



Для імунокомпроментованих пацієнтів вибір противогрибкового препарату дуже важливий

Допоможіть пацієнтам у боротьбі за їхні життя

МСД допомагає у боротьбі з інфекційними захворюваннями

 **НОКСАФІЛ®**
посаконазол

 **Кансидаз®**
каспофунгін

Коротка інформація по препаратам Кансидаз® та Ноксафіл®

Кансидаз® (каспофунгін) — противогрибковий засіб для системного застосування. 1 флакон містить каспофунгін ацетату 60,6 мг або 83,9 мг, що еквівалентно безводній основі 50 мг або 70 мг відповідно¹. **Показання:** Лікування інвазивного кандидозу, інвазивного аспергілозу в дорослих та дітей при рефрактерності або непереносимості до амфотерицину В, ліпідних форм амфотерицину В та/або ітраконазолу. Емпірична терапія при підозрі на грибові інфекції (Candida або Aspergillus) у дорослих та дітей з фебрильною нейтропенією¹. Для дітей (віком від 12 місяців до 17 років) дозування залежить від площі поверхні тіла пацієнта. **Противопоказання:** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини препарату¹. **Виробник:** Лабораторії Мерк Шарп і Доум Шибре, Франція, Мерк Шарп і Доум Б.В., Нідерланди*

Ноксафіл® (посаконазол) — противогрибковий засіб для системного застосування. Похідні триазолу. Суспензія оральна. 1 мл суспензії містить посаконазолу (мікронізованого) 40 мг². **Показання:** Ноксафіл® призначають для профілактики інвазивних грибових інфекцій, спричинених дріжджовими або пліснявими грибами, у дорослих і дітей віком від 13 років, які мають підвищений ризик розвитку таких інфекцій (наприклад у пацієнтів з тривалою нейтропенією або реципієнтів трансплантатів кровотворних стовбурових клітин). **Противопоказання:** Підвищена чутливість до посаконазолу або будь-якого іншого компонента препарату. Одночасне застосування з: субстратами CYP3A4; алкалоїдами ріжків; інгібіторами ГМГ-КоА-редуктази, симвастатином, ловастатином та аторвастатином². **Виробник:** Шерінг-Плау, Франція, Шерінг-Плау Лабо Н.В., Бельгія*

Джерела: 1. Інструкція для медичного призначення Кансидаз®, 2. Інструкція для медичного призначення Ноксафіл®

*Повна інформація про виробників знаходиться в інструкціях препаратів Кансидазу і Ноксафілу.

Перед призначенням Кансидаз®, Ноксафіла®, будь-ласка, ознайомтесь з повними інструкціями по застосуванню препаратів. МСД не рекомендує призначати препарати у цілях, які відрізняються від тих, що прописані в інструкції по застосуванню даних препаратів. Даний матеріал призначений для спеціалістів охорони здоров'я і для розповсюдження на спеціалізованих медичних заходах та для публікації в спеціалізованих медичних журналах (виданнях)

A1NF-1158260-0000

Матеріал виготовлений: серпень 2015. Матеріал придатний до: серпня 2017.

ТОВ «МСД Україна», адреса: 03038, м.Київ, БЦ «Горизонт Парк», вул.М.Амосова, 12, 3 поверх, тел.: +38 (044) 393-74-80, факс: +38 (044) 3937481

Якщо у вас з'явилися питання по препаратам компанії МСД, пишіть нам за адресою: medinfo@merck.com, або звертайтеся на www.medical-msd.com Авторські права © 2015 ТОВ «МСД Україна».

Всі права захищені.



С.В. Павлик, завідувач відділення дитячої онкології, Г.І. Клименко, завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології, О.В. Шайда, науковий співробітник відділення дитячої онкології, Національний інститут раку, м. Київ

Огляд сучасних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з інфекційними ускладненнями при фебрильній нейтропенії

Переважає більшість злоякісних солідних новоутворень потребує проведення хіміотерапії як одного з етапів лікування. Хіміотерапія має важливе значення та забезпечує вищу ефективність комплексного лікування при деяких нозологіях у дітей, зокрема до них належать нейробластома, саркома Юїнга та примітивні нейроектодермальні пухлини, саркоми м'яких тканин та кісток, нефробластома, пухлини центральної нервової системи у дітей молодшого віку тощо.

Тривале та зазвичай інтенсивне лікування дітей зі злоякісними солідними новоутвореннями супроводжується значним пригніченням гемопоєзу, що проявляється анемією, тромбоцитопенією та лейко-/нейтропенією. Усунення наслідків анемії та тромбоцитопенії полягає у проведенні замісної терапії компонентами крові, що у більшості випадків є досить ефективним. Проблема лейко-/нейтропенії у цієї категорії пацієнтів є значно ширшою та важливішою. За даними сучасних клінічних протоколів частота виникнення нейтропенії внаслідок хіміотерапії варіює від 40 до 85%. Інфекційні ускладнення на тлі нейтропенії у пацієнтів з онкологічною патологією посідають 2-ге місце у структурі смертності, поступаючи лише прогресуванню захворювання [1-6]. У проаналізованих джерелах загальний рівень летальності при інвазивних грибкових захворюваннях становив від 20 до 70%, при цьому найгірші результати відмічались у пацієнтів із дисемінованою інфекцією при ураженні центральної нервової системи або стійкій гранулоцитопенії.

Значних успіхів у лікуванні онкологічних захворювань було досягнуто також і завдяки застосуванню спланованої комплексної супровідної терапії. Однак на сьогодні не існує єдиних українських стандартів щодо ведення пацієнтів у період нейтропенії із застосуванням ефективних сучасних антибактеріальних та протигрибкових засобів.

Мета роботи – проаналізувати сучасні міжнародні рекомендації щодо проведення антибактеріальної та протигрибкової терапії у пацієнтів зі злоякісними солідними новоутвореннями; обґрунтувати основи створення стандарту надання медичної допомоги у цієї категорії пацієнтів.

Матеріал та методи

Було проведено аналіз доступних міжнародних рекомендацій та даних клінічних досліджень, присвячених вивченню доцільності та ефективності застосування широкого спектра протигрибкових та антибактеріальних засобів у пацієнтів з нейтропенією. За основу було взято прийняті під час четвертої Європейської конференції з лікування інфекцій при лейкемії (ESIL-4) «Рекомендації щодо діагностики, профілактики та лікування інвазивних грибкових захворювань у педіатричних пацієнтів з онкологічними захворюваннями або у дітей після аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин», «Європейські рекомендації щодо емпіричної терапії фебрильної нейтропенії: підсумки четвертої Європейської конференції щодо лікування інфекцій при лейкемії».

Система категоризації

Рекомендації були створені після аналізу наукової літератури у межах групи та після категоризації якості доказів (I-III категорії) та обґрунтованості рекомендацій (категорії А-С) за допомогою класифікаційної системи, запропонованої Американським

товариством з інфекційних хвороб (IDSA) (табл. 1) [8].

Система категоризації для втручань, що застосовується в цьому документі, є подібною до системи категоризації для керівних принципів, розроблених IDSA для дорослих людей [8], однак у педіатричній практиці існують незначні, але важливі відмінності. Вони були враховані у рекомендаціях для педіатричних пацієнтів із інфекціями, спричиненими грибами роду *Candida* [9], та узгоджуються з вимогами до розробки лікарських засобів для дітей та керівними принципами, розробленими Європейським агентством з лікарських засобів (ЕМА) [10-11].

На основі цих концептуальних положень ця група розглянула 4 компоненти для категоризації рекомендацій для кожного втручання:

- докази ефективності, отримані у дослідженні для дорослих у межах випробування II і III фаз, що відповідають рекомендаціям ESIL-3 [12];
- наявність та якість педіатричних фармакокінетичних даних і рекомендації щодо дозування;
- конкретні дані про безпеку у дітей та допоміжні дані про ефективність;
- офіційне схвалення ЕМА для застосування у педіатрії в різних вікових групах.

Проте підкреслювалося існування потенційної різниці діагностичних втручань у дорослих і дітей, тому дані, отримані у дорослих, використовувалися з обережністю і тільки для підтримки, а не як основний доказ користі застосування у педіатричній популяції. Слід зазначити, що Група також мала можливість не вказувати категорію у тих випадках, коли не можна було надати рекомендацію на підставі обґрунтованих доказів через недостатню кількість або відсутність даних.

Нейтропенія – це зниження абсолютної кількості нейтрофілів $<1,5 \times 10^9/\text{л}$. Фебрильна нейтропенія – це підвищення температури тіла $>38,3^\circ\text{C}$ одноразово чи $>38,0^\circ\text{C}$ повторно за період до 12 год, часто разом з іншими ознаками інфекції у пацієнтів з нейтропенією III-IV ст.

У 50% випадків інфекція супроводжується наявністю збудника у крові. Однак бактеріємію (бактерії в кровотоці) визначити вдається лише в 20% пацієнтів з нейтропенією [7].

Фактори ризику розвитку інвазивних грибкових захворювань

Основні фактори ризику розвитку інвазивних грибкових захворювань у педіатричних пацієнтів з онкологічними захворюваннями та дітей, які перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, аналогічні таким у дорослих і включають стійку та виражену гранулоцитопенію (абсолютна кількість нейтрофілів ≤ 500 клітин/мкл протягом >10 днів), застосування кортикостероїдів у фармакологічних дозах ($>0,3$ мг/кг/добу преднізолону або його аналога), ушкодження слизової оболонки та наявність центральних венозних катетерів [13, 14]. Беручи до уваги специфіку роботи відділення та контингент пацієнтів, у 90% хворих наявні ці фактори.

Ураховуючи когортні дослідження, опубліковані протягом останнього десятиліття, можна зробити висновок про зростання частоти інвазивних опортуністичних грибкових захворювань (приблизно 10% і вище) у популяціях пацієнтів з гострою мієлоїдною лейкемією, рецидивуючим гострим лейкозом та після аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин; частота інвазивних опортуністичних грибкових захворювань у пацієнтів з гострим лімфолейкозом варіює залежно від протоколу дослідження та сукупності факторів ризику. Частота таких інфекцій є значно нижчою ($<5\%$) у пацієнтів із неходжкінською лімфомою та після аутологічної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин, а також іноді у педіатричних пацієнтів із солідними пухлинами, пухлинами головно-го мозку та лімфомою Ходжкіна.

Більшість підтверджених і можливих інвазивних опортуністичних грибкових захворювань спричинені грибами роду *Candida* та *Aspergillus* із різним відносним розподілом у різних серіях, установах та країнах [13, 14]. Перебіг інвазивного кандидозу у дітей дуже подібний до клінічних проявів, що спостерігаються у дорослих у переважній більшості випадків кандидемії, пов'язаної із установленням катетера. У 10-річному педіатричному когортному дослідженні при кандидемії, що проводилося в лікарні при Європейському університеті, в $1/3$ пацієнтів

були виявлені солідні пухлини, які самі по собі не вважаються фактором ризику розвитку кандидемії. Наявність центральних венозних катетерів у таких педіатричних пацієнтів свідчить про їх важливу роль у патогенезі цього синдрому та можливість його появи у пацієнтів інших груп невисокого ризику [15]. Більшість інфекцій спричинені різними видами *Candida*, найчастіше виділяються *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* та *Candida tropicalis*. Дисемінація у вторинні ділянки спостерігалась у 10-20% педіатричних пацієнтів із кандидемією, тяжка форма сепсису або септичний шок – приблизно у 30% пацієнтів. У більшості серій смертність становить 10-25%, цей показник сягає майже 50% серед пацієнтів, які були госпіталізовані у відділення інтенсивної терапії [13-15].

Найпоширенішою причиною розвитку інвазивного аспергільозу є *Aspergillus fumigatus*, важливе значення мають *Aspergillus flavus* та *Aspergillus terreus* (хоча спостерігаються і локальні відмінності). Найвищі показники поширеності аспергільозу ($\geq 5-10\%$) фіксуються у пацієнтів із гострою мієлоїдною та рецидивуючою лейкемією, після аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. Загальна смертність у більшості проведених когортних досліджень коливається в межах 20-50% і становить приблизно 80% для пацієнтів після аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин; багатфакторний аналіз показав, що алогенна трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин є предиктором несприятливого результату [16, 17].

Інвазивні опортуністичні грибкові захворювання, спричинені пліснявими грибами, крім *Aspergillus* (наприклад, різними видами *Fusarium*, *Scedosporium* та організмами, що викликають мукороз), мають подібну клінічну картину з інвазивним аспергільозом (за винятком того, що деякі з них можуть викликати фунгемію). Частота таких інфекцій варіює від 0 до 35% від усіх підтверджених і можливих грибкових інфекцій. Прогноз несприятливий. Смертність, пов'язана з такими інфекціями, загалом перевищує таку при інвазивному аспергільозі.

Лікувальні заклади нашої країни відрізняються від європейських та американських значно більшою заселеністю сапрофітною та умовно-патогенною флорою. У зв'язку з цим частота інфекційних ускладнень у наших пацієнтів значно вища. Особливо цей фактор потрібно враховувати при плануванні терапевтичної програми пацієнтів, що знаходяться у глибокій, а часто і тривалій імуносупресії. Виникнення у такої категорії хворих інфекційного ускладнення іноді призводить до летальних наслідків та у будь-якому випадку потребує значних фінансових витрат на лікування. Питання профілактики дискутується вже давно, проте і гостро зберігає актуальність.

Рекомендації ESIL-4 щодо профілактики інвазивних грибкових захворювань

Педіатричним пацієнтам із високим ризиком розвитку інвазивних опортуністичних грибкових захворювань може призначатися первинна протигрибкова профілактика (табл. 2). Термін «високий ризик» не має конкретного визначення, але зазвичай таким вважається частота появи інвазивних опортуністичних грибкових

Таблиця 1. Система класифікації для визначення категорії рекомендацій, запропонована IDSA

Визначення	
Ступінь обґрунтованості рекомендації	
A	Наявність надійних доказів на підтримку рекомендації для використання
B	Наявність помірних доказів на підтримку рекомендації для використання
C	Наявність слабких доказів на підтримку рекомендації для використання
Якість доказів	
I	Докази були отримані мінімум в одному належним чином організованому рандомізованому контрольованому дослідженні
II	Докази були отримані мінімум в одному добре спланованому клінічному дослідженні, в якому не проводилася рандомізація; а також у когортних або контрольованих на підставі випадків аналітичних дослідженнях (бажано у дослідженнях, що проводилися більше ніж в 1 центрі); при багатьох серійних спостереженнях протягом певного часу або докази базуються на переконливих результатах неконтрольованих експериментальних досліджень
III	Докази базуються на думках авторитетних спеціалістів, клінічному досвіді, результатах описових досліджень або звітах експертних комітетів
На основі публікації M.A. Kish для IDSA, 2001 [8]	

Продовження на стор. 40.

С.В. Павлик, завідувач відділення дитячої онкології, Г.І. Климнюк, завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології, О.В. Шайда, науковий співробітник відділення дитячої онкології, Національний інститут раку, м. Київ

Огляд сучасних рекомендацій щодо ведення пацієнтів з інфекційними ускладненнями при фебрильній нейтропенії

Продовження. Початок на стор. 39.

захворювань на рівні >10%. Важливим додатковим фактором при плануванні відповідної стратегії профілактики у лікарні є локальні епідеміологічні дані [9]. Крім того, низький або спорадичний ризик не гарантує відсутності ускладнень, тому окремим пацієнтам можна призначити проведення персоналізованої оцінки на підставі конкретних індивідуальних факторів ризику.

Пацієнтам, які перенесли аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин, профілактику інвазивних опортуністичних грибкових захворювань рекомендується проводити протягом гранулоцитопенічної фази до моменту приживлення трансплантата (В-II). Можливими варіантами є застосування флуконазолу (А-I), ітраконазолу або вориконазолу (В-I; рекомендується проводити моніторинг використання лікарського засобу), мікафунгіну (С-I) та ліпосомального амфотерицину В (С-III). Інші схеми терапії можуть включати аерозольний ліпосомальний амфотерицин В і посаконазол поєднано з вінкристином та іншими протипухлинними засобами [18-20].

У випадках, що потребують додаткового призначення імунодепресантів (включаючи застосування кортикостероїдів у терапевтичних дозах (>0,3 мг/кг/добу преднізолону або його аналога) або використання протизапальних антибіотиків), рекомендується проводити профілактику інфекцій, спричинених пліснявими та дріжджовими грибами (А-II). Існують такі схеми терапії:

- посаконазол + моніторинг застосування лікарського засобу у пацієнтів віком ≥13 років (В-I);
- вориконазол + моніторинг застосування лікарського засобу у пацієнтів віком ≥2 років (В-I);
- ітраконазол + моніторинг застосування лікарського засобу (С-II).

Інші схеми лікування можуть включати внутрішньовенне введення ліпосомального амфотерицину В та мікафунгіну (без категоризації).

Можливість проведення первинної протигрибкової профілактики рекомендується розглянути у пацієнтів групи високого ризику із новим або рецидивуючим гострим лейкозом (В-II).

Схеми терапії:

- ітраконазол + моніторинг застосування лікарського засобу (В-I);
- посаконазол + моніторинг застосування лікарського засобу у пацієнтів віком ≥13 років (В-I);
- ліпосомальний амфотерицин В внутрішньовенно (В-II);
- флуконазол (С-I; активний тільки проти дріжджових грибів).

Інші схеми лікування можуть включати аерозольний ліпосомальний амфотерицин В, мікафунгін і вориконазол + моніторинг застосування лікарського засобу (без категоризації). Слід з обережністю застосовувати ітраконазол, посаконазол і вориконазол поєднано з вінкристином та іншими протипухлинними засобами [18-20].

Профілактика бактеріальних інфекцій на тлі нейтропенії

На сьогодні немає достовірних даних щодо необхідності та доцільності проведення профілактики бактеріальних інфекцій у пацієнтів з нефебрильною нейтропенією. Однак, беручи до уваги значну бактеріальну забрудненість приміщень лікувальних закладів, неможливість забезпечити необхідний рівень ізоляції пацієнта, введення у комплекс профілактичних заходів антибіотико-профілактики може дати очікуваний результат. У багатьох лікувальних закладах існують затверджені локальні протоколи чи практичні алгоритми, що передбачають застосування пероральних чи ін'єкційних антибіотиків у пацієнтів із нейтропенією.

Частіше це деконтамінація кишечника, коли разом із протигрибковим засобом призначають триметоприм/сульфаметоксазол та пероральний антибіотик (фторхінолони – ципрофлоксацин, левофлоксацин; нітрофурані – ніфуроксазид). Така комбінація ймовірно знижує мікробне навантаження на організм та пригнічує активацію власних (сапрофітних) інфекційних агентів у період нейтропенії. Однак зазначений підхід не зменшує ризик розвитку інфекцій унаслідок потрапляння інфекційних агентів ззовні чи активації вогнищ, що уже існують (каріозні зуби, раневий процес, катетерасоційована інфекція та ін).

При розвитку нейтропенії з профілактичною метою може призначатися антибіотик широкого спектра дії або препарат, що ймовірно буде ефективним у цій ситуації. Найчастіше призначають захищені пеніциліни (піперацилін, тикарцилін),

цефалоспорино II-III покоління (цефазидим, цефепім). У разі вірогідного інфікування катетера призначають глікопептиди (ванкомицин, тейкопланін), за наявності післяопераційних ран чи пролежнів – лінезолід, карбапенеми, даптоміцин.

У разі прогресування нейтропенії та появи фебрилітету ведення пацієнта проводиться згідно з рекомендаціями щодо лікування фебрильної нейтропенії (додається ще один антибіотик, моніторинг стану, комплекс дообстежень та ін.).

Терапія інфекційних ускладнень

У дитячій онкології більшість призначень антибактеріальних та антимікотичних препаратів належать до схем емпіричної терапії як терапії супроводу при фебрильній нейтропенії. При появі фебрилітету на тлі нейтропенії емпірично призначають антибактеріальний засіб. При збереженні фебрилітету протягом кількох діб терапії антибіотиком широкого спектра дії емпірично призначають антимікотичний препарат. Нижче наведені алгоритми вибору лікарських засобів для емпіричної терапії інфекційних ускладнень при фебрильній нейтропенії відповідно до рекомендацій ЕСІЛ-4.

Таблиця 3. Найважливіші фактори, що впливають на вибір емпіричної терапії у пацієнтів із фебрильною нейтропенією

Фактори ризику інфекцій, викликаних резистентними бактеріями	Фактори ризику тяжкого перебігу захворювання
Пацієнти з колонізацією резистентними збудниками в минулому, зокрема: - БЛРС чи карбапенемазопродукуючі Enterobacteriaceae; - резистентні неферментуючі Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia; - резистентні неферментуючі Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa, Stenotrophomonas maltophilia; - MRSA, особливо з мінімальною інгібуючою концентрацією ванкомицину ≥2 мг/л; - ванкомицинрезистентний ентерокок Попереднє застосування антибіотиків широкого спектра дії, особливо цефалоспоринів III покоління* Тяжке захворювання (термінальний стан, сепсис, пневмонія) Нозокоміальні інфекції Тривале перебування в стаціонарі чи/або повторні госпіталізації Сечовий катетер Похилий вік Перебування у відділенні реанімації	Шок, нестабільна гемодинаміка, гіпотензія Локалізована інфекція (наприклад, пневмонія, ентерит, інфекції, асоційовані з центральним венозним катетером) Тяжка тривала аплазія Коморбідні стани (кровотеча, зневоднення, недостатність внутрішніх органів, хронічне захворювання) Похилий вік

MRSA – метицилінрезистентний золотистий стафілокок.

* Призначення антибіотиків широкого спектра для профілактики та лікування фебрильної нейтропенії протягом місяців, особливо впродовж останнього місяця перед розвитком інфекції, може асоціюватися з інфікуванням резистентними бактеріями у подальшому.

Таблиця 2. Рекомендації щодо хіміопротифілактики інвазивних грибкових захворювань у педіатричних пацієнтів з онкологічними захворюваннями

	Рекомендація та категорія обґрунтованості	Коментарі
Протигрибкова профілактика	Можливість проведення первинної протигрибкової профілактики рекомендується розглянути у пацієнтів групи високого ризику із новим або рецидивуючим гострим лейкозом (В-II)	Відсутні
Посаконазол	600 мг/добу перорально в 3 прийоми + моніторинг застосування лікарського засобу у дітей віком >13 років (В-I)	Спектр включає як дріжджові, так і плісняві гриби; препарат був схвалений для застосування у дорослих за наявності цих показань; існують лише обмежені дані щодо фармакокінетики у дітей віком >13 років, але препарат не був схвалений в Європейському союзі для застосування у дітей віком <18 років; рекомендується проводити моніторинг застосування лікарського засобу; цільове дозування: мінімальна концентрація у сироватці крові – >0,5 мг/л
Ітраконазол	5 мг/кг/добу перорально (для дітей віком >2 років) у 2 прийоми, а також моніторинг застосування лікарського засобу (В-I)	Спектр включає як дріжджові, так і плісняві гриби; препарат не був схвалений для застосування у дітей віком <18 років; рекомендується проводити моніторинг застосування лікарського засобу; цільове дозування: мінімальна концентрація у сироватці крові – >0,5 мг/л
Ліпосомальний амфотерицин В	1 мг/кг внутрішньовенно через день або 2,5 мг/кг внутрішньовенно 2 рази на тиждень (В-III)	Спектр включає як дріжджові, так і плісняві гриби; препарат не був схвалений для профілактики; альтернатива для пацієнтів, які не переносять триазолі або мають протипоказання до їх застосування
Флуконазол	8-12 мг/кг/добу (максимальна доза – 400 мг/добу) внутрішньовенно або перорально в одній дозі (С-I)	Флуконазол реалізує активність лише проти дріжджів, його необхідно застосовувати тільки у разі низької внутрішньолікарняної частоти інвазивних інфекцій, спричинених пліснявими грибами, або якщо діють діагностичні та терапевтичні алгоритми для інфекцій, що викликаються пліснявими грибами
Аерозольний ліпосомальний амфотерицин В	12,5 мг/кг протягом 2 послідовних днів на тиждень (без категоризації)	Активний відносно легеневої інфекції, викликаних пліснявими грибами; шлях введення не був схвалений; відповідні дози та схема дозування є невідомими для дітей віком <18 років
Мікафунгін	1 мг/кг/добу (або 50 мг для дітей із масою тіла >50 кг) внутрішньовенно у разовій дозі (без категоризації)	Спектр включає різні види Candida та Aspergillus; препарат був схвалений для профілактики інвазивних інфекцій, викликаних Candida, у пацієнтів зі стійкою гранулоцитопенією
Вориконазол	Діти віком від 2 до 12 або 12-14 років та з масою тіла <50 кг: 8 мг/кг (9 мг/кг у 1-й день) 2 р/добу внутрішньовенно або 9 мг/кг 2 р/добу перорально; діти віком >15 або 12-14 років та з масою тіла >50 кг: 4 мг/кг (6 мг/кг у 1-й день) 2 р/добу внутрішньовенно або 200 мг 2 р/добу перорально + моніторинг застосування лікарського засобу (без категоризації)	Спектр активності охоплює як дріжджові, так і плісняві гриби; препарат не був схвалений для застосування у дітей віком <2 років та з метою профілактики; висновок про ефективність був зроблений на підставі результатів досліджень за участю пацієнтів, які перенесли трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин; рекомендується проводити моніторинг застосування лікарського засобу; цільове дозування: мінімальна концентрація у сироватці крові – 1,0-5,0 мг/л

Емпіричне лікування антибактеріальними препаратами

У зв'язку зі зростаючою резистентністю до антибактеріальних препаратів стандартна емпірична монотерапія цефалоспорином III-IV покоління або піперациліном/тазобактамом може виявитися неефективною при збільшенні кількості грамнегативних мікроорганізмів. У цьому випадку комбінація засобів, серед яких хоча б один матиме активність проти інфекційного агента, дасть змогу досягти успіху.

Пацієнти з онкогематологічною патологією за наявності інфекцій, спричинених Enterobacteriaceae, що продукують β-лактамази розширеного спектра (БЛРС), мультирезистентними штамми P. aeruginosa, Acinetobacter spp. або Stenotrophomonas spp., частіше отримують неадекватну початкову емпіричну антибіотикотерапію, ніж хворі, інфіковані чутливими штамми (31-69 vs 2-9%) [6, 21-24]. Тривалість лікування у таких пацієнтів значно довші. Крім того, призначення антибактеріальної терапії, спектр дії якої не охоплює низку грамнегативних патогенів (зокрема, продуцентів БЛРС і мультирезистентні штами синьогнійної палички), при лікуванні хворих онкогематологічного профілю значно погіршує прогноз, збільшуючи тривалість госпіталізації і підвищуючи рівень смертності [6, 23-28]. Резистентність до колістину була достовірно пов'язана з гіршими

результатами відносно *Klebsiella pneumoniae*, резистентної до карбапенемів [29].

ESIL-4 рекомендують упровадження принципів ескалації та деескалації у веденні пацієнтів із фебрильною нейтропенією.

Принцип ескалації передбачає проведення первинної емпіричної монотерапії (цефтазидим, цефепім чи піперацілін/тазобактам), ефективної проти більшості *Enterobacteriaceae* та *P. aeruginosa*, які продукують БЛРС або карбапенемази чи є мультирезистентними. Якщо стан пацієнта погіршується або визначено резистентний до вказаної терапії збудник, до наявної терапії додається антибіотик або комбінація препаратів широкого спектра дії, наприклад карбапенем + аміноглікозид.

Принцип деескалації передбачає призначення первинної емпіричної терапії широкого спектра, що ефективно діє навіть на високорезистентні патогени, такі як БЛРС-продукуючі *Enterobacteriaceae* і мультирезистентні *P. aeruginosa*. Як приклад пропонується раннє застосування карбапенемів (іміпенему або меропенему) чи колістину в комбінації з β -лактамами, чи аміноглікозидів з β -лактамами.

Принципи ескалації та деескалації добре випробувані у відділеннях інтенсивної терапії при лікуванні госпітальних пневмоній та тяжкого сепсису. Принцип деескалації має переваги у пацієнтів із високим ризиком виявлення мультирезистентних патогенів [40-42].

Вибір емпіричної антибіотикотерапії залежить, по-перше, від епідеміологічного оточення і виду резистентної флори, по-друге, від факторів, пов'язаних із пацієнтом, які зумовлюють необхідність застосування препаратів із більш широким спектром дії, ніж необхідно у популяції в цілому (табл. 3, 4). З точки зору ефективності карбапенемі оцінюються як А-I [43, 44], проте слід уникати їх застосування в якості емпіричних агентів у пацієнтів із неускладненими формами патології без факторів ризику наявності резистентних бактерій задля збереження їх як терапії для тяжкохворих.

Слід уникати застосування карбапенемів (хоча їх ефективність як терапії першої лінії у пацієнтів із фебрильною нейтропенією становить А-I) у пацієнтів із неускладненими формами захворювання без факторів ризику розвитку резистентності, щоб зберегти цю стратегію для тяжкохворих.

Ситуації, коли в якості емпіричного підходу повинні бути використані протоколи деескалації, наведені в таблиці 5.

Ведення пацієнта із фебрильною нейтропенією повинно базуватися на особливостях клінічної ситуації та результатах мікробіологічного обстеження.

Якщо патоген ідентифіковано

При будь-якому принципі (ескалації чи деескалації) ведення пацієнта повинно базуватися на результатах ідентифікації збудника та використанні препаратів спрямованої дії з урахуванням мінімальної

інгібуючої концентрації, якщо це можливо, та враховувати дані про специфічну активність препаратів (А-I).

Принцип ескалації за відсутності ідентифікованого збудника

Посилення терапії здійснюється лише у разі погіршення стану пацієнта. Важливо пам'ятати, що лише гіпертермія не може розглядатися як критерій необхідності посилення терапії, проте наявність цього симптому потребує продовження діагностичного пошуку: повторні посіви крові чи дослідження інших біологічних середовищ, виявлення вогнищ вірусної чи грибкової інфекції (грибкові сироваткові тести, рентгенографія чи комп'ютерна томографія легень, черевної порожнини, синусів та мозку).

Принцип деескалації за відсутності ідентифікованого збудника

Якщо принцип деескалації був обраний у зв'язку з тяжким станом пацієнта (наприклад, наявністю септичного шоку) і завдяки терапії вдалося досягнути стабілізації стану хворого, не рекомендується її змінювати, навіть якщо посіви крові чи інших середовищ залишаються негативними.

Якщо принцип деескалації був обраний у зв'язку з наявною колонізацією, попередньою резистентною інфекцією і пацієнт був стабілізований, подальша тактика полягає у:

– припиненні введення аміноглікозидів, хінолонів, колістину чи інших антибіотиків, активних відносно резистентних грампозитивних патогенів (якщо вони призначалися в комбінації);

– заміні первинного лікування карбапенемами у пацієнтів із лихоманкою нестановленого генезу на препарати вузького спектра (наприклад, цефепім, цефтазидим, піперацілін/тазобактам, цефоперазон/сульбактам чи тикарцилін/клавуланат).

Тривалість антибактеріальної терапії

Емпірична антибіотикотерапія може бути припинена після ≥ 72 год внутрішньовенного введення у пацієнтів, які були гемодинамічно стабільними, та у хворих без лихоманки протягом ≥ 48 год незалежно від кількості нейтрофілів або якщо тривалість нейтропенії передбачувана (В-II). Пацієнт повинен бути госпіталізований та знаходитися під спостереженням принаймні ще 24-48 год, якщо нейтропенія зберігається. У разі відновлення лихоманки необхідно терміново повторно розпочати застосування антибіотиків. Центри, в яких проводиться профілактична антибактеріальна терапія, повинні розглянути питання про продовження

цього режиму після припинення емпіричної терапії, якщо у пацієнта зберігається нейтропенія (С-III).

Ураховуючи значну поширеність резистентних штамів мікроорганізмів та обмеженість арсеналу нових препаратів, особливо ефективних щодо грамнегативних мікроорганізмів, слід надавати перевагу ретельно продуманим алгоритмам антибіотикотерапії, особливо у пацієнтів із нейтропенією. Стартова емпірична терапія повинна враховувати:

- епідеміологію відділення/закладу;
- індивідуальні фактори ризику щодо виділення резистентних мікроорганізмів;
- фактори ризику пацієнта щодо розвитку клінічної ситуації.

Дані про епідеміологічний стан відділення/клініки повинні постійно оновлюватися.

Емпірична протигрибкова терапія

Емпіричне протигрибкове лікування (якщо була обрана така тактика) слід розпочати через 4 дні з моменту появи лихоманки нез'ясованої етіології, яка не усувається антибіотиками широкого спектра дії у дітей із гранулоцитопенією та вперше виявленою або рецидивуючою гострою лейкемією, а також у дітей, яким проводять аlogenну трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин (В-II).

Така терапія має продовжуватися до зникнення гранулоцитопенії за відсутності можливого або документально підтвердженого інвазивного грибкового захворювання (В-II). Емпіричне протигрибкове лікування також можна проводити в окремих пацієнтів зі стійкою лихоманкою на тлі порушень із низьким ступенем ризику, а також у пацієнтів із вираженою та стійкою гранулоцитопенією і значним ураженням слизової оболонки (без категоризації). Воно передбачає застосування каспифунгіну або ліпосомального амфотерицину В – засобів, офіційно затверджених при цьому показанні для педіатричних пацієнтів без вікових обмежень (А-I; табл. 6). Аналогічний підхід можна обрати для пацієнтів із гранулоцитопенією, в яких після зниження температури тіла на початку застосування антибіотиків препаратів широкого спектра дії повторно виникла лихоманка (без категоризації).

У трьох проспективних рандомізованих клінічних дослідженнях порівнювали ефективність різних варіантів емпіричної протигрибкової терапії у дітей переважно з лейкемією або педіатричних пацієнтів після аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин [44-46].

Таблиця 4. Рекомендації ESIL-4 щодо початкової емпіричної терапії у пацієнтів групи високого ризику (тривалість прогнозованої нейтропенії – >7 днів) відповідно до ескалаційних та деескалаційних підходів

	Ескалація	Деескалація
Рівень рекомендацій В-II для всіх пацієнтів	Неускладнений перебіг Відсутність даних щодо попередньої колонізації резистентними бактеріями Відсутність попереднього інфікування резистентними бактеріями У центрах, в яких рідко зустрічаються інфекції, викликані резистентними штамми, на тлі фебрильної нейтропенії	Ускладнений перебіг Відомо про попередню колонізацію резистентними бактеріями Відомо про попереднє інфікування резистентними бактеріями У центрах, в яких регулярно зустрічаються інфекції, викликані резистентними штамми, на тлі фебрильної нейтропенії
Опції для стартової антибіотикотерапії	Протисиньогнійний цефалоспорин (цефепім*, цефтазидим*, А-I) Піперацілін/тазобактам (А-I) Інші можливі опції: - тикарцилін/клавуланат; - цефоперазон/сульбактам; - піперацілін + гентаміцин	Монотерапія карбапенемами (В-II) Комбінація протисиньогнійного β -лактаму + аміноглікозид чи хінолон (з карбапенемами в якості β -лактаму у тяжкохворих пацієнтів; В-III) Колістин + β -лактама \pm рифампіцин (В-III) Раннє покриття резистентної грампозитивної флори глікопептидами чи новими препаратами (за наявності факторів ризику грампозитивної флори; С-III)

* У умовах високого ризику БЛРС цефепім та цефтазидим не повинні використовуватися в якості емпіричної терапії фебрильної нейтропенії (В-II).

Таблиця 5. Деескалаційний підхід

Випадки, коли карбапенемі рекомендовані в якості терапії першої лінії
Тяжкий стан пацієнта (наприклад, септичний шок; В-II) Відома попередня колонізація чи інфікування (В-II): - БЛРС-продукуючими <i>Enterobacteriaceae</i> ; - грамнегативними мікроорганізмами, резистентними до β -лактамних антибіотиків чи антибіотиків вузького спектра Центри, що характеризуються високим розповсюдженням інфекцій, викликаних БЛРС-продуцентами, на тлі фебрильної нейтропенії
Випадки, в яких комбінації з аміноглікозидами рекомендовані в якості терапії першої лінії (В-III) для всіх
Тяжкохворі пацієнти (наприклад, тяжкий сепсис, септичний шок) Висока вірогідність резистентних неферментуючих мікроорганізмів (<i>Pseudomonas aeruginosa</i> чи <i>Acinetobacter</i>), базуючись на: - локальній епідеміології; - попередній колонізації цими патогенами; - попередньому застосуванні карбапенемів протягом 1 міс
Випадки, в яких антибіотики проти резистентних грампозитивних бактерій рекомендовані в комбінації в якості терапії першої лінії (С-III) для всіх
Гемодинамічно нестабільні пацієнти, наявність інших проявів тяжкого сепсису, септичного шоку чи пневмонії Колонізація MRSA чи VRE Підозра на тяжку катетерасоціювану інфекцію (наприклад, озноб при інфузії через катетер та целюліт навколо виходу катетера) Інфекції шкіри та м'яких тканин будь-якої локалізації

VRE – ванкоміцинрезистентний ентерокок.

Таблиця 6. Рекомендації щодо емпіричної протигрибкової терапії для педіатричних пацієнтів з онкологічними захворюваннями та дітей після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

	Рекомендація та категорія обґрунтованості	Коментарі
Емпірична протигрибкова терапія	Якщо була обрана така тактика, то лікування дітей групи високого ризику із гранулоцитопенією потрібно розпочати через 96 год з моменту появи лихоманки нез'ясованої етіології, яка не усувається антибактеріальними препаратами широкого спектра дії (В-II); таке лікування повинно продовжуватися до зникнення нейтропенії за відсутності можливого або документально підтвердженого інвазивного грибкового захворювання (В-II)	У рандомізованих клінічних дослідженнях із застосуванням як каспифунгіну, так і ліпосомального амфотерицину В, які проводилися за участю педіатричних пацієнтів, була продемонстрована подібна безпечність та ефективність порівняно з даними, отриманими у більш масштабних випробуваннях за участю дорослих, які мали аналогічний дизайн
Каспифунгін	50 мг/м ² /добу; у 1-й день – 70 мг/м ² ; максимальна доза – 70 мг/добу (А-I) 1-3 мг/кг/добу (А-I)	Обидва препарати були схвалені для проведення емпіричної протигрибкової терапії як у дітей, так і у дорослих. Емпіричне протигрибкове лікування також можна проводити в окремих пацієнтів зі стійкою лихоманкою на тлі порушень із низьким ступенем ризику, а також у пацієнтів із вираженою та стійкою гранулоцитопенією та значним ураженням слизової оболонки (без категоризації)
Ліпосомальний амфотерицин В	Аналогічний підхід можна обрати для тих пацієнтів із гранулоцитопенією, в яких після зниження температури тіла на початку застосування антибактеріальних препаратів широкого спектра дії повторно виникла лихоманка (без категоризації). Для пацієнтів, яким уже проводиться протигрибкова профілактика, дієва щодо пліснявих грибів, вважається доцільним перехід на протигрибковий засіб іншого класу з активністю проти пліснявих грибів (без категоризації)	

Продовження на стор. 42.

Таблиця 7. Рекомендації щодо протигрибкового лікування підтверджених та можливих випадків інвазивних грибкових захворювань у педіатричних пацієнтів із онкологічними захворюваннями та у дітей після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

	Рекомендація та категорія обґрунтованості	Коментарі
Інвазивний кандидоз		
Каспофунгін	50 мг/м ² /добу (70 мг/м ² у 1-й день) внутрішньовенно у разовій дозі (B-II)	Фунгіцидна активність; можна застосовувати у пацієнтів із гранулоцитопенією та серцево-судинною нестабільністю; ехінокандини мають вищу мінімальну інгібуючу концентрацію проти групи <i>Candida parapsilosis</i> , проте у рандомізованих клінічних дослідженнях не спостерігалось зниження ефективності проти цих видів мікроорганізмів
Флуконазол	8-12 мг/кг/добу внутрішньовенно у разовій дозі (максимальна доза – 800 мг/добу) (B-II)	Фунгістатична активність; не рекомендується для лікування інфекцій, викликаних <i>Candida krusei</i> та <i>Candida glabrata</i>
Ліпосомальний амфотерицин В	3 мг/кг/добу внутрішньовенно у разовій дозі (B-II)	Фунгіцидна активність; можна застосовувати у пацієнтів із гранулоцитопенією та серцево-судинною нестабільністю
Мікафунгін	2-4 мг/кг/добу внутрішньовенно у разовій дозі (100-200 мг для дітей з масою тіла >50 кг) (B-II)	Фунгіцидна активність; можна застосовувати у пацієнтів із гранулоцитопенією та серцево-судинною нестабільністю; ехінокандини мають вищу мінімальну інгібуючу концентрацію проти <i>Candida parapsilosis</i> , проте у рандомізованих клінічних дослідженнях не спостерігалось зниження ефективності проти цих видів мікроорганізмів
Вориконазол	Діти віком від 2 до 12 або 12-14 років та з масою тіла <50 кг: 8 мг/кг (9 мг/кг у 1-й день) 2 р/добу внутрішньовенно або 9 мг/кг 2 р/добу перорально; діти віком >15 або 12-14 років та з масою тіла >50 кг: 4 мг/кг (6 мг/кг у 1-й день) 2 р/добу внутрішньовенно або 200 мг 2 р/добу перорально + моніторинг застосування лікарського засобу (B-II)	Фунгістатична активність; порівняно з флуконазолом спектр розширюється за рахунок <i>C. glabrata</i> і <i>C. krusei</i> ; препарат не був схвалений для застосування у дітей віком <2 років; рекомендується проводити моніторинг застосування лікарського засобу; цільове дозування: мінімальна концентрація у сироватці крові – 1,0-5,0 мг/л
Ліпідний комплекс амфотерицину В	5 мг/кг/добу внутрішньовенно у разовій дозі (C-II)	Фунгіцидна активність; нижча категорія обґрунтованості рекомендації зумовлена відсутністю повної публікації результатів дослідження III фази при лікуванні першої лінії, а також проведенням лише невеликої кількості педіатричних досліджень із метою оцінки фармакокінетики
Інвазивний аспергільоз, лікування першої лінії		
Вориконазол	Діти віком від 2 до 12 або 12-14 років та з масою тіла <50 кг: 8 мг/кг (9 мг/кг у 1-й день) 2 р/добу внутрішньовенно або 9 мг/кг 2 р/добу перорально; діти віком >15 або 12-14 років та з масою тіла >50 кг: 4 мг/кг (6 мг/кг у 1-й день) 2 р/добу внутрішньовенно або 200 мг 2 р/добу перорально + моніторинг застосування лікарського засобу (A-I)	Категорія A-I для рекомендації щодо вориконазолу базується на результатах основного дослідження III фази за участю дорослих пацієнтів; препарат не був схвалений для застосування у дітей віком <2 років; рекомендується проводити моніторинг застосування лікарського засобу; цільове дозування: мінімальна концентрація у сироватці крові – 1,0-5,0 мг/л; цей препарат є сучасним препаратом вибору для лікування інфекцій із ураженням центральної нервової системи; перехід на застосування препарату іншого класу слід розглядати у пацієнтів із загостренням аспергільозу на тлі проведення профілактики азольним препаратом з активністю проти пліснявих грибів
Ліпосомальний амфотерицин В	3 мг/кг/добу внутрішньовенно у разовій дозі (B-I)	В основному дослідженні III фази проводили порівняння двох різних стратегій щодо дозування, а не безпосереднє порівняння з контрольним засобом у момент його застосування (тобто з вориконазолом)
Ліпідний комплекс амфотерицину В	5 мг/кг/добу внутрішньовенно у разовій дозі (B-II)	Дані контрольованих досліджень щодо лікування в якості першої лінії відсутні, але широкий досвід застосування цього лікарського засобу як терапії другої лінії у пацієнтів, що раніше не отримували лікування, свідчить про кращий профіль безпеки порівняно з АВД
Протирибкова комбінована терапія	Ехінокандин + поліен або тріазол (C-III)	Результати основного рандомізованого клінічного дослідження ще не були повністю опубліковані; попередні дані свідчать про відсутність змін основного параметра
Інвазивний аспергільоз, лікування другої лінії		
Вориконазол	Діти віком від 2 до 12 або 12-14 років та з масою тіла <50 кг: 8 мг/кг (9 мг/кг у 1-й день) 2 р/добу внутрішньовенно або 9 мг/кг 2 р/добу перорально; діти віком >15 або 12-14 років та з масою тіла >50 кг: 4 мг/кг (6 мг/кг у 1-й день) 2 р/добу внутрішньовенно або 200 мг 2 р/добу перорально + моніторинг застосування лікарського засобу (A-I)	Один із можливих засобів для терапії другої лінії у пацієнтів, які не отримували раніше лікування вориконазолом; препарат не був схвалений для застосування у дітей віком <2 років; рекомендується проводити моніторинг застосування лікарського засобу; цільове дозування: мінімальна концентрація у сироватці крові – 1,0-5,0 мг/л; висновок про ефективність був зроблений на підставі основного дослідження III фази із проведенням лікування першої лінії та дослідження II фази із проведенням лікування другої лінії
Ліпосомальний амфотерицин В	3 мг/кг внутрішньовенно у разовій дозі (B-I)	Один із можливих засобів для терапії другої лінії у пацієнтів, в яких відсутня реакція на вориконазол або спостерігається його непереносимість; висновок про ефективність був зроблений на підставі основного дослідження III фази із проведенням лікування першої лінії
Каспофунгін	50 мг/м ² /добу (70 мг/м ² у 1-й день) внутрішньовенно у разовій дозі (A-II)	Ефективність була продемонстрована в основному дослідженні II фази; каспофунгін був затверджений в якості препарату другої лінії для лікування як дітей, так і дорослих
Ліпідний комплекс амфотерицину В	5 мг/кг/добу внутрішньовенно у разовій дозі (B-II)	Широкий досвід його застосування як терапії другої лінії базується на даних, отриманих у дослідженнях II фази та клінічних випробуваннях із внутрішньовенним введенням цього препарату
Протирибкова комбінована терапія	Поліен або тріазол + ехінокандин (C-II)	Оцінку ефективності проводили у невеликому дослідженні II фази та ретроспективному когортному випробуванні; висновок на підставі одного неповністю опублікованого дослідження III фази із проведенням лікування першої лінії свідчить про відсутність різниці для основного параметра
Ітраконазол	5 мг/кг/добу перорально (для дітей віком >2 років) на 2 прийоми, а також моніторинг застосування лікарського засобу (без категоризації)	Препарат був затверджений для застосування за цим показанням у дорослих, але не був схвалений для дітей віком <18 років; було отримано недостатньо даних щодо фармакокінетики у дітей віком >2 років; рекомендується проводити моніторинг застосування лікарського засобу; цільове дозування: мінімальна концентрація у сироватці крові – >0,5 мг/л
Посаконазол	800 мг/добу перорально в 2 або 4 прийоми + моніторинг застосування лікарського засобу у дітей віком >13 років (без категоризації)	Препарат був затверджений для застосування за цим показанням у дорослих, але не був схвалений в Європейському союзі для пацієнтів віком <18 років; отримано недостатньо даних щодо фармакокінетики у пацієнтів віком >13 років; рекомендується проводити моніторинг застосування лікарського засобу; цільове дозування: мінімальна концентрація у сироватці крові – >0,7-1,5 мг/л
Мікафунгін	2-4 мг/кг/добу (або 100-200 мг для дітей із масою тіла >50 кг) внутрішньовенно у разовій дозі (без категоризації)	Препарат не був схвалений до застосування при цьому показанні; отримані попередні дані щодо ефективності, але достовірні клінічні дані відсутні

Продовження. Початок на стор. 39.

Було показано, що каспофунгін переноситься краще, ніж ліпосомальний амфотерицин В [46]. Своєю чергою, ліпосомальний амфотерицин В демонструє меншу нефротоксичність порівняно з такою амфотерицину В дезоксихолату – АВД [44]. Амфотерицин В з колоїдним ступенем дисперсії був менш токсичним для нирок, ніж АВД, але частіше викликав реакції токсичності, асоційовані з інфузіями [45]. Суттєвих відмінностей при порівнянні ефективності каспофунгін у ліпосомальний амфотерицину В не виявлено [46].

Лікування грибкових інфекцій

Рекомендації щодо початкового протирибкового лікування кандидемії та інших форм інвазивного кандидозу передбачають застосування таких препаратів, як (в алфавітному порядку): вориконазол (B-II; тільки для дітей віком ≥2 років), каспофунгін (B-II), ліпосомальний амфотерицин В (B-II), мікафунгін (B-II), флуконазол (B-II) та ліпідний комплекс амфотерицину В (C-II).

В якості початкової протирибкової терапії інвазивного аспергільозу (табл. 5) рекомендують внутрішньовенне введення вориконазолу в поєднанні з моніторингом застосування лікарського засобу (A-I; тільки для пацієнтів віком >2 років), ліпосомальний амфотерицин В (B-I) і ліпідний комплекс амфотерицину В (B-II). Терапія другої лінії призначається пацієнтам, в яких відсутня реакція [47], та хворим, що не переносять початкове лікування.

Варіанти терапії другої лінії: застосування ліпосомального амфотерицину В у пацієнтів, яким раніше не проводилося лікування амфотерицином В (B-I), і призначення вориконазолу в поєднанні з моніторингом хворим, які раніше не отримували лікування вориконазолом (A-I; тільки для дітей віком >2 років) (табл. 7). Додаткові варіанти терапії, схвалені для лікування педіатричних пацієнтів, включають каспофунгін (A-II) і ліпідний комплекс амфотерицину В (B-II). Дані про проведення комбінованої терапії за допомогою вориконазолу або амфотерицину В у поєднанні з ехінокандином для консервативного лікування є обмеженими і були отримані в неконтрольованих дослідженнях, тому сформулювати обґрунтовану рекомендацію не можна (C-II).

Висновок

Ці рекомендації, що застосовуються для профілактики, діагностики та лікування грибкових та бактеріальних ускладнень у дітей із онкологічними захворюваннями у період нейтропенії, не обов'язково є вичерпними, оскільки стосуються лише найчастіших та найактуальніших клінічних ситуацій. Необхідно враховувати протипоказання, ризик взаємодії з іншими лікарськими засобами та запобіжні засоби щодо застосування конкретного препарату.

У статті наведено перелік препаратів із доведеною високою ефективністю при застосуванні у пацієнтів із нейтропенією з метою профілактики та лікування. Використання вказаної інформації з урахуванням індивідуальних особливостей пацієнтів, лікувальної програми, епідеміологічної ситуації у конкретному медичному закладі дасть можливість лікарю обрати оптимальну стратегію лікування, а адміністраторам установ – спланувати раціональне використання коштів.

Список літератури знаходиться в редакції.

Ця інформація надана в якості інформаційної підтримки лікарям. Думки, викладені в матеріалі, відображають точку зору авторів і не обов'язково співпадають з точкою зору компанії MSD.