыдущей комбинации необходимо к терапии добавить ещё один препарат из перечисленных ниже:

- ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов;
- даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 часа (при отсутствии пневмонии).

2.1.6.3. MRSA инфекция/инфекция кожи и мягких тканей

Базовый антибиотик – азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов. К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже:

- тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно;
- ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 часов.

При неэффективности предыдущей комбинации необходимо к терапии добавить ещё один препарат из перечисленных ниже:

- ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов;
- даптомицин 6–8 мг/кг в/в каждые 24 часа (при отсутствии пневмонии);
- линезолид 600 мг в/в каждые 12 часов.

2.1.6.4. Мукозит ≥ 2 ст.

Базовые антибиотики:

- азтреонам 2 г в/в каждые 8 часов;
- тобрамицин 7 мг/кг в/в ежедневно;
- клиндамицин 900 мг в/в каждые 8 часов.

К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже:

- ванкомицин 15 мг/кг в/в каждые 12 часов;
- линезолид 600 мг в/в каждые 12 часов.

Оценка эффективности АБ-терапии проводится через 72 часа (рис. 2) и 5 суток (рис. 3).

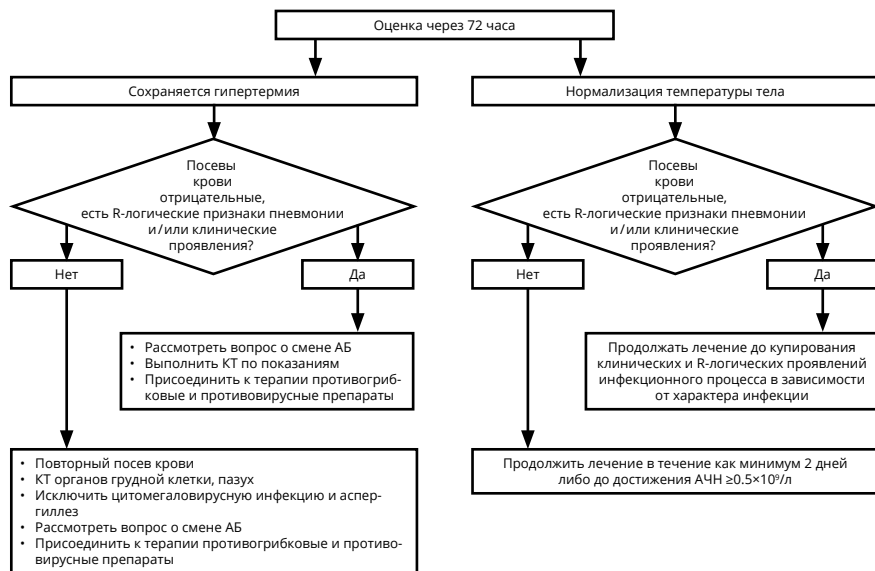


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм оценки эффективности антибактериальной терапии через 72 часа.

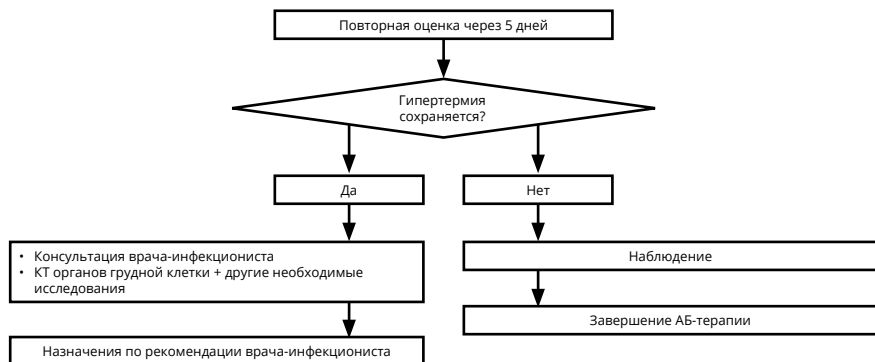


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм оценки эффективности антибактериальной терапии через 5 дней.

2.2. Применение колониестимулирующих факторов для лечения фебрильной нейтропении

Целесообразность назначения Г-КСФ для стимуляции кроветворения и преодоления миелосупрессии при ФН изучалась в нескольких рандомизированных исследованиях. Сложность оценки роли Г-КСФ на фоне АБ терапии обусловлена самостоятельной эффективностью противомикробной терапии у этой категории больных. На основании имеющихся данных сделаны следующие выводы относительно роли Г-КСФ в период ФН:

- Г-КСФ статистически значимо снижает длительность нейтропении на 1–2 дня;
- Г-КСФ не сокращает продолжительность лихорадки и длительность АБ терапии в случае развития ФН;
- Г-КСФ не снижает стоимости лечения одного эпизода ФН.

Внимание! Г-КСФ могут применяться в случае высокого риска ФН при состояниях, сопровождающихся повышенной смертностью, таких как гипотония, сепсис, пневмония, инфекции тканей, системная грибковая инфекция, длительная нейтропении (>7 дней) или глубокой нейтропении ($ACHN < 0,1 \times 10^9/l$).

Рекомендуемые колониестимулирующие ростовые факторы

Большинство медицинских онкологических сообществ (NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO) рекомендуют использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединённый с полиэтиленгликолем), филграстим (негликозилированный Г-КСФ), ленограстим (гликозилированный Г-КСФ) (табл. 3). Липэгфилграстим, эмпэгфилграстим и пэгфилграстим представляют собой препараты пролонгированного действия и вводятся однократно после курса ХТ. Пролонгированное действие обусловлено тем, что препарат не выводится с мочой и дольше циркулирует в крови. Клиренс препарата осуществляется при его связывании с рецепторами нейтрофилов, что делает этот процесс саморегулирующимся: в период нейтропении в крови сохраняются высокие концентрации препарата, обеспечивающие его терапевтическое воздействие, а по мере увеличения числа нейтрофилов его концентрация быстро падает.

ГМ-КСФ (саргомостим, молграмостим) для профилактики и лечения ФН использовать не рекомендуется в связи с высокой частотой побочных эффектов.

Таблица 3. Рекомендуемые гранулоцитарные колониестимулирующие факторы

МНН	Группа КСФ	Форма выпуска	Режим введения
Филграстим	Рекомбинантный человеческий негликолизированный Г-КСФ	Р-р для п/к и в/в введения	5 мкг/кг массы тела 1 раз/сут. п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до необходимого стабильного АЧН
Пэгфилграстим	Рекомбинантный пегилированный Г-КСФ (филграстим), конъюгированный с полиэтиленгликолем, пролонгированного действия	Р-р для п/к введения	6 мг (без учёта массы тела) однократно п/к не ранее, чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Липэпфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	Р-р для п/к введения	100 мкг/кг или 6 мг (без учёта массы тела) п/к однократно через 24 ч после окончания цикла ХТ
Эмпэгфилграстим	Ковалентный конъюгат филграстима с одной молекулой полиэтиленгликоля, пролонгированного действия	Р-р для п/к введения	7,5 мг (без учёта массы тела) п/к однократно не ранее, чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Ленограстим	Рекомбинантный человеческий гликолизированный Г-КСФ	Лиофилизированное сухое вещество для п/к и в/в инъекций во флаконах в комплекте с растворителем	19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м ² поверхности тела (0,64 млн. МЕ или 5 мкг на кг массы тела) в день п/к или в/в ежедневно через 24–72 часа после последнего дня ХТ до достижения необходимого стабильного АЧН

2.2.1. Основные принципы применения колониестимулирующих факторов

Индивидуальный риск ФН следует оценивать перед каждым курсом ХТ. Применение Г-КСФ сразу после ХТ (в первые 24 часа) или на фоне ХТ может привести к развитию тяжёлой цитопении. Применение Г-КСФ прекращается как минимум за 48 часов до начала ХТ. Введение Г-КСФ необходимо продолжать до необходимого стабильного показателя АЧН, при этом нет необходимости добиваться увеличения АЧН $>10,0 \times 10^9/\text{л}$. Г-КСФ не применяются для лечения афебрильной нейтропении, при осложнениях и инфекциях, не связанных с нейтропенией (например, внутрибольничная пневмония), а также не назначаются при отсутствии факторов высокого риска развития ФН.

2.2.2. Показания для назначения колониестимулирующих факторов с целью первичной профилактики фебрильной нейтропении

- при режимах ХТ с высоким риском ФН ($\geq 20\%$) (табл. 1);
- в других ситуациях, ассоциирующихся с высоким риском ФН:
 - небольшой резерв костного мозга (АЧН $<1,5 \times 10^9/\text{л}$), например, при облучении более 20% костного мозга;

- ВИЧ-инфекция;
- пациенты в возрасте ≥ 65 лет, получающие ХТ с целью излечения;
- агрессивное течение неходжкинской лимфомы при высокоинтенсивных режимах ХТ;
- для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на сроки жизни.

Первичная профилактика Г-КСФ не показана во время ХЛТ на область грудной клетки, так как увеличивает частоту миелосупрессии и риск осложнений и смерти.

2.2.3. Показания для назначения колониестимулирующих факторов с целью вторичной профилактики фебрильной нейтропении

- Вероятность возникновения жизнеугрожающей инфекции во время следующего курса ХТ;
- невозможность изменить протокол лечения (редукция доз цитостатиков ниже порогового уровня или увеличение интервала между курсами ХТ);
- нейтропения, не позволяющая начать ХТ;
- модификация режима лечения (интервал, дозы) может привести к уменьшению эффективности (частоты эффектов, времени без прогрессирования и общей выживаемости).
- на фоне ЛТ; показано только при вероятном или очевидном риске смерти пациента из-за угнетения функции костного мозга при облучении в разовых дозах от 3 до 10 Гр.