

Емпірична протигрибкова терапія у дорослих і дітей із фебрильною нейтропенією

Тривала глибока нейтропенія є основним фактором ризику розвитку інвазивного грибового захворювання (ІГЗ) у пацієнтів з онкогематологічною патологією після інтенсивної хіміотерапії та аlogenної трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК). У хворих із високим ризиком слід розглянути можливість раннього лікарського втручання до мікробіологічного підтвердження інфекції (E. Goldberg et al., 2008; J. Maertens et al., 2011). Сьогодні доступні клінічні настанови авторитетних американських і європейських організацій, котрі рекомендують проведення емпіричної протигрибкової терапії в осіб з онкогематологічними захворюваннями високого ризику. Пропонуємо короткий огляд основних положень настанов робочої групи з питань інфекційних захворювань (AGIHO) Німецького товариства гематології та медичної онкології (DGHO) й Американського товариства клінічної онкології (ASCO), які стосуються цього напрямку лікування у дорослих і дітей.

Емпірична протигрибкова терапія у дорослих онкохворих: настанови AGIHO/DGHO

Онкологічні пацієнти з нейтропенією мають високий ризик виникнення інфекційних ускладнень, які залежать від ступеня тяжкості та тривалості нейтропенії, клітинної та гуморальної імуносупресії, порушення шкірних і слизових бар'єрів. З виникненням лихоманки невідомого походження у пацієнтів з нейтропенією необхідне своєчасне лікарське втручання, яке базуватиметься на даних доказової медицини. Часто саме лихоманка є єдиною ознакою інфекції в онкохворих, котрі перенесли імуносупресивну хіміотерапію. Так, AGIHO опублікувала настанови щодо діагностики та емпіричного лікування лихоманки невідомого генезу у дорослих пацієнтів з нейтропенією (W.J. Heinz et al., 2017).

Наразі не існує граничного рівня нейтрофілів, за яким би розподіляли пацієнтів із підвищеним ризиком інфікування і смерті та без нього. Проте у більшості рекомендацій і досліджень використовують кількість нейтрофілів <500/мкл або <1000/мкл з прогнозованим зниженням до <500/мкл протягом наступних 2 днів. Схожа ситуація і щодо лихоманки при нейтропенії. Загалом, якщо при пероральному вимірюванні температури тіла одноразово відмічається показник $\geq 38,3$ °C, або $\geq 38,0$ °C, що утримується 1 год чи фіксується при дворазовому вимірюванні за 12 год, або еквівалентні показники отримані при застосуванні іншого методу, це може бути використано для визначення лихоманки у пацієнтів з нейтропенією. Лихоманка може розглядатися як ознака інфекційного ускладнення у разі відсутності інших можливих неінфекційних причин, таких як фебрильна реакція на дію цитокінів, цитотоксичних засобів (наприклад, цитарабіну, блеоміцину) чи гемотрансфузії. Слід враховувати й те, що температура тіла в онкохворих може бути зниженою за рахунок введення знеболюючих чи нестероїдних протизапальних препаратів, метамізолу натрію, преднізолону тощо.

У настановах AGIHO виділяють дві категорії хворих: із стандартним ризиком, у яких нейтропенія триває до 7 днів, та високим ризиком, із тривалістю нейтропенії понад 8 днів. Однак пацієнти з групи стандартного ризику можуть мати характеристики, які обґрунтовують їх перерозподіл до групи високого ризику. Ці особливості представлені критеріями Багатонаціональної асоціації підтримуючої терапії хворих на рак (MASCC). Пацієнти з показником ≥ 21 за критеріями MASCC мають низький ризик ускладненого перебігу інфекції (J. Klastersky et al., 2000).

Що стосується обстеження пацієнтів без симптомів (без лихоманки) з групи високого ризику з глибокою та тривалою нейтропенією, AGIHO рекомендує проводити

визначення (щонайменше 2 рази на тиждень) галактоманану *Aspergillus*. Аналіз крові на β -D-глюкан може розглядатися як альтернативний метод дослідження, однак через високу вартість застосовується рідко. Для обмеженої групи хворих із високим ризиком може бути інформативною полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) на грибові збудники (рекомендація класу C; рівень доказовості III). Однак у пацієнтів, котрі отримують активну системну профілактику проти цвілевих грибів, чутливість цих тестів знижена, тому їх застосування слід розглядати у хворих, які її не отримують (B; II). Перераховані лабораторні тести не мають замінити клінічне, візуалізаційне, ендоскопічне обстеження чи інші мікробіологічні дослідження (B; III).

Основними завданнями при виникненні першого епізоду лихоманки на тлі нейтропенії є виключення неінфекційних причин підвищення температури тіла, визначення вогнища інфекції, ймовірного збудника та оцінка тяжкості запальної реакції для виявлення пацієнтів, котрі потребують інтенсивної терапії. Для цього пацієнтам із фебрильною нейтропенією (ФН) проводять повне клінічне обстеження, базові лабораторні тести (у тому числі аналіз крові на лактат, коагулограму, дослідження газового складу крові для раннього виявлення сепсису), мікробіологічне дослідження (для призначення адекватної антибіотикотерапії), рентгенографію органів грудної клітки (у пацієнтів без респіраторних симптомів), комп'ютерну томографію (КТ, у пацієнтів з респіраторними симптомами). Персистуюча ФН також є показанням для проведення КТ органів грудної клітки.

У пацієнтів із групи високого ризику з ФН, які отримували протигрибкову профілактику активними проти цвілевих грибів агентами та яким не виконували тести на галактоманан *Aspergillus*, β -D-глюкан, ПЛР, для раннього виявлення ІГЗ слід зробити один із цих аналізів (оптимально – тест на галактоманан; B; III).

Згідно з настановами AGIHO, дорослим пацієнтам зі стандартним ризиком призначення емпіричної протигрибкової профілактики не рекомендовано (D; III). Пацієнтам групи високого ризику, які попередньо не отримували протигрибкову профілактику, рекомендована емпірична протигрибкова терапія (активна проти цвілевих грибів) у разі рецидивуючої або персистуючої лихоманки протягом ≥ 96 год, незважаючи на проведення адекватної антибіотикотерапії (A; I). Ця рекомендація також стосується тих хворих, котрі для профілактики перорально приймали ітраконазол без досягнення оптимальної концентрації діючої речовини в плазмі крові (>500 нг/мл), або неактивний проти цвілевих грибів засіб, зокрема флуконазол (B; II). Наразі відсутні дані, що підтверджували б користь переходу на емпіричну

протигрибкову терапію пацієнтів, які отримують протигрибкову профілактику посаконазолом або вориконазолом. Такий перехід може бути виправданим у разі тривалої лихоманки невідомого генезу. Однак у пацієнтів без симптомів ІГЗ, з негативним аналізом крові на галактоманан та цільовою концентрацією посаконазолу або вориконазолу у крові доцільно продовжувати попередню протигрибкову профілактику. За погіршення стану необхідно перейти на внутрішньовенне введення протигрибового препарату (A; III).

Для емпіричної протигрибкової терапії препаратами вибору є каспофунгін або ліпосомальний амфотерицин В, що активні проти цвілевих грибів. У пацієнтів із підвищеним ризиком ІГЗ, зумовлених цвілевими грибами, які не належать до роду *Aspergillus*, слід віддавати перевагу ліпосомальному амфотерицину В. Дози рекомендованих препаратів для емпіричної протигрибкової профілактики пацієнтів групи високого ризику становлять: каспофунгін – 70 мг в/в у 1-й день терапії, на 2-й день і наступні – 50 мг в/в 1 р/добу; ліпосомальний амфотерицин В – 3 мг/кг маси тіла в/в 1 р/добу.

Емпірична протигрибкова терапія у дітей: настанови ASCO

У 2017 р. групи експертів з педіатричної онкології та інфекційних захворювань ASCO опублікували оновлені настанови щодо ведення дітей з ФН, які хворіють на рак або перенесли ТГСК. Рекомендації ASCO представлені у вигляді відповіді на поширені запитання, які можуть виникнути в онкогематологів при веденні дитини з ФН. Найбільші зміни порівняно з попередніми настановами 2012 р. стосувалися емпіричної протигрибкової профілактики (T. Lehmbecher et al., 2017).

? За якими клінічними параметрами можна розподіляти дітей із ФН на групи високого та низького ризику розвитку ІГЗ?

До групи високого ризику належать хворі на гострий мієлоїдний лейкоз, гострий лімфобластний лейкоз із високим ризиком, із рецидивом гострого лейкозу та діти, які перенесли аlogenну ТГСК. Діти, які мають нейтропенію тривалий час або отримують високі дози кортикостероїдів, також належать до групи високого ризику. Решта дітей належать до групи низького ризику ІГЗ (сильна рекомендація, низька якість доказів).

? Які клінічні ознаки, лабораторні чи візуалізаційні методи дослідження можуть вказувати на грибову інфекцію на тлі персистуючої чи рецидивуючої ФН, що не минає після застосування антибіотиків широкого спектра дії?

У пацієнтів групи високого ризику з тривалою наявністю ФН (понад 96 год) не рекомендовано визначати сироватковий галактоманан (слабка рекомендація,

докази середньої якості), β -D-глюкан (сильна рекомендація, низька якість доказів) та виконувати ПЛР (сильна рекомендація, докази середньої якості). Натомість у таких пацієнтів слід розглянути можливість візуалізаційних методів дослідження, зокрема КТ легень (сильна рекомендація, низька якість доказів), у пацієнтів з нелокалізованими симптомами – візуалізацію органів черевної порожнини (слабка рекомендація, низька якість доказів). Рутинне проведення КТ приносних пазух у пацієнтів без локалізованих симптомів не рекомендується (слабка рекомендація, низька якість доказів).

? Коли необхідно розпочинати емпіричну протигрибкову терапію? Які препарати слід використовувати? Коли потрібно припинити прийом протигрибового препарату?

У пацієнтів групи високого ризику розвитку ІГЗ з тривалою наявністю ФН (понад 96 год), у яких терапія антибіотиками широкого спектра дії неефективна, рекомендована емпірична протигрибкова терапія каспофунгіном або ліпосомальним амфотерицином В (сильна рекомендація, висока якість доказів).

У пацієнтів групи низького ризику розвитку ІГЗ з тривалою наявністю ФН (понад 96 год) емпірична протигрибкова терапія не рекомендується (слабка рекомендація, низька якість доказів).

Обґрунтування. Більшість рекомендацій щодо застосування емпіричної протигрибкової профілактики у дітей з ФН базувалася на настановах для дорослих. Тому вчені ініціювали проведення досліджень у педіатричних пацієнтів. За даними D. Caselli та співавт. (2012), у дітей зі стійкою нейтропенією групи високого ризику розвитку ІГЗ застосування емпіричної протигрибкової терапії каспофунгіном або ліпосомальним амфотерицином В супроводжувалося високою частотою повної відповіді (85,7%). У пацієнтів з низьким ризиком не було виявлено переваги за показниками повної відповіді при застосуванні та незастосуванні протигрибкових засобів. В іншому багатоцентровому рандомізованому відкритому дослідженні J.A. Maertens та співавт. (2010) порівнювали ефективність і безпеку каспофунгіну та ліпосомального амфотерицину В як емпіричного протигрибового лікування дітей зі стійкою ФН. У двох досліджуваних групах отримано зіставні показники ефективності та безпеки. Загальний коефіцієнт успіху емпіричної терапії становив 46,4% для каспофунгіну та 32,0% для ліпосомального амфотерицину В. Частота побічних ефектів, пов'язаних із лікуванням каспофунгіном і ліпосомальним амфотерицином В, склала 48,2 та 46,2% (клінічних) і 10,7 та 19,2% (лабораторних) відповідно. Серйозні побічні ефекти виникли у 1,8% хворих, котрі отримували каспофунгін, та у 11,5% – ліпосомальний амфотерицин В.

Таким чином, згідно з сучасними настановами, емпірична протигрибкова терапія показана дорослим і дітям групи високого ризику з ФН. Найвищий рівень доказовості (AI) мають лише два протигрибові агенти (каспофунгін та ліпосомальний амфотерицин В), що обґрунтовує їх перевагу поряд з іншими протигрибовими засобами.

Підготувала Ілона Цюпа

Матеріал пройшов рецензування медичним редактором.