

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

**Коллектив авторов:** Сакаева Д. Д., Орлова Р. В., Шабаета М. М.

**DOI:** 10.18027/2224-5057-2019-9-3s2-585-594

**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 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, доксорубицин, цисплатин
	Паклитаксел, цисплатин
Рак молочной железы	Дозо-уплотнённые режимы (доксорубицин, циклофосфамид/паклитаксел 1 раз в 2 нед.)
Рак шейки матки	Паклитаксел, цисплатин
Немелкоклеточный рак лёгкого	Доцетаксел, карбоплатин

**Цитирование:** Сакаева Д. Д., Орлова Р. В., Шабаета М. М. Практические рекомендации по лечению инфекционных осложнений фебрильной нейтропении и назначению колониестимулирующих факторов у онкологических больных. Злокачественные опухоли : Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2019 (том 9). С. 585–594.

Нозология	Режим
Мелкоклеточный рак лёгкого	Циклофосфамид, доксорубин, этопозид
Саркомы	Доксорубин, ифосфамид, дакарбазин
Рак яичников	Топотекан 1,5 мг/м <sup>2</sup> (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  $\geq 21$  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 (MASC)C

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	

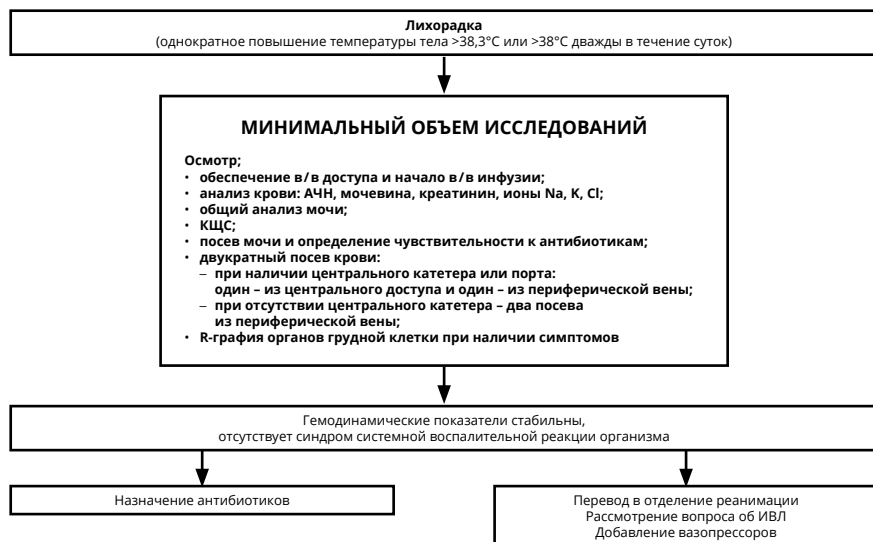
## 1. ФАКТОРЫ РИСКА

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  $\geq 2$  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 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 $\geq 2$ 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. 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 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 $\geq 2$ ст.

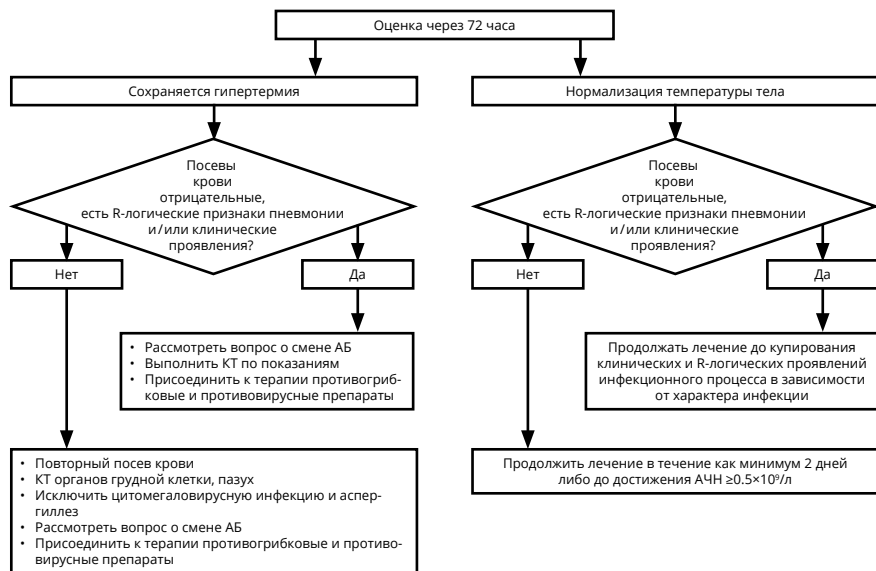
Базовые антибиотики:

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

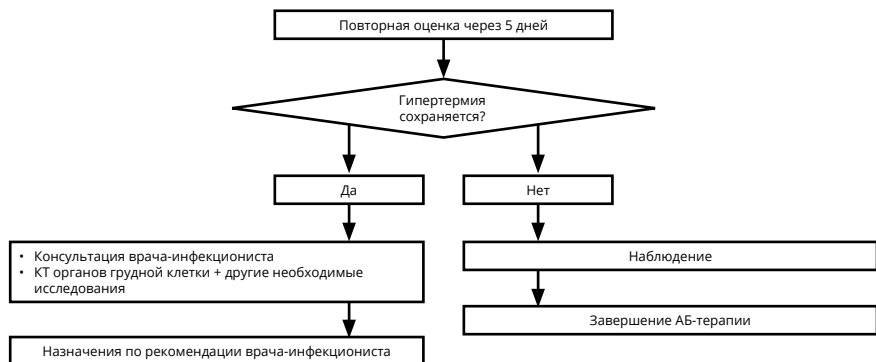
К базовому антибиотику добавляется второй из перечисленных ниже:

- 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 ( $ACHN < 0,1 \times 10^9 / л$ ).

### 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 <sup>2</sup> 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  $\geq 65$  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.