

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Красноярский государственный университет имени  
профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации

Кафедра онкологии и лучевой терапии с курсом ПО

Заведующий кафедрой:

д.м.н., профессор Зуков Руслан Александрович

Кафедральный руководитель ординатора:

к.м.н., доцент Гаврилюк Дмитрий Владимирович

Реферат на тему

«Профилактика фебрильной нейтропении и анемии на фоне  
полихимиотерапии»

Выполнила: клинический ординатор  
Липунцова Анастасия Сергеевна

Красноярск, 2022 год

## Содержание

1. Введение
2. Фебрильная нейтропения – определение и диагностика
3. Лечение фебрильной нейтропении
4. Профилактика фебрильной нейтропении
5. Лечение анемии
6. Заключение
7. Список литературы

## **Введение**

Медикаментозная терапия злокачественных опухолей, является одной из наиболее динамично развивающихся в области онкологии. К сожалению, современная химиотерапия постоянно балансирует между возможностью достижения максимального противоопухолевого эффекта и непереносимостью различных нежелательных побочных эффектов.

Цитостатическая терапия в большинстве случаев приводит к развитию гематологической токсичности. Именно этот вид токсичности оказывается дозолимитирующим для большинства противоопухолевых препаратов. В результате действия цитостатических агентов снижаются показатели крови: число лейкоцитов, эритроцитов, тромбоцитов. Наиболее часто приходится сталкиваться с нейтропенией, анемией и тромбоцитопенией.

## Фебрильная нейтропения – определение и диагностика

Фебрильная нейтропения (ФН) – одно из самых грозных и потенциально смертельных осложнений цитотоксической химиотерапии.

ФН диагностируется в том случае, когда у пациента с нейтропенией развивается фебрильная лихорадка.

Под нейтропенией понимают уровень нейтрофилов периферической крови  $\leq 500$  клеток в мкл, либо  $\leq 1000$  клеток в мкл, если в течение следующих 2 суток вероятно их снижение до  $\leq 500$  клеток в мкл. В исключительных случаях недоступности определения лейкоцитарной формулы ориентиром может служить количество лейкоцитов  $\leq 1000$  клеток в мкл.

Фебрильная лихорадка подразумевает хотя бы однократное повышение температуры тела, эквивалентное  $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$  при измерении во рту или прямой кишке (соответствует  $\geq 38,1^{\circ}\text{C}$  при измерении в подмышечной впадине), либо повышение температуры тела, эквивалентное  $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$  при измерении во рту или прямой кишке (соответствует  $\geq 37,8^{\circ}\text{C}$  при измерении в подмышечной впадине), сохраняющееся в течение  $\geq 1$  часа.

При тяжелом общем состоянии пациента показана экстренная госпитализация и дальнейшее лечение в условиях круглосуточного стационара. В остальных случаях оценивается наличие факторов риска неблагоприятного развития ФН. Используются два прогностических индекса, MASCC и CISNE, позволяющие распределить пациентов в группы различного риска.

Таблица 1. Шкала MASCC-score

Показатель и критерий его оценки	Балл
Общая выраженность симптомов ФН: нет или легкие/умеренные/тяжелые	5/3/0
АДсист > 90 мм.рт.ст: да/нет	5/0
Без ХОБЛ: да/нет	4/0
Без инвазивного микоза в анамнезе: да/нет	4/0
Без дегидратации: да/нет	3/0
Лихорадка появилась не во время госпитализации: да/нет	3/0
Возраст младше 60 лет: да/нет	2/0
<b>Интерпретация результата</b>	<b>Сумма баллов</b>
Низкий риск (возможно амбулаторное лечение)	>21
Высокий риск (подразумевает госпитализацию)	16-20
Крайне высокий риск (лечение в ОРИТ)	<15

Таблица 2. Шкала CISNE-score

Показатель и критерий его оценки	Балл
ECOG-PS>2	2
Стресс-индуцированная гипергликемия	2
ХОБЛ	1
Хроническое кардиоваскулярное заболевание	1
Мукозит >2 степени по CTCAE	1
Моноциты < 200 кл в мкл	1
Интерпретация результата (вероятность смерти)	Сумма баллов
Низкий риск (возможно амбулаторное лечение)	0
Высокий риск (подразумевает госпитализацию)	1-2
Крайне высокий риск (подразумевает лечение в ОРИТ)	3-8

## Лечение фебрильной нейтропении

### *Лечение больных с ФН низкого риска*

К группе низкого риска чаще всего относятся пациенты с солидными опухолями, которым проводятся стандартные режимы химиотерапии и которые в момент начала ФН не имеют явного очага инфекции или симптомов, позволяющих предположить развитие сепсиса. У таких больных возможна пероральная терапия.

Монотерапия пероральными антибиотиками не приветствуется. Общепринятым стандартом лечения ФН низкого риска является комбинация ципрофлоксацина и амоксициллина/клавуланата, при аллергии в комбинацию может быть включен азитромицин или клиндамицин.

Предпочтительные режимы:

- моксифлоксацин (по 0,4 г один раз в день);
- левофлоксацин (по 0,5 г каждые 12 часов или по 0,75 г один раз в день) и амоксициллин/клавуланат (по 0,875/0,175 г каждые 8 часов или 1,0/0,25 г каждые 12 часов);
- ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и амоксициллин / клавуланат (по 0,875/0,175 г каждые 8 часов или 1,0/0,25 г каждые 12 часов);
- ципрофлоксацин (по 0,75 г каждые 12 часов) и клиндамицин (по 0,3 г каждые 8 часов).

### *Лечение больных с ФН высокого риска.*

Первая линия эмпирической антибактериальной терапии больных ФН: рекомендуется назначение бета-лактамов широкого спектра действия с высокой активностью в отношении псевдомонад, как правило, в режиме монотерапии (**любая антибиотикотерапия первой линии в лечении ФН должна включать препараты с антисинегнойной активностью**), например:

- цефепим (по 2,0 г каждые 8 часов, внутривенно);
- имипенем/циластатин (по 0,5 г каждые 6 часов, внутривенно);
- меропенем (по 1,0 г каждые 8 часов, внутривенно);
- пиперациллин/тазобактам (по 4,5 г каждые 6 часов, внутривенно).

*Показания к добавлению аминогликозидов:*

- тяжелый сепсис и септический шок
- наличие пневмонии
- наличие инфекции, вызванной *Pseudomonas aeruginosa*.
- наличие мукозита или энтероколита
- Gr<sup>+</sup>, использование карбопенемов в течение предшествующего месяца.

Амикацин 15 мг/кг в сутки ( макс 1,5 гр)

*Показания к добавлению гликопептидов:*

- тяжелый сепсис и септический шок
- колонизация MRSA, ванкомицинрезистентными энтерококками или пенициллинорезистентными *S.pneumoniae*
- подозрение или наличие катетер-ассоциированной инфекции (ознобы во время инфузии через катетер, нагноение вокруг катетера)
- инфекции кожи или мягких тканей, пневмонии

Ванкомицин 0,5 г 4 раза в сут или 1 г 2 раза в сут.

Линезолид 600 мг 2 раза в сутки (у больных с почечной недостаточностью)

*Противогрибковая терапия*

Показаниями является клиническое подозрение на наличие грибковой инфекции (пациенты с длительной нейтропенией и симптомами стоматита, эзофагита, поражением синусов по данным КТ/МРТ или пневмонией).

- амфотерицин В 0,6-0,7-1 мг/кг в сут
- флуконазол 12 мг/кг в сут в 1й день, далее 6 мг/кг в сутки (макс 400 мг)
- микафунгин 100 мг/сут

## Профилактика фебрильной нейтропении

Применение Г-КСФ, которые назначаются не ранее, чем через 24 часа по окончании химиотерапии, а прекращается введение не позднее, чем за 48 часов до начала следующего курса. Введение Г-КСФ продолжается ежедневно до достижения желаемого уровня нейтрофилов периферической крови (как правило, не выше 10000 кл в мкл).

### *Первичная профилактика ФН*

Первичная профилактика целесообразна либо при высоком прогнозируемом риске ФН, либо при существенных негативных последствиях ФН:

- при нозологиях и режимах противоопухолевого лечения с высоким риском развития ФН (табл. 3);
- истощении (малом резерве) костного мозга, в том числе у пациентов старше 65 лет, или вследствие повторных курсов противоопухолевого лечения;
- для обеспечения оптимальной интенсивности лечения в тех случаях, когда редукция доз цитостатиков может негативно влиять на выживаемость.

### *Вторичная профилактика ФН*

Пациентам, ранее пережившим ФН, при последующем противоопухолевом лечении профилактическое введение Г-КСФ целесообразно при более чем 10 % вероятности повторного эпизода (табл. 4)

Таблица 3. Режимы химиотерапии с высоким риском развития ФН (>20%)

<i>Таблица 1. Режимы ХТ с высоким риском развития ФН</i>	
<b>Диагноз</b>	<b>Химиотерапевтический режим</b>
Рак мочевого пузыря	MVAC (метотрексат, винбластин, доксорубицин, цисплатин) – неоадьювантная, адьювантная, лечебная ХТ
Рак молочной железы (РМЖ)	Доцетаксел, трастузумаб
	Dose-dense (уплотненный) режим AC-T (доксорубицин, циклофосфамид, паклитаксел-адьювантная ХТ
	AT (доксорубицин, паклитаксел) – рецидив РМЖ или метастатический РМЖ
	AT (доксорубицин, доцетаксел) – рецидив РМЖ или метастатический РМЖ
ТАС (доцетаксел, доксорубицин, циклофосфамид) – адьювантная ХТ	
Рак пищевода и рак желудка	Доцетаксел, цисплатин, фторурацил
Лимфома Ходжкина	BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубицин, циклофосфамид, винкристин, прокарбазин, преднизолон)
Рак почки	Доксорубицин, гемцитабин
Неходжкинские лимфомы	CFAR (циклофосфамид, флударабин, алемтузумаб, ритуксимаб)
	ICE (ифосфамид, карбоплатин, этопозид); диффузная В-крупноклеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома – 2-я линия ХТ
	RICE (ритуксимаб, ифосфамид, карбоплатин, этопозид
	CHOP-14 (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон) ± ритуксимаб
	MINE (месна, ифосфамид, митоксантрон, этопозид); диффузная В-крупноклеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома – 2-я линия ХТ
	DHAP (дексаметазон, цисплатин, цитарабин); диффузная В-крупноклеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома – 2-я линия ХТ
	ESHAP (этопозид, метилпреднизолон, цисплатин, цитарабин); диффузная В-крупноклеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома – 2-я линия ХТ
	НурегCVAD (циклофосфамид, винкристин, доксорубицин, дексаметазон) + ритуксимаб
Меланома	Дакарбазин-содержащая комбинация (дакарбазин, цисплатин, винбластин) – адьювантная, лечебная ХТ, ХТ по поводу рецидива
	Дакарбазин-содержащая комбинация (дакарбазин, цисплатин, винбластин) + интерлейкин-2, интерферон альфа – адьювантная, лечебная ХТ, ХТ по поводу рецидива
Множественная миелома	Модифицированный режим НурегCVAD
Миелодиспластический синдром	Антитимоцитглобулин, циклоспорин
	Децитабин
Рак яичников	Топотекан
	Паклитаксел
	Доцетаксел
Саркома	MAID (месна, доксорубицин, ифосфамид, дакарбазин)
	Доксорубицин
Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ)	Топотекан
Рак яичка	VeIP (винбластин, ифосфамид, цисплатин)
	ViP (этопозид, ифосфамид, цисплатин)
	BEP (блеомицин, этопозид, цисплатин)
	TiP (паклитаксел, ифосфамид, цисплатин)

Таблица 4. Режимы химиотерапии с вероятностью развития ФН 10-20%

Таблица 2. Режимы ХТ с промежуточным риском развития ФН	
Диагноз	Химиотерапевтический режим
РМЖ	Доцетаксел, цикл 21 день
	Эпирубицин – адъювантная ХТ
	Эпирубицин + последовательно циклофосфамид + метотрексат + фторурацил – адъювантная ХТ
	CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) – адъювантная ХТ
	АС (доксорубин, циклофосфамид) + последовательно доцетаксел – адъювантная ХТ
	АС (доксорубин, циклофосфамид) + последовательно доцетаксел + трастузумаб – адъювантная ХТ
	FEC (фторурацил, эпирубицин, циклофосфамид) + последовательно доцетаксел
	Паклитаксел, цикл 21 день; рецидив РМЖ или метастатический РМЖ
Рак шейки матки	Винбластин; рецидив РМЖ или метастатический РМЖ
	Цисплатин, топотекан – лечебная ХТ
	Топотекан – лечебная ХТ
Колоректальный рак	Иринотекан – лечебная ХТ
	FOLFOX (фторурацил, лейковорин, оксалиплатин)
Рак пищевода и рак желудка	Иринотекан, цисплатин
	Эпирубицин, цисплатин, фторурацил
	Эпирубицин, цисплатин, капецитабин
Лимфома Ходжкина	ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин)
	Stanford V (мехлоретамин, доксорубин, винбластин, блеомицин, этопозид, преднизолон)
Неходжкинские лимфомы	ЕРОСН (этопозид, преднизолон, винкристин, циклофосфамид, доксорубин); лимфома Беркита
	ЕРОСН + IT-ХТ; диффузная В-крупноклеточная лимфома
	ACOD (модифицированный СНОР – доксорубин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон)
	GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин); диффузная В-крупноклеточная лимфома, периферическая Т-клеточная лимфома – 2-я линия ХТ
	GDP (гемцитабин, дексаметазон, цисплатин) + ритуксимаб; диффузная В-крупноклеточная лимфома – 2-я линия ХТ
	FM (флударабин, митоксантрон)
Немелкоклеточный рак легкого	СНОР (циклофосфамид, доксорубин, винкристин, преднизолон) + ритуксимаб; включая режимы с использованием пегилированного липосомального доксорубина или митоксантрона, замещенного на доксорубин
	Цисплатин, паклитаксел – адъювантная, лечебная ХТ, ХТ при прогрессировании болезни
	Цисплатин, винорелбин – адъювантная, лечебная ХТ, ХТ при прогрессировании болезни
	Цисплатин, доцетаксел – адъювантная, лечебная ХТ, ХТ при прогрессировании болезни
	Цисплатин, иринотекан – лечебная ХТ, ХТ при прогрессировании болезни
	Цисплатин, этопозид – адъювантная, лечебная ХТ, ХТ при прогрессировании болезни
	Карбоплатин, паклитаксел – адъювантная, лечебная ХТ, ХТ при прогрессировании болезни
Доцетаксел – лечебная ХТ, ХТ при прогрессировании болезни	
Рак яичников	Карбоплатин, доцетаксел
Рак предстательной железы	Кабазитаксел
МРЛ	Этопозид, карбоплатин
Рак яичка	Этопозид, цисплатин
Рак тела матки	Доцетаксел – адъювантная, лечебная ХТ

*Рекомендуемые Г-КСФ:*

Пролонгированные формы:

- Эмпэгфилграстим 7,5 мг п/к
- Липэгфилграстим 6 мг п/к
- Пэгфилграстим 6 мг п/к

Обычные формы:

- Филграстим 5 мкг/кг п/к или в/в
- Ленограстим 19,2 млн. МЕ (или 150 мкг) на м2 поверхности тела п/к или в/в

## Лечение анемии

Анемия - снижение концентрации гемоглобина ниже нормального значения (обычно 120 г/л) или более чем на 20 г/л от исходного значения и может быть обусловлена как наличием самой опухоли, так и её лечением.

Слабая степень анемии снижение концентрации гемоглобина в диапазоне от 100 до 119 г/л

Средней степени — концентрация гемоглобина от 80 до 99 г/л

Тяжёлая анемия — ниже 80 г/л

Методом коррекции является применение эритропоэз-стимулирующих препаратов (ЭСП). Их применение показано при симптомной анемии и  $Hb < 100$  г/л и всем пациентам с анемией тяжелой степени. В случае отсутствия эффекта (увеличение  $Hb$  менее, чем на 10 г/л при исходном уровне  $Hb < 100$  г/л) лечение ЭСП должно быть прекращено через 8 недель.

Перед назначением ЭСП необходимо провести:

- сбор анамнеза
- физикальное исследование
- лекарственный анамнез
- общий клинический анализ крови (в некоторых случаях исследование костного мозга)
- при наличии показаний – изучение обмена железа, фолата, витамина В12
- определение числа ретикулоцитов, необходимо также исключить скрытую кровопотерю и патологию почек
- оценка риска тромбоэмболии

*Противопоказания:*

- Известная гиперчувствительность к ЭСП или их компонентам;
- Неконтролируемая АГ;
- Высокий риск тромбоэмболических осложнений (тромбоз в анамнезе, обширное хирургическое вмешательство, длительная иммобилизация или ограничение активности, лечение талидомидом или леналидомидом в комбинации с доксорубицином и ГКС; данные о роли профилактического использования антикоагулянтов или аспирина отсутствуют);
- Хроническая почечная недостаточность (возможны случаи истинной эритроцитарной аплазии, вызванной нейтрализующими

антиэритропоэтиновыми антителами; случаев истинной эритроцитарной аплазии среди онкологических больных не описано).

#### *Дозы препаратов эритропоэтина:*

Эритропоэтин в дозе 150 ЕД/кг вводят подкожно 3 раза в неделю как минимум в течение 4 нед. При отсутствии клинического эффекта (увеличение уровня гемоглобина более чем на 10 г/л) в последующие 4 нед рекомендовано вводить эритропоэтин в удвоенной дозе (300 МЕ/кг). Альтернативным методом применения эритропоэтина является его введение 1 раз в неделю в дозе 30 000 МЕ (b-эритропоэтин) или 40 000 МЕ (a-эритропоэтин) с аналогичным удвоением дозы в случае отсутствия эффекта.

У некоторых больных на фоне ЭСП быстро развивается дефицит железа:

- абсолютный (содержание сывороточного ферритина <100 нг/мл и насыщение железом сывороточного трансферрина <20%).
- функциональный (более высокое содержание сывороточного ферритина 100-800 нг/мл и насыщение железом сывороточного трансферрина <20%).

Пероральные препараты железа назначаются только в случае доказанного железодефицита:

- Феррум Лек 1-3 таб в течение 3-5 месяцев
- Мальтофер 1 таб 1-3 раза в день в течение 3-5 месяцев

#### Режимы в/в введения препаратов железа

- железа (III) гидроксисахарозный комплекс в/в струйно или капельно до 200 мг 3 р/неделю, или в/в капельно 7 мг/кг не более 500 мг 1 раз в неделю
- железа карбоксимальтозат 15 мг/кг в/в струйно или 20 мг/кг в/в капельно максимально 1000 мг в неделю
- железа (III) гидроксид олигоизомальтозат до 500 мг 3 раза в неделю в/в струйно или в/в капельно 20 мг/кг

## Заключение

Профилактика нейтропении и анемии стала отдельной проблемой в терапии онкологических заболеваний. Знание и применение на практике самых последних рекомендаций онкологических сообществ позволят минимизировать осложнения противоопухолевой лекарственной терапии.

Концентрация гемоглобина у онкологических больных считается важным фактором прогноза, влияющим на показатели выживаемости и резистентность к лучевой и химиотерапии

Внедрение в клиническую практику ряда новых препаратов, активное использование интенсивных режимов противоопухолевого лечения, включая комбинированную химиолучевую терапию, позволяют повысить эффективность лечения злокачественных новообразований. Такой подход нередко отрицательно влияет на качество жизни пациентов и требует активной поддерживающей терапии, одной из важных составляющих которой является своевременная коррекция анемии и ФН.

Большое разнообразие факторов, лежащих в основе развития анемии у онкологических больных, делает важным вопрос дифференциальной диагностики и выбора оптимальной тактики лечения. Рациональное использование препаратов железа, витаминов, компонентов крови, рекомбинантных форм ЭПО позволяет увеличить уровень гемоглобина, а также улучшить функциональный статус больного, что может рассматриваться как резерв повышения эффективности противоопухолевого лечения.

## Список литературы

1. Давыдов М.И., Рациональная фармакотерапия в онкологии [Электронный ресурс] / под ред. М.И. Давыдова, В.А. Горбуновой-М.: Литтерра, 2017. - 880 с. (Серия "Рациональная фармакотерапия") - ISBN 978-5-4235-0244-7-Режим доступа:  
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785423502447.html>
2. Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Шабаева М.М . ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ И НАЗНАЧЕНИЮ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ  
<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-37.pdf>
3. Орлова Р.В., Гладков О.А., Жуков Н.В., Копн М.В., Королева И.А., Ларионова В.Б., Моисеенко В.М., Поддубная И.В., Птушкин В.В ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕЧЕНИЮ АНЕМИИ ПРИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЯХ  
<https://rosoncoweb.ru/standarts/RUSSCO/2019/2019-34.pdf>
4. ВНЕДРЕНИЕ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ ДЛЯ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ МИЕЛОТОКСИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ  
Пензин О.В.  
В сборнике: Цифровое здравоохранение труды XIX Международного конгресса. 2018. С.21-23  
<https://elibrary.ru/item.asp?id=37015463>
5. Снеговой Антон Владимирович, Ларионова В.Б., Манзюк Л.В., Кононенко И.Б. Анемии в онкологии: современные возможности поддерживающей терапии // Клиническая онкогематология. 2016. №3. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/anemii-v-onkologii-sovremennye-vozmozhnosti-podderzhivayuschey-terapii>
6. Снеговой А.В., Кононенко И.Б., Ларионова В.Б., Манзюк Л.В. Индивидуализация поддерживающей терапии (коррекция анемии, нейтропении и назначение остеомодифицирующих агентов). Злокачественные опухоли. 2015;(4s2):28-34 .

