

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

Коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Рыков И.В., Шабаева М.М.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-486-495

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, отек, жар), и основным критерием активности микроорганизмов является высокая температура тела. По данным ВОЗ, ряд режимов стандартной ХТ сопровождаются развитием ФН с тяжелыми осложнениями (септический шок, смерть) (табл. 1). Комбинирование таргетных 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, доксорубин, цисплатин
	Паклитаксел, цисплатин
Рак молочной железы	Дозо-уплотненные режимы (доксорубин, циклофосфамид/паклитаксел 1 раз в 2 нед.)

Цитирование: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Рыков И.В., Шабаева М.М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных // Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7), С. 486–495.

Нозология	Режим
Рак шейки матки	Паклитаксел, цисплатин
Немелкоклеточный рак легкого	Доцетаксел, карбоплатин
Мелкоклеточный рак легкого	Циклофосфамид, доксорубинин, этопозид
Саркомы	Доксорубинин, 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 легких		4
Отсутствие инвазивного микоза в анамнезе		4
Негематологическая (солидная) опухоль		4
Отсутствие признаков дегидратации		3
Амбулаторный больной		3
Возраст <60 лет		2

I. 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).

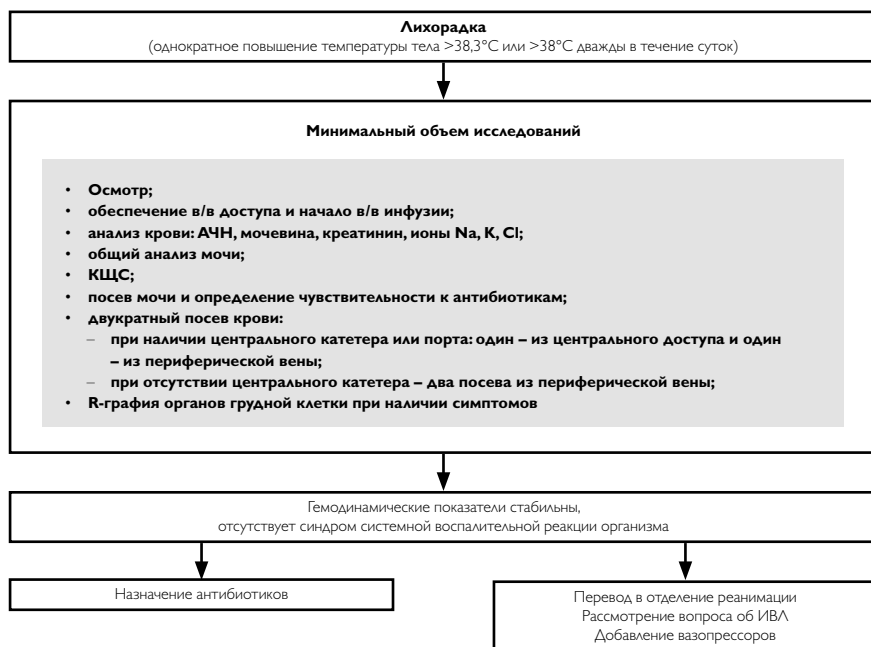


Рисунок 1. Рекомендуемый алгоритм лечебно-диагностических мероприятий при развитии фебрильной нейтропении.

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 $\text{раCO}_2 \leq 32$ 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 перенесенные инфекции MRSA (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*), VRE (ванкомицин-резистентный *Enterococcus*), мультирезистентные формы микроорганизмов (такие как *Pseudomonas aeruginosa* и *Stenotrophomonas maltophilia*);
 - профилактический прием антибиотиков;
 - аллергические реакции на антибиотики;
- Наличие центрального венозного катетера/порта
- Выявленный очаг инфекции
- Органная недостаточность.

2.1.1. Фебрильная нейтропения:

- пиперацillin + 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 пиперацillине + 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;
- цiproфлоксацин 400 мг в/в каждые 8 часов.

2.1.2. Бактериemia 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:
- пиперацillin + 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.

2.1.3. 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;
- ципрофлоксацин 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;
- ципрофлоксацин 400 мг в/в каждые 8 часов.

При неэффективности предыдущей комбинации необходимо к терапии добавить еще 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. Бактериемия 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 еще 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 еще 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).

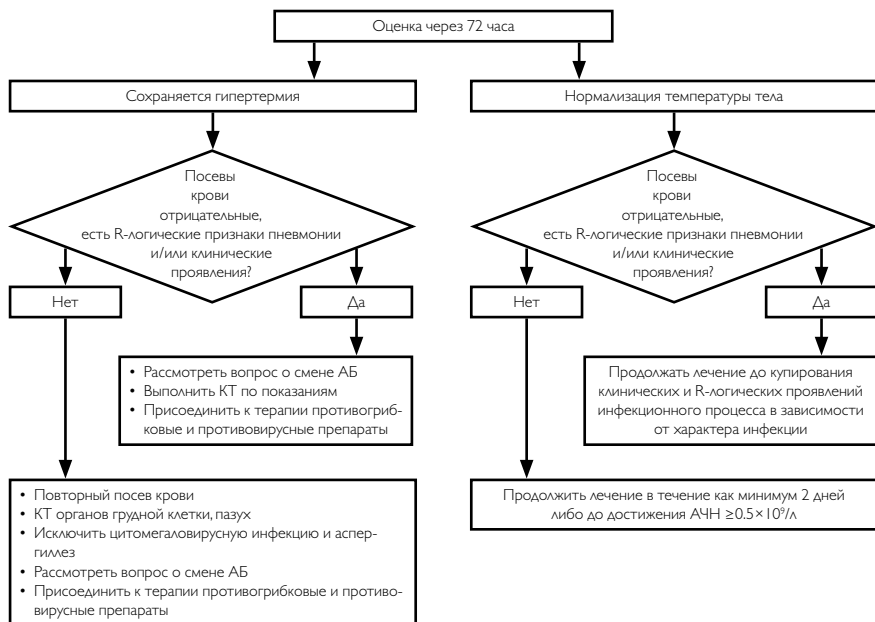


Рисунок 2. Рекомендуемый алгоритм оценки эффективности антибактериальной терапии через 72 часа.

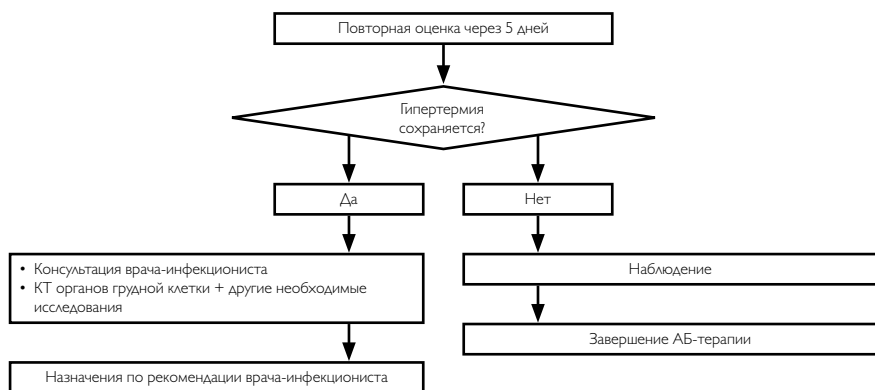


Рисунок 3. Рекомендуемый алгоритм оценки эффективности антибактериальной терапии через 5 дней.

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 ($АЧН < 0,1 \times 10^9/л$).

Рекомендуемые колониестимулирующие ростовые факторы

Большинство медицинских онкологических сообществ (NCCN, ASCO, EORTC, RUSSCO) рекомендуют использовать следующие Г-КСФ: липэгфилграстим, эмпэгфилграстим, пэгфилграстим (филграстим, соединенный 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 учета массы тела) однократно п/к не ранее чем через 24 часа и не позднее 14-ых сут. после курса ХТ
Липэгфилграстим	Гликопегилированный Г-КСФ пролонгированного действия	Р-р для п/к введения	100 мкг/кг или 6 мг (без учета 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 учета 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 тяжелой 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 ($АЧН < 1,5 \times 10^9/л$), 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 на фоне ЛТ, при этом РОД от 3 до 10 Гр.