

Антибіотикотерапія при фебрильній нейтропенії: дані клінічних досліджень і практичні висновки

Фебрильна нейтропенія (ФН) – вкрай актуальна проблема клінічної онкології. Вона потребує від лікарів особливо пильної уваги та негайного реагування, оскільки цей тяжкий стан розвивається дуже швидко та становить загрозу для життя пацієнта. ФН визначається як одноразове підвищення температури тіла $>38,3^{\circ}\text{C}$ або більше ніж дворазове підвищення температури тіла $>38,0^{\circ}\text{C}$ при вмісті нейтрофілів $<500/\text{мкл}$ ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$; С. Goldsmith et al., 2018; P.S. Becker et al., 2020). Найчастіше у пацієнтів з онкологічною патологією ФН є проявом тяжкого інфекційного процесу, який розвивається безпосередньо під час або ж невдовзі після проведення цитостатичної хіміотерапії (ХТ). Ризик розвитку ФН залежить від режиму ХТ, інтенсивності дози, мети лікування та наявних у пацієнта супутніх захворювань. Встановлення діагнозу ФН є беззаперечним показанням до негайного (протягом 60 хв з моменту клінічної маніфестації та взяття зразків крові для культурального дослідження) початку емпіричної антибіотикотерапії потужними антибіотиками широкого спектра дії у поєднанні з протигрибковими препаратами. Згідно з рекомендаціями Національної онкологічної мережі США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN, 2017), антибіотиками першої лінії наразі є цефепім, імipенем, меропенем або піперацилін/тазобактам. Слід зазначити, що науковий та клінічний інтерес до можливостей оптимізації ведення пацієнтів з ФН залишається високим – про це свідчить значна кількість новітніх клініко-мікробіологічних досліджень, присвячених вивченню етіологічного спектра збудників при ФН та їх чутливості до антибіотиків. Пропонуємо увазі читачів короткий огляд деяких із них.

ФН при гострому лейкозі: епідеміологія, етіологія, патофізіологія та лікування

Гострі лейкози становлять собою групу агресивних онкогематологічних захворювань, асоційованих із високою захворюваністю та смертністю, важливою причиною яких є інфекційні ускладнення. Пацієнти з гострим лейкозом високочутливі до інфекцій, це зумовлено факторами, пов'язаними з:

- самим захворюванням (кількість лейкоцитів, дефекти Т-клітинної та гуморальної ланки імунітету);
- призначеним лікуванням (попередня антибіотикотерапія, катетеризація центральних вен, порушення цілості слизових бар'єрів, бактеріальна колонізація шлунково-кишкового тракту);
- специфічним індивідуальним ризиком у кожного пацієнта (вік, мальнутриція, супутні хронічні захворювання).

Групу особливо високого ризику становлять пацієнти з індукованою ХТ нейтропенією. Мікробіологічний спектр збудників включає віруси, бактеріальні та грибові агенти. Етіологія інфекційних ускладнень при гострих лейкозах часто залишається невідомою, хоча адекватне обстеження пацієнта та дослідження взятих зразків крові мають істотні прогностичні та пов'язані з лікуванням наслідки. Бактеріальні інфекції включають широкий діапазон потенційних збудників (як грамнегативних, так і грампозитивних), тоді як грибові патогени представлені плісеньовими та дріжджовими грибами. Частою проблемою є зростання резистентності до протимікробних засобів, зокрема, це стосується стійкості, зумовленої продукцією бета-лактамаз широкого спектра, а також резистентних штамів *Pseudomonas aeruginosa*, метицилінрезистентних штамів *Staphylococcus aureus* (MRSA), ванкоміцинрезистентних штамів *Enterococcus* (VRE) та ентеробактерій (*Enterobacteriaceae*), що продукують карбапенемазу (CPE). Міжнародні рекомендації з лікування сепсису у пацієнтів з лейкозом включають застосування антибіотиків широкого спектра дії, активних проти *Pseudomonas aeruginosa*. Тим не менше, приймаючи рішення про лікування, слід враховувати локальні мікробіологічні та епідеміологічні дані. Наріжним каменем обстеження пацієнтів з гострим лейкозом, у яких розвивається ФН і сепсис, є ретельне клінічне та рентгенологічне дослідження у поєднанні з адекватним мікробіологічним дослідженням зразків крові. Діагностична та прогностична оцінка включає визначення стану пацієнта за бальними системами оцінки Міжнародної асоціації спеціалістів у галузі симптоматичної терапії при злоякісних новоутвореннях (MASCC) та Динамічної оцінки вираженості органної недостатності (SOFA).

Стратегії емпіричної антибіотикотерапії у пацієнтів з гострим лейкозом включають призначення антипсевдомонадних цефалоспоринів або піперациліну/тазобактаму (ескалаційна стратегія), а в умовах підвищеного ризику формування резистентності бактерій – карбапенемів, нових бета-лактамів (цефтолозан/тазобактам чи цефтазидим/авібактам), бета-лактамів у комбінації з аміноглікозидами або комбінованих схем на основі колістину (дескалаційна стратегія). Призначення пацієнтам з ФН антибіотиків вузького спектра дії погіршує прогноз.

B.A. Hansen et al. Mediterr J Hematol Infect Dis. 2020; 12(1): e2020009.

Спектр бактеріальних патогенів і патерни антибіотикорезистентності в онкохворих із ФН

Бактеріальні інфекції кровообігу є одними з найпоширеніших ускладнень серед пацієнтів онкологічного профілю, які отримують протипухлинне лікування. Бактеріємія у таких пацієнтів є критично значущою медичною проблемою, що потребує застосування антибіотикотерапії. У нещодавно завершеному проспективному клінічному дослідженні за участі 212 пацієнтів з онкологічною патологією та ФН мали на меті визначити бактеріальний спектр збудників і патерни їх антибіотикорезистентності. Визначення чутливості ізолюваних бактеріальних патогенів до протимікробних препаратів проводили згідно з рекомендаціями Інституту клінічних та лабораторних стандартів (CLSI) США. Середній вік пацієнтів, включених у дослідження, складав $43,5 \pm 24,98$ року. З-поміж 212 учасників 62,3% (132/212) осіб мали онкогематологічні захворювання, а 37,7% (80/212) – солідні пухлини. Як продемонстрував аналіз отриманих результатів, домінуючими мікроорганізмами виявилися грамнегативні бактерії (84,9%). Патогенами, які

ізолювали найчастіше, були *E. coli* (38,68%), *Klebsiella* (14,15%) та різні види *Acinetobacter* (11,32%). Серед ізолюваних грампозитивних бактерій найчастіше виявляли *Staphylococcus epidermidis* (8,5%). Грамнегативні бактерії були чутливі до ципрофлоксацину, при цьому діапазон відповіді склав від 53,7 до 100%. Більшість ізолятів *E. coli* виявилися чутливими до цефтазидиму (87,8%) та резистентними до ко-тримоксазолу (15,8%). Ізоляти *Klebsiella* мали 100% чутливість до цефалоспоринів, меропенему та імipенему. Таким чином, раціональне застосування антибіотикотерапії може запобігти появі та поширенню антибіотикорезистентних штамів грамнегативних бактерій.

V.A. Vahedian-Ardakani et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2019 May 25; 20(5): 1471-1474.

Нейтропенічний септичний шок у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями: етіологія та резистентність до протимікробних препаратів

Серед пацієнтів з ФН, яка розвинулася після ХТ, особи з групи високого ризику (зокрема, з нестабільним клінічним станом – оцінка за шкалою MASCC <21) потребують негайної госпіталізації та проведення емпіричної антибіотикотерапії із внутрішньовенним введенням препаратів. Рекомендується монотерапія антипсевдомонадним бета-лактамним антибіотиком. У нещодавно виконаному проспективному дослідженні вивчали мікробну етіологію та патерни резистентності патогенів у дорослих пацієнтів з дуже тяжкою формою ФН – нейтропенічним септичним шоком, індукованим ХТ. Загалом у пацієнтів з нейтропенічним септичним шоком, включених у це дослідження, було виділено 109 бактерій. Домінуючими причинними мікроорганізмами очікувано виявилися грамнегативні бактерії (84 зразки, 77,1%). Більше того, 33 (30,3%) мікроорганізми були мультирезистентними бактеріями – в свою чергу, серед них найпоширенішим патогеном виявилася *Escherichia coli*, здатна продукувати бета-лактамази розширеного спектра (17 ізолятів, 50%). Приблизно 48,5% мультирезистентних бактерій були резистентними до цефепіму, проте чутливими до піперациліну/тазобактаму та карбапенему. Таким чином, результати цього дослідження засвідчили, що мультирезистентні бактерії є досить поширеними збудниками у пацієнтів з нейтропенічним септичним шоком, індукованим ХТ. Як наголошують автори дослідження, у тих пацієнтів з нейтропенічним шоком, у яких підозрюється причинна роль саме мультирезистентних бактерій у розвитку цього тяжкого ускладнення, як емпіричну антибіотикотерапію обґрунтовано можна розглядати піперацилін/тазобактам або карбапенем.

S.M. Jung et al. Korean J Intern Med. 2019 Oct 28.

Мікробний спектр та профіль чутливості до антибіотиків серед ізолятів з клінічних зразків, взятих у пацієнтів, госпіталізованих до відділення інтенсивної терапії регіонального високоспеціалізованого онкологічного центру: ретроспективне обсерваційне дослідження

Хворі з онкологічною патологією, котрі перебувають у відділенні інтенсивної терапії (ВІТ), особливо схильні до розвитку нозокоміальних інфекцій, спричинених мультирезистентними мікроорганізмами. Стійкість до протимікробних

препаратів, зумовлена неналежним використанням антибіотиків, призводить до значущих показників смертності та захворюваності у цих онкохворих. Істотний інтерес становлять результати нещодавнього ретроспективного дослідження з вивчення патернів чутливості до протимікробних препаратів типових мікроорганізмів, ізолюваних із клінічних зразків пацієнтів, госпіталізованих до ВІТ регіонального високоспеціалізованого онкологічного центру. Культуральні дослідження та вивчення чутливості до антибіотиків проводили згідно з рекомендаціями CLSI. Загалом було зібрано 644 зразки. Серед виділених патогенів найпоширенішими виявилися *Escherichia coli*, *Acinetobacter* spp., *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* та *Enterococcus* spp. Більшість позитивних культур була представлена грамнегативними бактеріями (84,14%). *Klebsiella* виявилася найпоширенішим грамнегативним ізолятом (34,78%), а *Enterococcus* spp. – найпоширенішим грампозитивним ізолятом (61,53%). Відзначено високий рівень резистентності до різноманітних антибіотиків серед грамнегативних бактерій порівняно з грампозитивними збудниками. При цьому більшість грамнегативних бактерій були чутливими до імipенему та меропенему; чутливість до колістину складала 100%. Серед грампозитивних бактерій найвищі показники чутливості спостерігалися до лінезоліду, тейкопланіну та ванкоміцину. Таким чином, регулярний моніторинг патернів резистентності збудників у пацієнтів з онкологічною патологією має вирішальне значення для розроблення стратегії антибіотикотерапії, спрямованої на подолання цих інфекцій та зниження захворюваності й смертності.

V.K. Garg et al. Indian J Crit Care Med. 2019 Feb; 23(2): 67-72.

Емпірична антибіотикотерапія при ФН після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин: піперацилін/тазобактам чи імipенем/циластатин?

Ефективність та безпеку антибіотикотерапії піперациліном/тазобактамом або імipенемом/циластатином при розвитку ФН у реципієнтів гемопоетичних стовбурових клітин (ГПСК) вивчали у рандомізованому двоцентровому клінічному дослідженні. Пацієнти були розподілені на 2 групи залежно від того, який саме препарат для стартової антибіотикотерапії вони отримували (піперацилін/тазобактам чи імipенем/циластатин). Як кінцеві точки у цьому дослідженні розглядали нормалізацію температури тіла, успішне завершення терапії та частоту побічних ефектів. Через 48 год після початку емпіричної антибіотикотерапії зниження температури тіла до норми відбулося у 59 (95,2%) пацієнтів у групі імipенему/циластатину та лише у 46 (75,4%) пацієнтів у групі піперациліну/тазобактаму ($p=0,002$). Заміну антибіотика на інший через рецидивуючу лихоманку було здійснено у 10 пацієнтів у групі піперациліну/тазобактаму та лише у 2 пацієнтів, які початково отримували імipенем/циластатин ($p=0,005$). На момент завершення лікування успіху стартової антибіотикотерапії (з модифікацією) було досягнуто у 34 (55,7%) пацієнтів у групі піперациліну/тазобактаму та у 53 (85,5%) пацієнтів у групі імipенему/циластатину ($p=0,001$). Результати цього дослідження продемонстрували, що у лікуванні ФН у реципієнтів ГПСК імipенем/циластатин характеризується вищою ефективністю, ніж піперацилін/тазобактам.

Y. Jing et al. Clin Transplant. 2016 Mar; 30(3): 263-269.

Підготувала **Олена Зотова**



Довідка ЗУ

Імібацид – потужний антибактеріальний засіб українського виробництва (ПАТ НВЦ «Борщівський хіміко-фармацевтичний завод»), до складу якого входять імipенем (перший представник нового класу β-лактамних антибіотиків – тіенаміцинів) і циластатин (особливий інгібітор ферменту, що блокує метаболізм імipенему в нирках та істотно підвищує концентрацію незміненого імipенему в сечовивідних шляхах). Препарат володіє широким спектром дії проти Gr+ і Gr- аеробних та анаеробних бактерій, мікобактерій. Імipенем виявив свою ефективність при лікуванні багатьох інфекцій, спричинених бактеріями, стійкими до цефалоспоринів, аміноглікозидів та/або пеніцилінів. Імipенем разом із новітніми цефалоспоринами та пеніцилінами характеризується широким спектром дії проти грамнегативних мікроорганізмів, але його особливою ознакою є висока активність проти Gr+ видів, яка раніше була притаманна лише β-лактамним антибіотикам вузького спектра. Спектр активності імipенему охоплює *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* та *Bacteroides fragilis*, різноманітну за складом і проблемну в клінічному плані групу збудників, зазвичай стійких до інших антибіотиків.

Imipenem/Cilastatin

Імібацит

Надійний вибір для лікування ускладнених інфекцій



в/в краплинно

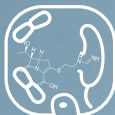


від 1 року



Широкий спектр антибактеріальної дії

Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus, Enterococcus faecalis, Bacteroides fragilis, Mycobacterium fortuitum, Mycobacterium smegmatis, Serratia, Enterobacter



Стійкість до більшості β-лактамаз

(включаючи ESBL)¹



Монотерапія інфекційного ендокартиту

як альтернатива іншим ЛЗ²

ПОКАЗАННЯ

- внутрішньочеревні інфекції • інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію)
- інтранатальні та післяпологові інфекції • ускладнені інфекції сечостатевої системи • ускладнені інфекції шкіри та м'яких тканин • інфекції кісток і суглобів • септицемія • ендокартит

Склад: 1 флакон містить 500 мг іміпенему і 500 мг циластатину. **Лікарська форма.** Порошок для розчину для інфузій. **Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Іміпенем та інгібітор ферменту. Код АТХ J01D H51. **Показання.** Лікування інфекцій у дорослих та дітей віком від 1 року: внутрішньочеревні інфекції; інфекції нижніх дихальних шляхів (тяжка пневмонія, включаючи лікарняну та вентилятор-асоційовану пневмонію), інтранатальні та післяпологові інфекції, ускладнені інфекції сечостатевої системи, шкіри та м'яких тканин, інфекції кісток і суглобів, септицемія, ендокартит. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до іміпенему, циластатину (будь-якого іншого компонента препарату), карбапенемів, інших β-лактамних антибіотиків. **Спосіб застосування та дози.** Вводити в/в краплинно (дозування див. інструкцію до медичного застосування). **Побічні реакції:** діарея, блювання, збільшення рівнів трансамінз, кропив'янка, синдром Стівенса-Джонсона, тромбоемболія, тахікардія, агранулоцитоз, гемолітична анемія, диспное, гостра ниркова недостатність, судороги, головний біль, втрата слуху, психічні порушення, псевдомембранозний коліт, кандидоз. **Упаковка.** По 1 флакону з порошком у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. Повна інформація про лікарський засіб в інструкції для медичного застосування. Р.П. МОЗ України № UA/17123/01/01 від 18.12.2018. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. **Виробник:** ПАТ НВЦ "Борщагівський ХФЗ", Україна, 03134, м. Київ, вул. Миру, 17. Тел.: (044) 205-41-23; (044) 497-71-40, www.bcpp.com.ua

¹ Imipenem and meropenem resistance amongst ESBL producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates. Ejikeugwu P.C. and co-authors. «International Research Journal of Microbiology». Vol. 3 (10) October 2012.

² Infective Endocarditis (Guidelines on Prevention, Diagnosis and Treatment of) ESC Clinical Practice Guidelines.

