



ФГБУ "Главный военный клинический
госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко"



OpenHematology.ru

НКО «Ассоциация врачей-гематологов»

VII Всероссийская конференция «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ГЕМАТОЛОГИИ И ОНКОЛОГИИ»

г. Москва. 13 марта 2020 г.



ПРОБЛЕМА НЕЙТРОПЕНИИ В ОНКОГЕМАТОЛОГИИ

Поляков А.С.

Только для медицинских и фармацевтических работников.

Для распространения в местах проведения медицинских или фармацевтических конференций, выставок, семинаров и иных подобных мероприятий

РАСКРЫТИЕ ИНФОРМАЦИИ О ФИНАНСОВОЙ ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТИ В ОТНОШЕНИИ ТЕМЫ ДОКЛАДА

- Консультант/лектор: *ЗАО «Биокад», Санкт-Петербург*
- Конфликт интересов по теме доклада: *нет*
- Грант на исследование (получаю грант от): *нет*
- Сотрудник компании (получаю зарплату): *Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*
- Держатель акций: *нет*

Презентация содержит данные, предоставленные Поляковым Алексеем Сергеевичем (Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова МО РФ, Санкт-Петербург), как опубликованные в открытых источниках, так и полученные в результате клинической практики. Организаторы конференции и ЗАО «Биокад» не несут ответственности за достоверность данных, использованных в презентации

ФЕБРИЛЬНАЯ НЕЙТРОПЕНИЯ (ФН, FN)

- лихорадка (однократный подъем температуры [во рту!!!] $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ¹⁻⁵, или $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ более 1 часа⁵ или 2-жды в течение суток¹⁻⁴)
- при нейтропении 4 степени (абс.число нейтрофилов $<0,5 \times 10^9/\text{л}$) или ожидается (в течение 48 часов) развитие нейтропении 4 степени^{2,3,5}
 - в клинической практике - нейтропения 3-й ($0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$) или 4-й ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$)¹
 - в статистических отчетах и исследованиях - только нейтропения 4-й степени ($<0,5 \times 10^9/\text{л}$)²

1. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Борисов В.И. и др. Онкогематология 2015; 2 (10): 37-45.

2. Younis T, Rayson D, Jovanovic S, Skedgel C. Breast Cancer Res Treat. 2016.

3. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

4. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7)., С. 486–495. / <https://rosoncweb.ru>

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2018.

ФН, состояние проблемы



- **20-30% среди всех осложнений ХТ**⁴
- Средняя частота нейтропении 3-4 степени при ХТ в онкологии в среднем составляет 30-40%, при высокодозной терапии – до 80% и более¹
- средняя длительность 6-8 дней⁴
- при нейтропении 4-й степени общий риск инфекционных осложнений превышает 50%²
- требует госпитализации, антимикробной терапии³
- летальность при ФН превышает 10%^{3,4}
- один из основных дозолимитирующих факторов: несоблюдение дозового режима ХТ, сроков введения,... - снижение эффективности ХТ²
- может быть осложнением первичных иммунодефицитных состояний и интенсивной иммуносупрессивной терапии

1. Mayordomo J. I., López A., Viñolas N. et al.; Curr Med Res Opin 2009;25(10):2533–42.

2. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Под.ред. Н.И. Переводчиковой, В.А. Горбуновой – М.: 2015.

3. Kuderer N. M., Dale D. C., Crawford J. et al. Cancer 2006; 106(10):2258–66.

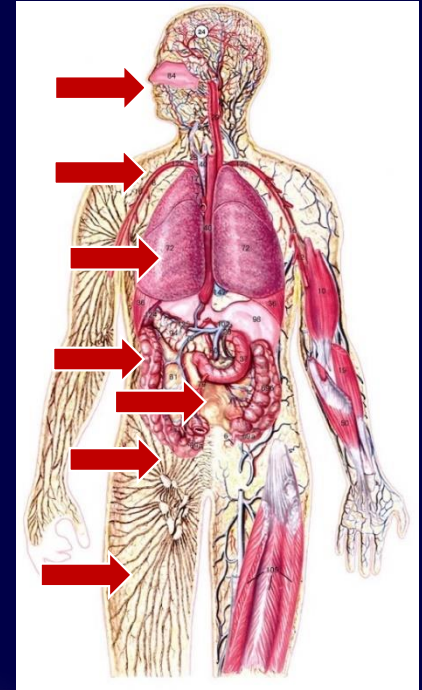
3. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

Инфекции: очаговые инфекции, «-емии» и сепсис

Потенциально выявляемые локализованные инфекции

(возможные направления диагностики и этиотропной терапии): 1,2

- катетер-ассоциированная (порт-) инфекция, поражение сосудов
- ротовая полость, пищевод, носоглотка, ОНП
- пневмония, неуточненные легочные инфильтраты
 - инвазивные микозы, вирусные инфекции
 - атипичные возбудители (микоплазмы, пневмоцисты,...)
- целлюлит, везикулезные, папулезные изменения кожи
- предполагаемые менингит и энцефалит
- интраабдоминальный или тазовый сепсис
- диарея (ассоциированная с *Clostr. diff.* и др.)
- кандидиаз и кандидемия



1. Klastersky J, de Naurois J, Rolston K. et al. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology, 2016. 27(5):v111-18.

2. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2018.

Инфекции: фебрильная нейтропения (ФН)

- пока не обнаружен (а не отсутствует!) очаг инфекционного процесса
- лихорадка (однократный подъем температуры [во рту!!!] $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$ ¹⁻⁵, или $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ более 1 часа⁵ или 2-жды в течение суток¹⁻⁴)
- при нейтропении 4 степени (абс.число нейтрофилов $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$) или ожидается (в течение 48 часов) развитие нейтропении 4 степени^{2,3,5}
 - в клинической практике - нейтропения 3-й ($0,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$) или 4-й ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)¹
 - в статистических отчетах и исследованиях - только нейтропения 4-й степени ($< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)²

До оценки результатов дообследования, до 100% инфекционных осложнений нейтропении могут быть верифицированы только как ФН

1. Птушкин В.В., Жуков Н.В., Борисов В.И. и др. Онкогематология 2015; 2 (10): 37-45.

2. Younis T, Rayson D, Jovanovic S, Skedgel C. Breast Cancer Res Treat. 2016.

3. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

4. Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7), С. 486–495. / <https://rosoncweb.ru>

5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2018.

1

СТРАТИФИКАЦИЯ РИСКА ФЕБРИЛЬНОЙ НЕЙТРОПЕНИИ

ФН - риск, ассоциированный с ХТ

- **Миелосупрессивные препараты ¹:**
 - потенциальная миелотоксичность - любая ХТ и ИХТ
 - предшествующий анамнез ХТ / ПХТ
 - 3 и более компонентов ПХТ
- **Схемы ХТ / ПХТ по риску развития фебрильной нейтропении ²**
 - **высокий риск (>20%)**
 - средний риск (10-20%)
 - низкий риск (10%)

1. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014 Jun;90(3):190-9.

2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

3. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 1.2018 / <http://www.nccn.org>

ФН - риск, ассоциированный с ХТ


Определение степени риска ФН, ассоциированного с ХТ ^{1,2}




<http://www.eortc.org/>



<http://www.nccn.org/>

 European Journal of Cancer
Volume 47, Issue 1, January 2011, Pages 8–32



Position Paper
2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours

M.S. Aapro^a, J. Bohlius^{b, n}, D.A. Cameron^{c, o}, Lissandra Dal Lago^{d, p}, J. Peter Donnelly^{e, q}, N. Kearney^{f, r}, G.H. Lyman^{g, s}, R. Pettengell^{h, t}, V.C. Tjan-Heijnen^{i, u}, J. Walewski^{j, v}, Damien C. Weber^{k, w}, C. Zielinski^{l, x}

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines[®])

Hematopoietic Growth Factors

Version 2.2020 — January 27, 2020

NCCN.org

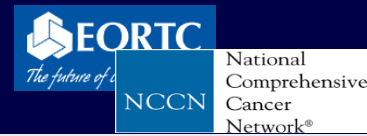
[Continue](#)

1. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 2011; 47: 8–32.

2. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020 /<http://www.nccn.org>

ФН - риск, ассоциированный с ХТ

Определение степени риска ФН, ассоциированного с ХТ 1,2



EXAMPLES OF	EXAMPLES OF DISEASE SETTINGS AND CHEMOTHERAPY REGIMENS WITH AN INTERMEDIATE RISK FOR FEBRILE NEUTROPENIA (10%–20%) ^a
<p>Acute Lymphoblastic</p> <ul style="list-style-type: none">• This list is not comprehensive; there are other agents/regimens that have an intermediate risk for the development of febrile neutropenia. Regimens recommended in the NCCN Guidelines for Treatment of Cancer by Site are considered when updating this list of examples.• The type of chemotherapy regimen is only one component of the Risk Assessment. See Patient Risk Factors for Developing Febrile Neutropenia (MGF-2).• The exact risk includes agent, dose, and the treatment setting (ie, treatment naive vs. heavily pretreated patients). (See MGF-1)• In general, dose-dense regimens require myeloid growth factor support to maintain dose intensity and schedule.	
<p>Bladder Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• Dose-dense MVAC (ifosfamide, doxorubicin, cisplatin)	
<p>Bone Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• VAI (vincristine, doxorubicin, ifosfamide)²• VDC-IE (vincristine, cyclophosphamide, and etoposide)³• Cisplatin/doxorubicin• VDC (cyclophosphamide or dactinomycin)⁵• VIDE (vincristine, ifosfamide, dactinomycin, etoposide)	<p>Occult Primary- Adenocarcinoma</p> <ul style="list-style-type: none">• Gemcitabine/docetaxel⁴¹
<p>Breast Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• Dose-dense AC followed by cyclophosphamide, doxorubicin, cyclophosphamide, and epirubicin• TAC (docetaxel, doxorubicin, cyclophosphamide)• TC^{a,b} (docetaxel, cyclophosphamide)• TCH^a (docetaxel, cyclophosphamide, epirubicin)	<p>Breast Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel^{a,42,43}• AC (doxorubicin, cyclophosphamide) + sequential docetaxel (taxane portion only)^{a,44}• Paclitaxel every 21 days^{a,45}
<p>Cervical Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• Cisplatin/topotecan⁴⁶⁻⁴⁸• Paclitaxel/cisplatin^{a,48}• Topotecan⁴⁹• Irinotecan⁵⁰	<p>Non-Hodgkin's Lymphomas</p> <ul style="list-style-type: none">• GDP (gemcitabine, dexamethasone, cisplatin/carboplatin)^{a,54}• CHOP^a (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, prednisone)^{55,56} including regimens with pegylated liposomal doxorubicin^{57,58}• CHP (cyclophosphamide, doxorubicin, prednisone) + brentuximab vedotin• Bendamustine^a
<p>Colorectal Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• FOLFOX^a (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin)^{e,51}	<p>Non-Small Cell Lung Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• Cisplatin/paclitaxel⁵⁹• Cisplatin/vinorelbine⁶⁰• Cisplatin/docetaxel^{59,61}• Cisplatin/etoposide⁶²• Carboplatin/paclitaxel^{a,f,63}• Docetaxel⁶¹
<p>Esophageal and Gastric Cancers</p> <ul style="list-style-type: none">• Irinotecan/cisplatin^{a,52}	<p>Ovarian Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• Carboplatin/docetaxel⁶⁴
<p>Head and Neck Squamous Cell Carcinoma</p> <ul style="list-style-type: none">• TPF (docetaxel, cisplatin, fluorouracil)	<p>Prostate Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• Cabazitaxel^{9,65}
	<p>Small Cell Lung Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• Etoposide/carboplatin⁶⁶
	<p>Testicular Cancer</p> <ul style="list-style-type: none">• BEP^h (bleomycin, etoposide, cisplatin)⁶⁷⁻⁶⁹• Etoposide/cisplatin⁷⁰
	<p>Uterine Sarcoma</p> <ul style="list-style-type: none">• Docetaxel⁷¹

1. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. *Eur J Cancer* 2011; 47: 8–32.
2. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020 /<http://www.nccn.org>

ФН - риск нейтропении вне зависимости от ХТ

= факторы, влияющие на степень и длительность нейтропении ¹:

- возраст ≥ 65 (не для всех ЗНО, при раке яичников, например, ≥ 60) ^{1,2}, преобладание значения биологического возраста над календарным ²
- степень прогрессии заболевания («продвинутость» стадии) ¹
- мукозит ¹
- общесоматический статус ECOG-WHO ¹
- заболевания сердечно-сосудистой системы ¹
- несколько фоновых / сопутствующих заболеваний в сочетании (почки, печень, далее – др.забол.) x1- 1,13, x2 – 1,39, x3 - 1.81 ^{1,2}
- лабораторные отклонения (ANC $\leq 3.1 \times 10^9/\text{л}$, АСТ $> 35 \mu/\text{L}$, ЩФ $> 120 \mu/\text{L}$, билирубин $> 1 \text{ мг/дл}$) ²
- низкий индекс массы тела (BMI) и площадь поверхности тела (BSA) ²
- отсутствие профилактики нейтропении Г-КСФ при наличии показаний ¹

1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

2. Lyman GH, Abella E, Pettengell R. Risk factors for febrile neutropenia among patients with cancer receiving chemotherapy: A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2014 Jun;90(3):190-9.

ФН – риск инфекций вне зависимости от ХТ

- **Дополнительные факторы риска инфекционных осложнений нейтропении^{1,2} :**

- очаги эндогенной хронической инфекции, экзогенная микробная флора (внебольничная и, особенно, - внутрибольничная), повреждения кожи, слизистых
- глубина и длительность нейтропении
- другая цитопения: Тц <10x10⁹/л, Гб <70 г/л (Hct<10%)
- кардиоваскулярные заболевания/осложнения, ВТЭ, нарушения дыхания
- гастроинтестинальные заболевания/осложнения, гепатит (любой этиологии)
- заболевания/осложнения нервной системы
- иммунодефицит, ассоциированный с онкологическим заболеванием, применением ХТ, иммуносупрессивной терапией (ГКС и др.), хирургическими вмешательствами

- **Факторы, влияющие на летальность¹ :**

- бактериемия
- бактериемия в сочетании с признаками локализованной инфекции
- Грам (-) – 18% до Грам (+) – 5%
- высокий риск по шкале MASCC

1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

2. Taplitz R. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update / J Cl Onc 36 - 2018

ФН, стратификация риска «по статусу опухоли и пациента»

Talcott's classification (2007) - febrile neutropaenia risk index ^{1,2,3}

Group	Characteristics
Group I	На момент развития лихорадки пациент находится в стационаре
Group II	Пациент с сопутствующей патологией, требующий госпитализации
Group III	Амбулаторный пациент без сопутствующей патологии, но с неконтролируемым новообразованием
Group IV	Пациент без сопутствующей патологии и с контролируемым новообразованием

Принципы оценки:

- контроль за ЗНО
- факт нахождения в стационаре
- нуждаемость в госпитализации
- коморбидность

РИСК

Group IV – низкий риск ФН ^{1,2,3}

1. Talcott JA, Finberg R, Mayer RJ, Goldman L. The medical course of patients with fever and neutropenia: clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch Intern Med 1988; 148:2561-2568.
2. Paesmans M, Risk Assessment in Adult Cancer Patients with Febrile Neutropenia: A Review of Methods and of Risk-adapted Empiric Treatments. Hosp. Chronicles 2007, 2(2):66-73.
3. Taplitz R. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update / J CI Onc 36 - 2018

ФН, стратификация риска «по коморбидности»

MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) (2000)
- febrile neutropaenia risk index ¹

Characteristics	Score
Отсутствие или незначительные симптомы заболевания	5
Умеренные симптомы заболевания	3
Тяжелые симптомы заболевания	0
Отсутствие гипотензии (САД > 90 mmHg)	5
Отсутствие хронической обструктивной патологии легких	4
ЗНО / лимфома без предшествующей грибковой инфекции	4
Нет обезвоживания	3
Сохранение амбулаторного статуса пациента при лихорадке	3
Возраст <60 лет	2

РИСК

АМБУЛАТОРНО?

≥21 баллов – низкий риск ФН (менее 5%) ^{2,3}

<15 баллов – высокий риск ФН (более 40%) ^{2,3}

- максимальная оценка – 26 баллов (баллы при изменении тяжести симптомов – не суммируются)
- прогностическая ценность 91%, специфичность 68%, чувствительность 71% ²

1. Ann Oncol September 1, 2016 vol. 27 no. suppl 5 v111-v118 - // © 2000 American Society of Clinical Oncology. All rights reserved //

2. Klastersky J and Paesmans M. The MASCC risk index score: 10 years of use for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients. Support Care Cancer 2013; May; 21(5):1487-95.

3. Taplitz R. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update / J Clin Oncol 36 - 2018

Риск инфекций и ФН, стратификация

CISNE (*Clinical Index of Stable Febrile Neutropenia*) (2018)

- чувствительность 77,7% (vs.34,8–MASCC), специфичность 78,4 (vs.86,9)¹

Explanatory Variable	No. of Points*
Общесоматический статус (ECOG-WHO) ≥ 2	2
Хронические обструктивные заболевания легких	1
Хронические заболевания сердечно-сосудистой системы	1
Мукозит Grade ≥ 2 (критерии NCICT)	1
Моноциты $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$	1
Стресс-индуцированная гипергликемия	2

**По сумме баллов: 0 – низкий риск
1-2 – промежуточный
 ≥ 3 - высокий*

АМБУЛАТОРНО?

0 баллов – низкий

1-2 баллов –
промежуточный

Дополнительно:¹

- 24-часовая доступность стационара
- ф/хинолон-резистентность?
- Грам (-) ?
- риск MRSA, VRE, *Stenotrophomonas m.* ?

↑
РИСК

1. Taplitz R. et al. Outpatient Management of Fever and Neutropenia in Adults Treated for Malignancy: ASCO and Infectious Diseases of America Clinical Practice Guideline Update / J Cl Onc 36 - 2018

2

ПРОФИЛАКТИКА ФН: АКТУАЛЬНЫЕ ВИРУСНЫЕ И БАКТЕРИАЛЬНЫЕ ИНФЕКЦИИ

Эпидемиология бактериальных возбудителей

Проблемы выявления, идентификации возбудителя и эмпирической терапии ¹:

- частота выявления bacteriemia не превышает 20%,
- отсутствие закономерностей в преобладании возбудителей в различных центрах,
- Грам (-) и Грам (+) в среднем распределяются поровну (50%/50%), однако принципиально отличается в зависимости от эпидемиологических особенностей и подходов к антибактериальной терапии в конкретном центре:
 - применение фторхинолонов или БЛРС-активных а/б → преобладание Грам (+)
 - широкая активность в антибактериальной терапии и, особенно, в профилактике → «культивирование» уникальных полирезистентных штаммов: ESBL-продуцирующие Грам(-), VRE, MRSA... ; *Candida krusei*, *Candida glabrata*...²

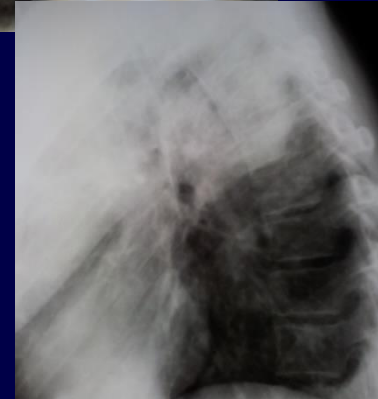


Image : рентгенограммы-
собственные данные

1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

2. Moghnieh R, Estaitieh N, Mugharbil A et al. Third generation cephalosporin resistant Enterobacteriaceae and multidrug resistant gram-negative bacteria causing bacteremia in febrile neutropenia adult cancer patients in Lebanon, broad spectrum antibiotics use as a major risk factor, and correlation with poor prognosis. *Front Cell Infect Microbiol* 2015;5:11.

Первичная и вторичная антибиотикопрофилактика

Рекомендации по антибиотикопрофилактике



EORTC (European Organisation for Research and Treatment of Cancer) ¹
- только высокий риск ФН



ASCO (American Society of Clinical Oncology) ²
- только высокий риск ФН: ожидаемое АЧН $<0,1 \times 10^9 / \text{л}$ >7 дней



ESMO (European Society for Medical Oncology)
- нет четких рекомендаций, приводятся обзорные данные



Cochrane meta analysis ³
- во всех случаях интенсивной ХТ



NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ⁴
- промежут.риск: аутоТСКК, лимфомы, ХЛЛ, ММ, ХЛЛ, пур.анал., N 7-10d
- высок.риск: аллоТСКК, ОЛ (инд./конс.), алемтузумаб, РТПХ (+выс.дозы ГКС более 20мг), прогнозируемая N более 10d. →

1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

2. Flowers CR. et al. Antimicrobial Prophylaxis and Outpatient Management of FN in Adults Treated for Malignancy: ASCO Practice Guideline. 2013:794-810

3. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 2005; 142:979-995.

4. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections, Version 1.2018 /http://www.nccn.org

Первичная и вторичная антибиотикопрофилактика

Риск инф	нозолог./терапия	риск ФН	Антимикробная профилактика*	
Низкий	Станд.ХТ при большинстве ЗНО прогноз N <7d	Частота низкая	B	нет
			F	нет
			V	нет, если был эпизод HSV
Промежут.	аутоТСКК лимфомы ММ ХЛЛ пурин. аналоги прогноз N 7-10d	Частота обычно высокая, вариабельность	B	период Np (фторхинолоны)
			F	период Np, мукозит, PSP-профилактика
			V	период Np или дольше (в зависимости от риска)
Высокий	аллоТСКК ОЛ (все этапы) алемтузумаб РТПХ+ГКС (P>20мг/д) прогноз N >10d	Частота обычно высокая, вариабельность	B	период Np (фторхинолоны)
			F	период Np, PSP-профилактика
			V	период Np или дольше (в зависимости от риска)

*B-Bacterial, F-Fungal, V-Viral; HSV-Herpes simplex v., PSP-Pneumocystis pneumonia, Np-neutropenia

Первичная и вторичная антибиотикопрофилактика

«Достижения» противомикробной профилактики ¹:

- применение не всасываемых антибактериальных препаратов (рифампицин, гентамицин, ванкомицин, колистин, нистатин, и др.) или Ко-тримоксазола → полирезистентная флора в центре
- фторхинолоны (наиболее часто - цiproфлоксацин) снижают частоту инфекций и (только в ряде исследований) ассоциированную смертность → резистентные к хинолонам м/о, исключение хинолонов из спектра потенциальных агентов при ФН

Рекомендации по антибиотикопрофилактике

- ? эффективность «универсальных» подходов из «доказательной медицины»
- неоднозначность рекомендаций ^{1, 2}

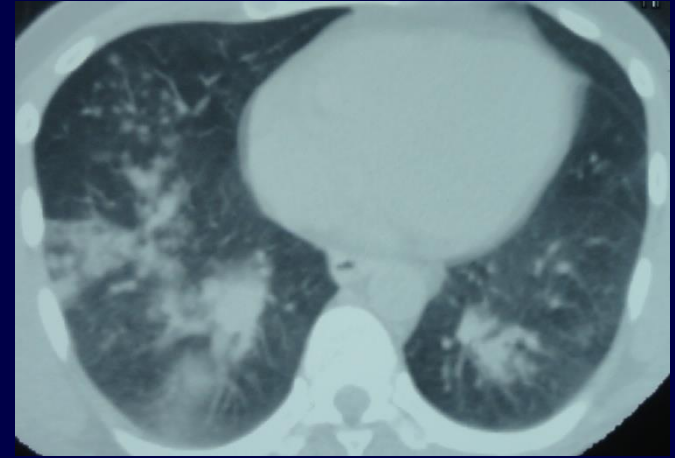


Image from: СКТ, полисегментарной пневмония - собственные данные

1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

2. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M, Leibovici L Meta-analysis: antibiotic prophylaxis reduces mortality in neutropenic patients. Ann Intern Med 2005; 142:979-995.

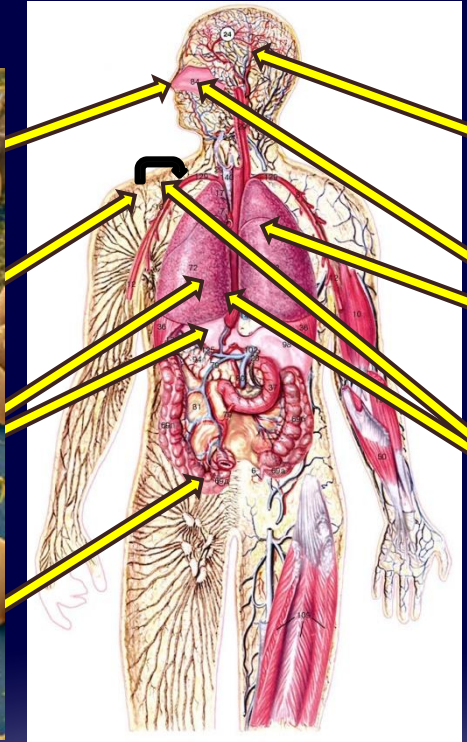
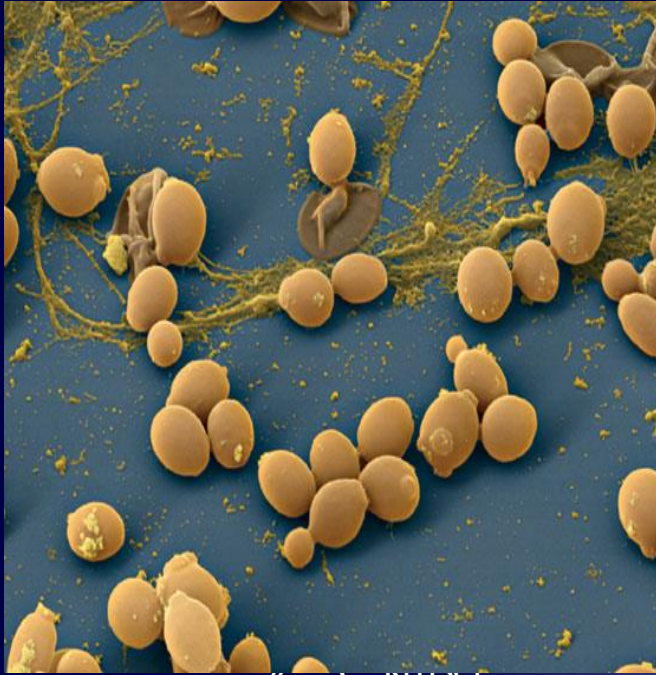
3

ПРОФИЛАКТИКА ФН: ИНВАЗИВНЫЕ МИКОЗЫ

Эпидемиология возбудителей инвазивных микозов

Актуальные возбудители микозов у человека ¹

» «ДРОЖЖИ»



» «ПЛЕСЕНИ»



1. Klimko N. et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. Mycoses. 2015.

Первичная антимикотическая профилактика



Table 3. ECIL recommendations on primary antifungal prophylaxis in adult patients with AML and MDS undergoing intensive remission-induction chemotherapy^a

Antifungal agent	Grading	Comments
Posaconazole oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1	A-I	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. Given the increased absorption of the tablet, it is likely that the need for therapeutic drug monitoring will become restricted to specific populations (e.g. severe mucositis).
Fluconazole 400 mg q24h	B-I	Only recommended if the incidence of mould infections is low. Fluconazole may be part of an integrated care strategy together with a mould-directed diagnostic approach.
Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h	B-I	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. May be limited by drug-drug interactions or patient tolerability. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
Voriconazole 200 mg q12h	B-II	Recommended if baseline incidence of mould infections is high. It is recommended to monitor serum drug concentrations.
All echinocandins	C-II	Insufficient data on efficacy and tolerability.
Liposomal amphotericin B	C-II	Insufficient data on dose, frequency and duration, as well as on efficacy and tolerability.
Lipid-associated amphotericin B	C-II	Insufficient data on dose, frequency and duration, as well as on efficacy and tolerability.
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly)	B-I	Only when combined with fluconazole 400 mg q24h.
Amphotericin B deoxycholate	A-II against	
Aerosolized amphotericin B deoxycholate	A-I against	

^aPrimary antifungal prophylaxis might be considered during intensified consolidation therapy (see text).

1. Primary antifungal prophylaxis: ECIL 5 (2013). <https://www.ebmt.org>
2. ECIL-6 guidelines ECIL-6 guidelines. - Haematologica 2016.
3. 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline for the Diagnosis and Management of Aspergillus Disease
4. European Guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients J. Antimicrob Chemother 2018; 73: 2232-30

Первичная антимикотическая профилактика



Table 4. ECIL recommendations on primary antifungal prophylaxis in adult allogeneic HSCT recipients: pre-engraftment period

Antifungal agent	Pre-engraftment risk of mould infections	
	low	high
Fluconazole 400 mg q24h	A-I	
Posaconazole oral solution 200 mg q8h or tablet 300 mg q24h following a loading dose of 300 mg q12h on day 1	B-II	B-II
Itraconazole oral solution 2.5 mg/kg q12h	B-I	B-I
Voriconazole 200 mg q12h	B-I	B-I
Micafungin 50 mg q24h	B-I	C-I
Caspofungin and anidulafungin	no data	no data
Liposomal amphotericin B	C-II	C-II
Aerosolized liposomal amphotericin B (10 mg twice weekly) plus fluconazole 400 mg q24h	C-III	B-II
Fluconazole 400 mg q24h		A-III against

В остальных клинических ситуациях (не ОМЛ/МДС или трансплантация)

- Оценка дополнительных факторов

1. Primary antifungal prophylaxis: ECIL 5 (2013). <https://www.ebmt.org>

2. ECIL-6 guidelines ECIL-6 guidelines. - Haematologica 2016.

3. 2017 ESCMID-ECMM-ERS Guideline for the Diagnosis and Management of Aspergillus Disease

4. European Guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients J. Antimicrob Chemother 2018; 73: 2232-30

Первичная антимикотическая профилактика

Риск инф	нозолог./терапия	риск ФН	Антимикробная профилактика*	
Низкий	Станд.ХТ при большинстве ЗНО прогноз N <7d	Частота низкая	B	нет
			F	нет
			V	нет, если был эпизод HSV
Промежут.	аутоТСКК лимфомы ММ ХЛЛ пурин. аналоги прогноз N 7-10d	Частота обычно высокая, вариабельность	B	период Np (фторхинолоны)
			F	период Np, мукозит, PSP-профилактика
			V	период Np или дольше (в зависимости от риска)
Высокий	аллоТСКК ОЛ (все этапы) алемтузумаб РТПХ+ГКС (P>20мг/д) прогноз N >10d	Частота обычно высокая, вариабельность	B	период Np (фторхинолоны)
			F	период Np, PSP-профилактика
			V	период Np или дольше (в зависимости от риска)

*B-Bacterial, F-Fungal, V-Viral; HSV-Herpes simplex v., PSP-Pneumocystis pneumonia, Np-neutropenia

Антимикотическая профилактика: *Pneumocystis*

Рассматривается в 1 очередь при:

- аллоТСКК - 6 мес и более при сохранении ИСТ
- ОЛЛ – весь период ХТ
- Алемтузумаб – min 2 мес и до $\uparrow CD4 > 200$
- Иделалисиб +/- Ритуксимаб
- длительно ГКС или Темозоломид+Лучевая терапия
- Аналоги пуринов или др.Т- подавляющая ХТ до $\uparrow CD4 > 200$

Препараты:

- Триметоприм/сульфаметоксазол (TMP/SMX)
- при непереносимости - Атоваквон, Дапсон, Пентамидин



Image from:
<https://www.infectiousdiseaseadvisor.com>

Проблемы профилактики и терапии микозов

Чувствительность к антимикотикам ^{1,2}

	Амфо В	флуконазол	итраконазол	вориконазол	позаконазол	кандины
<i>C. albicans</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. tropicalis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>C. parapsilosis</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч/Р
<i>C. glabrata</i>	Ч	Ч-дз/Р	Ч/Ч-дз/Р	Ч/Ч-дз/Р	Ч/Ч-дз/Р	Ч
<i>C. krusei</i>	Ч/Р	Р	Ч-дз/Р	Ч/Ч-дз/Р	Ч/Ч-дз/Р	Ч
<i>C. lusitaniae</i>	Ч/Р	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>Cryptococcus spp.</i>	Ч	Ч	Ч	Ч	Ч	Р
<i>Trichosporon spp.</i>	Ч/Ч-дз/Р	Ч-дз/Р	Ч-дз/р	Ч	Ч	Р
<i>Asperg. fumigatus</i>	Ч	Р	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>Aspergillus terreus</i>	Ч-дз/Р	Р	Ч	Ч	Ч	Ч
<i>Fusarium spp.</i>	Ч/Р	Р	Р	Ч/Ч-дз/Р	Ч/Ч-дз/Р	Р
<i>S. apiospermum</i>	Р	Р	Р	Ч/Ч-дз	Ч/Ч-дз	Р
<i>S. prolificans</i>	Р	Р	Р	Ч-дз/Р	Ч-дз/Р	Р
мукормицеты	Ч/Ч-дз/Р	Р	Р	Р	Ч/Ч-дз/Р	Р

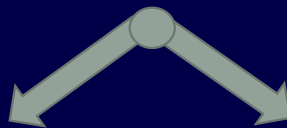
1. Klimko N. et al. The burden of serious fungal diseases in Russia. *Mycoses*. 2015.

2. Arendup et al. ECIL-3 classical diagnostic procedures for diagnosis of IFD Bone Marrow Transplantation 2012; 1-16

4

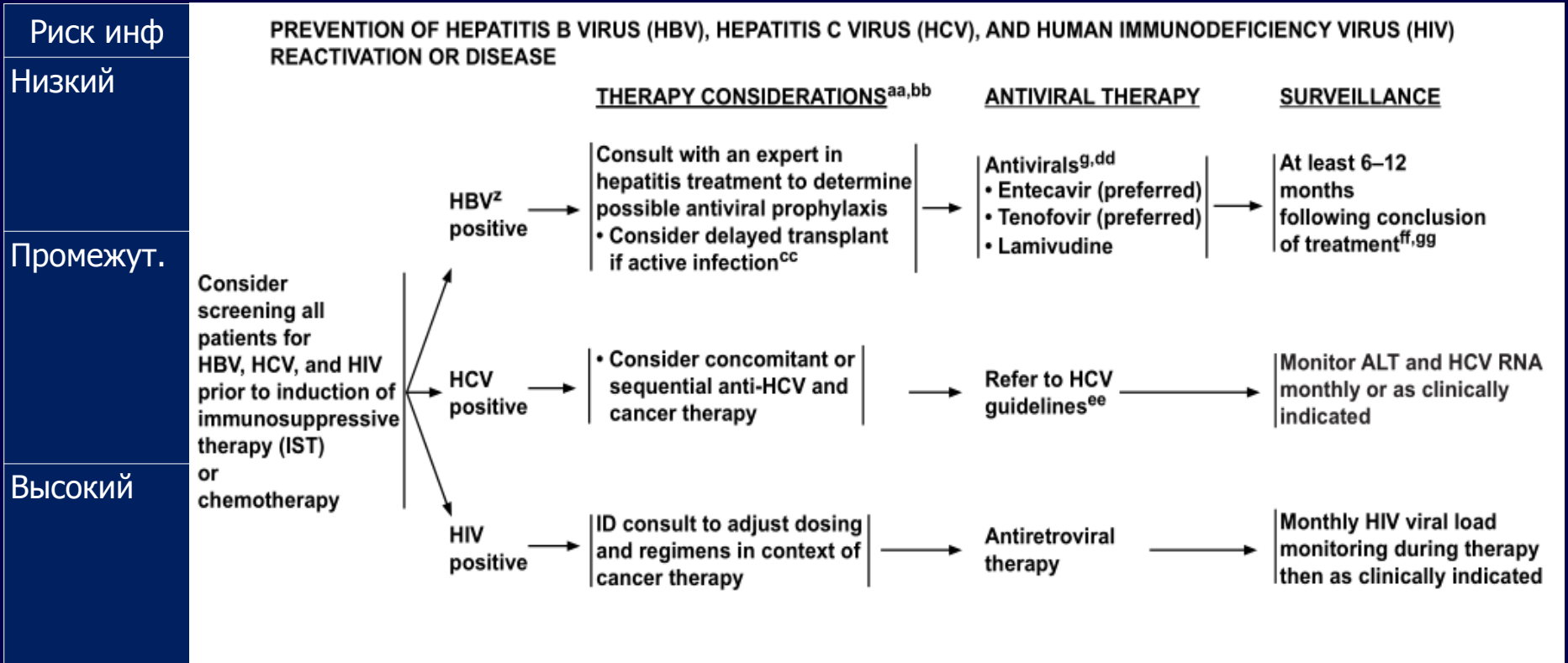
ПРОФИЛАКТИКА АКТУАЛЬНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Профилактика вирусных инфекций



ПРОФИЛАКТИКА РЕАКТИВАЦИИ	ВАКЦИНАЦИЯ (после аллотССК)
HCV – Herpes Simplex V.	<u>6-12 месяцев после аллотССК</u> DTaP (АДС, АКДС) - Дифтерия/Столбняк/Коклюш Hib – Haemophilus Influenzae type b PCV13, PPCV23 (ПНЕВМО-23) – Pneumococcus Hepatitis A, B
VZV – Varicella Zoster V.	
CMV – Cytomegalovirus	
HBV-, HCV- Hepatitis V.	
HIV – Human Immunodeficiency V.	<u>>12 месяцев после аллотССК</u> Грипп, Менингококки, Полиомиелит, MMR (тривакцина) - Корь / Свинка / Краснуха Ветряная оспа Varicella Zoster

Профилактика вирусных инфекций



*B-Bacterial, F-Fungal, V-Viral; HSV-Herpes simplex v., PSP-Pneumocystis pneumonia, Np-neutropenia



СТРОИТЕЛЬНЫЕ И САНИТАРНЫЕ НОРМЫ И ПРАВИЛА, АСЕПТИКА, АНТИСЕПТИКА, ПРОТИВОЭПИДЕМИЧЕСКИЙ РЕЖИМ

Гигиена и эпидемиология



617
П334

ОСЧУЖЕНА
Н. И. ПИРОГОВА
ТОМЪ ПЕРВЫЙ

Съ-исогретоуь автора
НИКОЛАЯ ИВАНОВИЧА ПИРОГОВА
1810 — 13 Октября — 1881

ИЗДАНИЕ ПИРОГОВСКОГО Т.В.А. КИЕВЪ.
1910

Библиотека
В.И. Ленинградского
университета

ИЗДАНИЕ ПИРОГОВСКОГО Т.В.А. КИЕВЪ.
1910

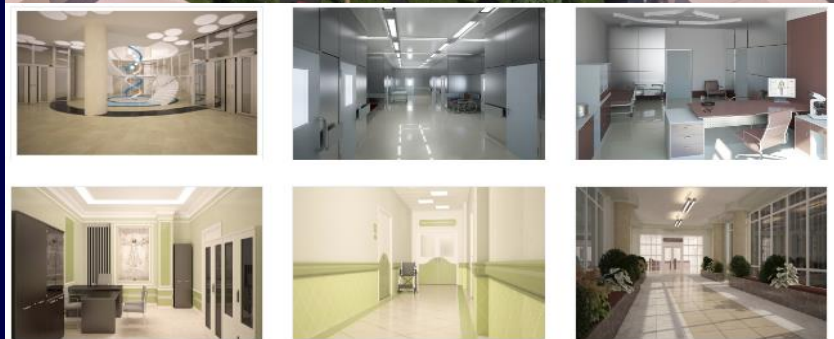
*"Я верю в гигиену. Вот где
заключается истинный
прогресс нашей науки.
Будущее принадлежит
медицине
предупредительной.
Эта наука принесет
несомненную пользу
человечеству»*

Николай Иванович Пирогов
1810-1881



Памятник Н.И. Пирогову в здании бывшего военно-сухопутного госпиталя в Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова Санкт-Петербург, Пироговская набережная

Гигиена и эпидемиология



Многопрофильная клиника Военно-медицинской академии включает онкологический центр (3 отделения по 20 коек)¹

1. Здание многопрофильной клиники Военно-медицинской академии (2015-2017 гг. постройки). Санкт-Петербург, ул. Доктора Короткова, Информация и изображения (слева) – сайт проекта: <http://www.mprkvma.ru>; Фото (справа) - <http://www.vmeda.org>

Гигиена и эпидемиология



Я.В. Виллие
(1768-1854)

Пациенты с иммуносупрессиями в клинике факультетской терапии Военно-медицинской академии

- отделение (5, интенсивной химиотерапии онкогематологических больных и миелоотрансплантации)
- гематологическое отделение (20, с палатами для интенсивной химиотерапии больных с гемобластозами)
- ревматологическое, кардиологическое, терапевтическое и др.
- кабинет биологической терапии

*Здание Михайловской клинической больницы баронета Виллие (1865-1873) -
Кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург*

Профилактика ФН



"Главнейшие и
существенные задачи
практической медицины —

предупреждение
болезни,
лечение болезни

и, наконец, облегчение
судьбы больного
человека"

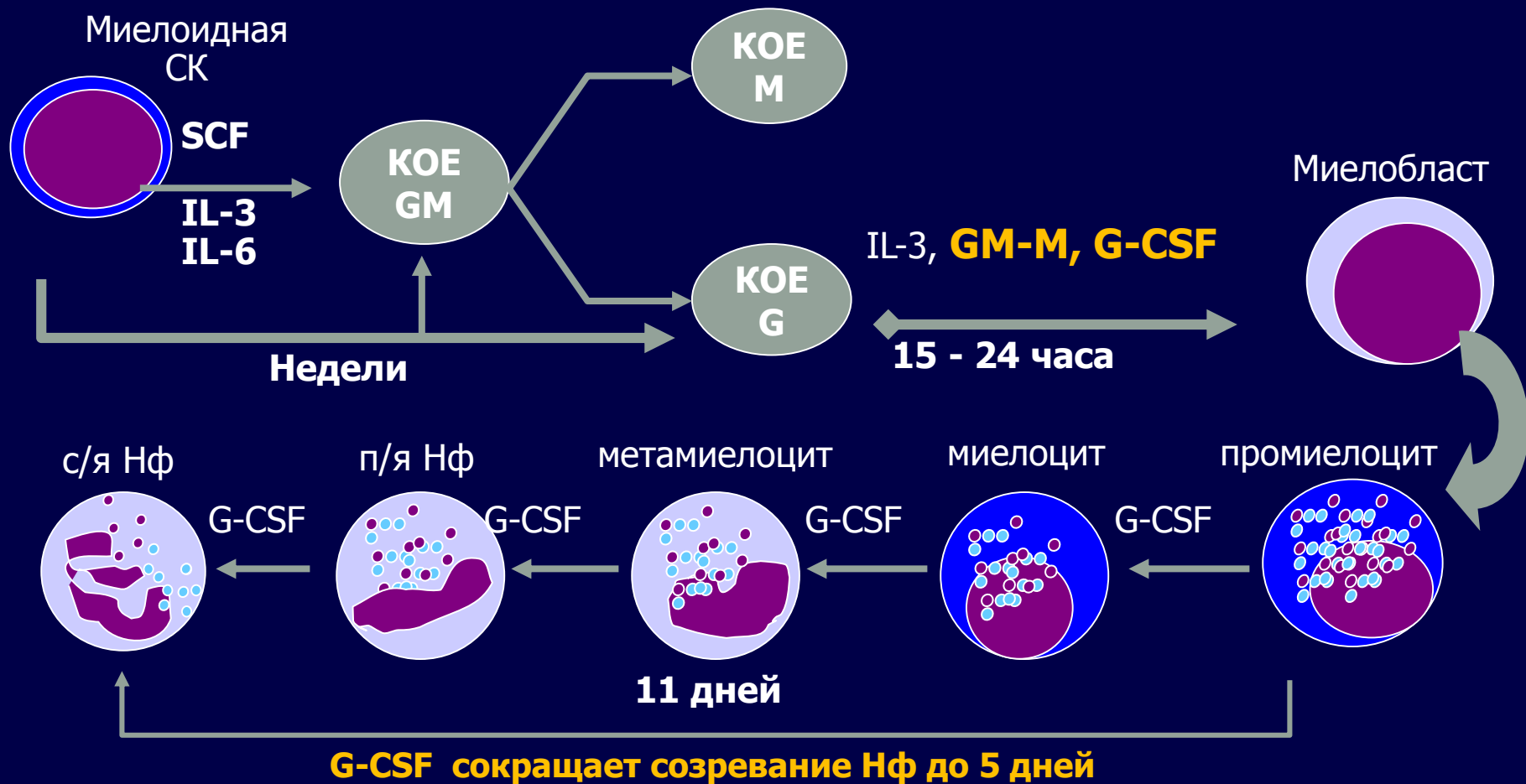
ПРОФИЛАКТИКА
ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО
НЕЙТРОПЕНИИ

Сергей Петрович Боткин
1832-1889

Здание Михайловской клинической больницы баронета Виллие (1865-1873) -
Кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова



Активация рецептора г-ксф индуцирует созревание и дифференцировку нейтрофилов и укорачивает период времени до выхода зрелых гранулоцитов в кровь



ФН, цели применения Г-КСФ

После проведения ХТ и/или лучевой терапии ^{1,2}:

- Снижение частоты, глубины и длительности нейтропении
- Снижение частоты и тяжести инфекционных осложнений
- **Возможность увеличения дозоинтенсивности терапии и/или сокращения межкурсовых периодов**

До проведения ХТ и/или лучевой терапии:

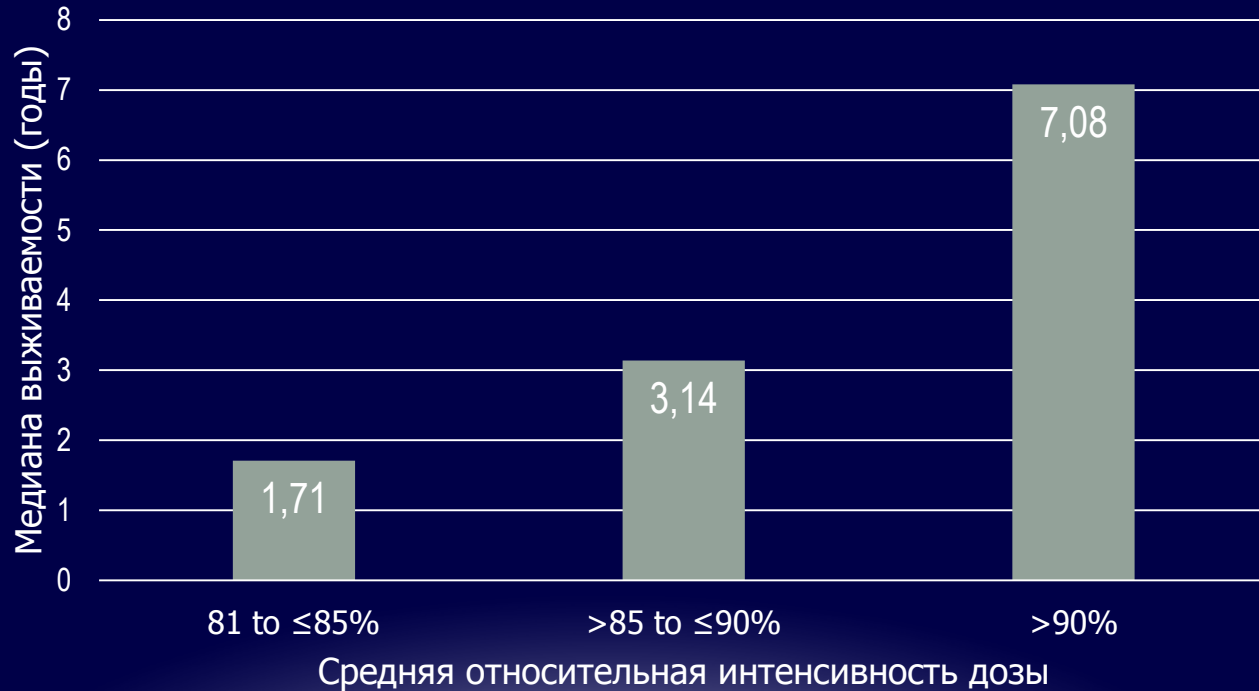
- Снижение частоты, глубины и длительности нейтропении
- Снижение частоты и тяжести инфекционных осложнений
- **Возможность увеличения дозоинтенсивности терапии и/или сокращения межкурсовых периодов**

1. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. J of Cl Onc. 2015 Jul 13.

2. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

ФН, дозоинтенсивность ХТ и исходы терапии

НХЛ, терапия R-CHOP: снижение интенсивности на 5% фактически в два раза сокращает общую выживаемость пациентов



ФН, риск-адаптированные показания к Г-КСФ

Algorithm to decide primary prophylactic granulocyte colony-stimulating factor usage, adapted from European Organisation for Research and Treatment of Cancer guidelines*.



*авторский слайд, без изменений:
 J. Klastersky et al. Ann Oncol 2016;27:v111-v118
<http://www.esmo.org/Guidelines/Supportive-Care/Management-of-Febrile-Neutropenia>

ФН, вторичная профилактика Г-КСФ (2-й цикл ХТ и далее)

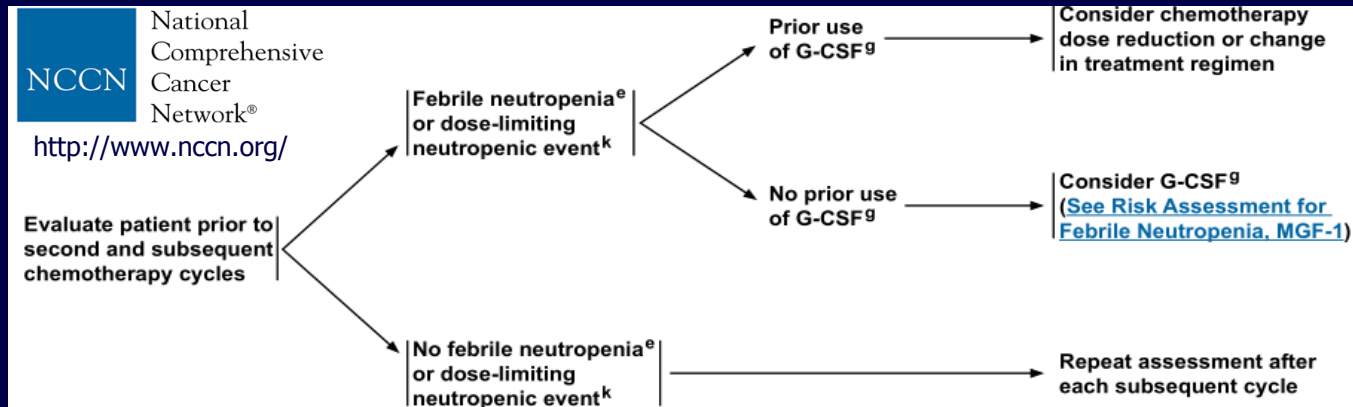
Принятие тактического решения после оценки каждого цикла ХТ:

- исходный риск ФН
- факт применения Г-КСФ

Возможные выводы:

- снизить токсичность терапии
- назначить Г-КСФ
- продолжить в прежнем режиме

Перед каждым следующим циклом или сменой терапии – новая оценка



1. Была ФН или дозолимитирующие НЯ:

Г-КСФ ранее использовались:

*редукция доз
изменение режима введения ХТ*

Г-КСФ ранее не использовались:

назначить Г-КСФ

2. Не было ФН или дозолимитирующих НЯ

Продолжить в прежнем режиме

ФН, риск-адаптированные показания к Г-КСФ ^{1,2,3,4}



<http://www.eortc.org/>



<https://www.asco.org/>



<http://www.nccn.org/>

National
Comprehensive
Cancer
Network®



RosOncoWeb

ИНТЕРНЕТ-ПОРТАЛ РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА КЛИНИЧЕСКОЙ ОНКОЛОГИИ
20 ЛЕТ (1997-2017) ТОЛЬКО ПОСЛЕДНИЕ НОВОСТИ В ОНКОЛОГИИ

<https://www.rosoncoweb.ru/>



European Journal of Cancer

Volume 47, Issue 1, January 2011, Pages 8–32



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Myeloid Growth Factors

Version 1.2018 — March 2, 2018

NCCN.org

Continue

Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update

Thomas J. Smith, Johns Hopkins Sidney
Kimmel Comprehensive Cancer Center,
Baltimore, MD; Kari Bohlik, American Society
of Clinical Oncology, Alexandria, Scott

Thomas J. Smith, Kari Bohlik, Gary H. Lyman, Kenneth R. Carson, Jeffrey Crawford, Scott J. Cross,
John M. Goldberg, James L. Khatcheressian, Natasha B. Leighl, Cheryl L. Perkins, George Somlo,
James L. Wade, Antoinette J. Wozniak, and James O. Armitage

486

Практические рекомендации. Версия 2017



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

Коллектив авторов: Сакаева Д.Д., Орлова Р.В., Рыков И.В., Шабазова М.М.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3s2-486-495

Ключевые слова: поддерживающая терапия, нейтропения, фебрильная нейтропения, колониестимулирующие факторы, инфекционные осложнения, антибиотикотерапия.

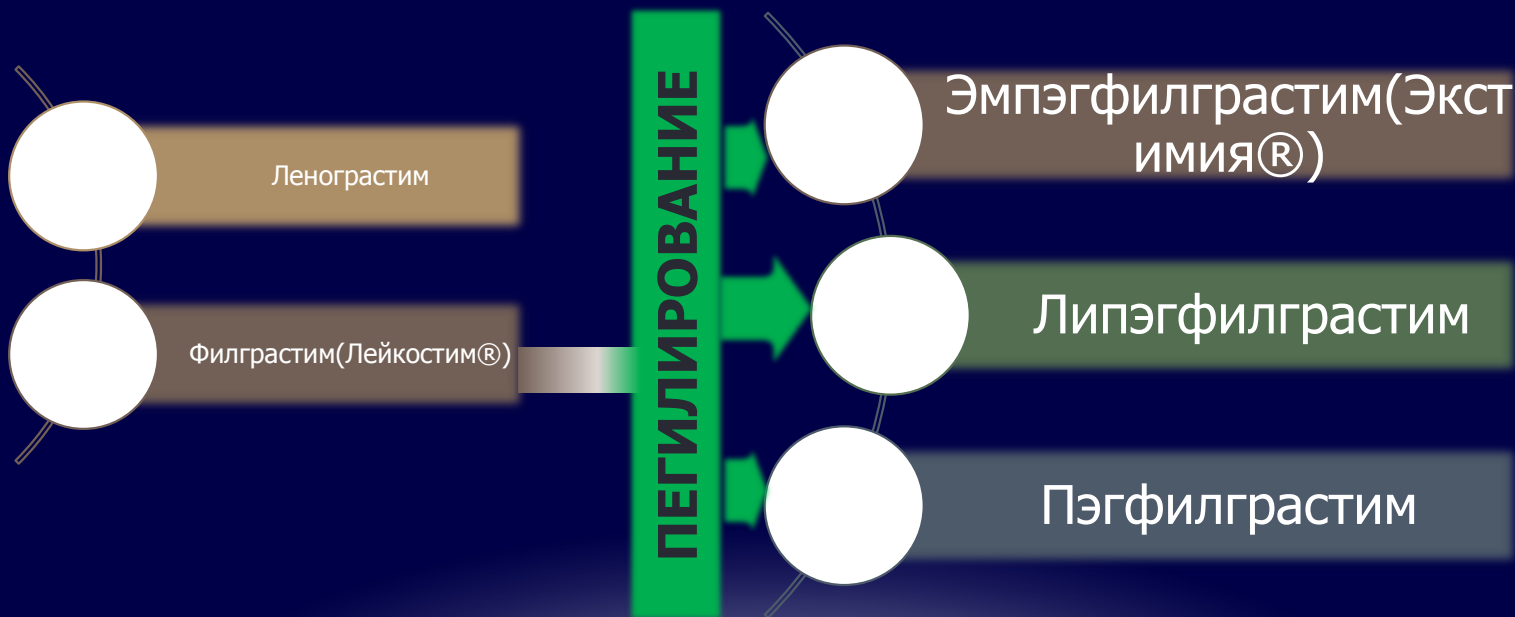
1. Apro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines for the use of G-CSF... *Eur J Cancer* 2011; 47: 8–32.
2. Recommendations for the Use of WBC Growth Factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J of Cl Onc.* 2015 Jul 13.
3. RUSSCO: Практические рекомендации по назначению КСФ с целью профилактики фебрильной нейтропении у онкологических больных. - <http://www.rosoncoweb.ru>
4. Myeloid Growth Factors. NCCN Guidelines Version 2.2020 /<http://www.nccn.org>

ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

Разрешенные к применению в РФ (для профилактики ФН) Г-КСФ:

FIRST IN CLASS

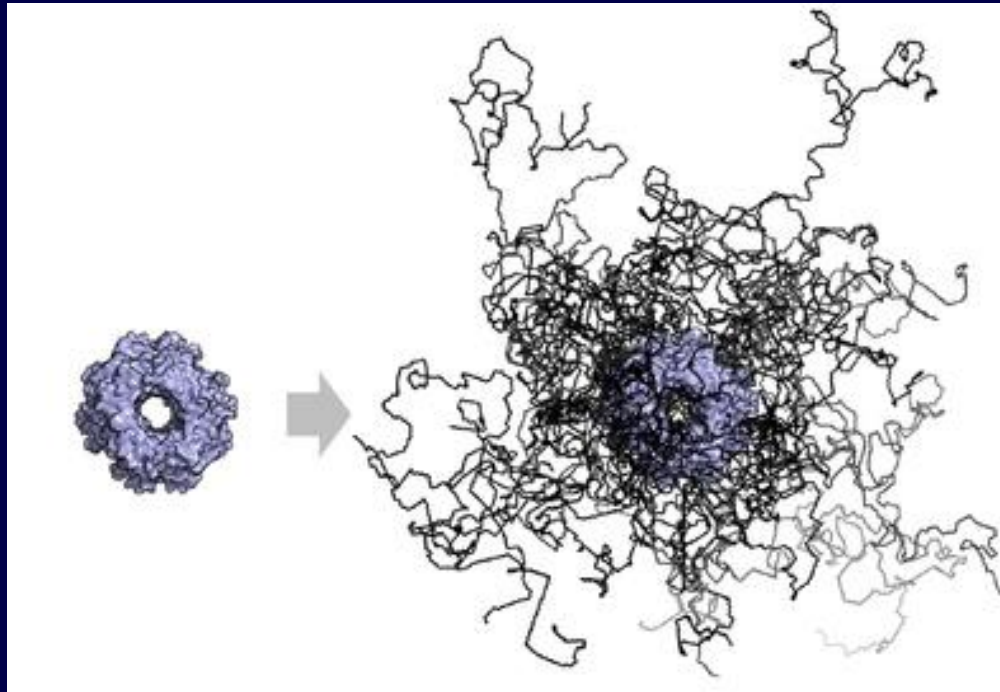
BIOBETTER



1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org
2. Демченкова М.В., Шевчук А.В., и др. Применение липэгфилграстима...при ЛПЗ. Эффективная фармакотерапия, 2016, 8:8-12.
3. Инструкции по применению grls.rosminzdrav.ru на 20.02.2016
4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines. *Eur J Cancer*2011; 47: 8–32.

ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

Пегилирование: процесс и цели:



- Улучшение переносимости
- Снижение иммуногенности
- Увеличение периода полувыведения
- Повышение растворимости
- Повышение биодоступности
- Защита от АТ, системы комплемента

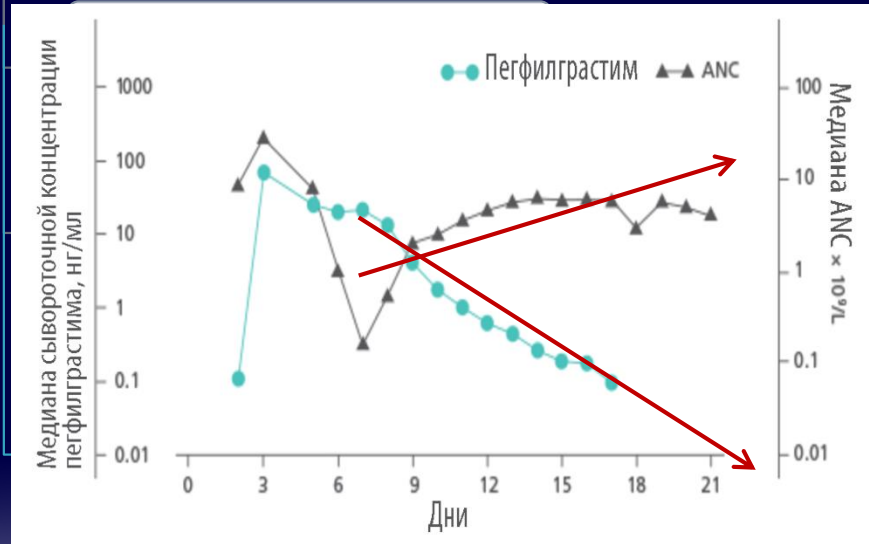
ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

Непегилированная форма
(рчГ-КСФ)
Лейкостим®

Пегилированная форма
(рчГ-КСФ + ПЭГ)
Экстимия®

Почечный
клиренс

VS



ФН, фармакотерапевтические возможности (Г-КСФ)

Разрешенные к применению в РФ (для профилактики ФН) Г-КСФ:

Наименование	Дозировка	Цели терапии	Сила/Кач. доказат.
Филграстим	5 мкг/кг*сут ^{1,3}	АНЦ > 10x10⁹/л ¹	AI
Пэгфилграстим	6 мг ^{1,3} или 100 мкг/кг ¹	-	AI
Липэгфилграстим	6 мг ^{2,3}	-	
Эмпэгфилграстим	7,5 мг ³	-	

- ПЭГ 100 мкг/кг однократно - эквивалентно Филграстим 5 мкг/кг*сут ~10 дней ¹

- 24-72 часа после ХТ: нет достоверных сведений о преимуществах введения в 1-й или 2-й день терапии ¹

- применение ПЭГ-форм – решение проблемы получения субоптимальных доз филграстима ⁴

1. Management of Febrile Neutropenia: ESMO Clinical Practice Guidelines. 23 Sep 2016 / www.esmo.org

2. Демченкова М.В., Шевчук А.В., Пономаренко Д.М. и др. Применение липэгфилграстима...при ЛПЗ. Эффективная фармакотерапия, 2016, 8:8-12.

3. Инструкции по применению grls.rosminzdrav.ru на 08.04.2018

4. Aapro MS, Bohlius J, Cameron DA et al. 2010 Update of EORTC guidelines. *Eur J Cancer*2011; 47: 8–32.

Г-КСФ: эмпэгфилграстим (Экстимия®), доклинические исследования *in vitro* ¹



**ЭМПЭГФИЛГРАСТИМ -
ПЕРВЫЙ ОРИГИНАЛЬНЫЙ
РОССИЙСКИЙ ПРЕПАРАТ
ДЛЯ ОНКОЛОГИИ**



Фото: Екатерина Кузьмина/РБК
<http://www.rbc.ru>

ПЭГ/Г-КСФ: сравнение эффективности

Показатель	Пэгфилграстим 6 мг	Липэгфилграстим 6 мг	Эмпэгфилграстим 7,5 мг
Молекулярная масса ПЭГ	20 кДа	20 кДа	30 кДа
Молек. масса ПЭГ-Г-КСФ	~ 39 кДа	~ 39 кДа	~ 49 кДа
Специф.активность	68%	N/A	84-94%
C _{max} (нг/мл)	78,3-175,00	156,75	156,86
T _{max} (час)	28,7	24-48	57,43
AUC (нг/мл)час	5,640-15,000	13,33	20,34
T _{1/2} (час)	25-49 ч ²	28-30 ч ²	80 (61-94) ч ³

1. Результаты собственных клинических исследований BIOCAD (2-3 фаза) у пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию

2. Неуластим®, Лонквекс®, - Prescribing Information. Экстимия®, инструкция по медицинскому применению.

Примечание: не прямое сравнение, все КИ – пациентки с раком молочной железы, схожая популяция, терапия

ПЭГ/Г-КСФ: сравнение эффективности

Показатель	Пэгфилграстим 6 мг	Липэгфилграстим 6 мг	Эмпэгфилграстим 7,5 мг
Частота нейтропении 3-4 степени после 1 цикла ХТ, %	51,1	43,6	67,4
Длительность нейтропении 3-4 степени после 1 цикла ХТ, дни	0,87±0,99	0,76±1,10	0,79±1,01
Частота развития ФН после 1 цикла ХТ, %	3,2	н/д	2,3
Наименьшее АЧН (надир) после 1 цикла ХТ, $\times 10^9/\text{л}$	1,0±1,3	1,2±1,3	0,91

1. Результаты собственных клинических исследований BIOCAD (2-3 фаза) у пациентов, получающих миелосупрессивную химиотерапию
2. Неуластим®, Лонквекс®, - Prescribing Information. Экстимия®, инструкция по медицинскому применению.

Примечание: не прямое сравнение, все КИ – пациентки с раком молочной железы, схожая популяция, терапия

7

ИЗУЧЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ЭМПЭГФИЛГРАСТИМА В
ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Исследование применения эмпэгфилграстима в онкогематологии

ЦЕНТР 1. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) – к.м.н Елыкомов И.В.

ЦЕНТР 2. Кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина – к.м.н. Поляков А.С., студент 6 курса Жоголев Д.К.

Цели исследования: Изучить возможности применения эмпэгфилграстима в онкогематологии. Сравнить эффективность эмпэгфилграстима и филграстима в снижении гематологической токсичности химиопрепаратов в условиях онкогематологического стационара. Изучить и систематизировать следующие параметры: продолжительность и частота ФН, частота развития тяжёлых инфекций, время от наименьшего АЧН до АЧН $\geq 2,0 \times 10^9$ /л на протяжении цикла ХТ, частота назначения антибиотиков, процент циклов ХТ, отложенных вследствие нейтропении.

Центр 1. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) – к.м.н Елыкомов И.В.

Центр 2. Кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина – к.м.н. Поляков А.С., студент 6 курса Жоголев Д.К.

Примечание: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2-ЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (НЕОПУБЛИКОВАННЫЕ ДАННЫЕ)

Исследование применения эмпэгфилграстима в онкогематологии

Группа	Исследуемая	Контрольная
Препарат	<u>Эмпэгфилграстим</u>	<u>Филграстим</u>
Количество пациентов	19	20
Пол	Мужской – 9 (47,4%), женский – 10 (52,6%)	Мужской – 10 (50%), женский – 10 (50%)
Средний возраст	59 лет (33-70 лет)	58 лет (38-72 лет)
Средняя длительность госпитализации	25 дней (8-65 дней)	26 дней (7-70)
Первичных пациентов	5	5
Рефрактерных/рецидивных	14	15
Эпизодов ФН в анамнезе в среднем	2 (0-13)	2 (0-15)
Линий химиотерапевтического лечения	1-6	1-5
Курсов ПХТ в среднем	12 (1-44)	1-40
Текущие курсы высокодозной/ <u>эскалированной</u> ПХТ	6 пациентов	6 пациентов
Получали схему ХТ с крайне высоким риском ФН	6 (32%)	6 (30%)
Получали схему ХТ с высоким риском ФН	13 (68%)	14 (70%)
Имели факторы риска ФН	18 (95%)	17 (90%)
Имели ФН в анамнезе	15 (79%)	16 (80%)
Возраст ≥ 65 лет	3 (16%)	2 (10%)

Центр 1. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) – к.м.н Елыкомов И.В.

Центр 2. Кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина – к.м.н. Поляков А.С., студент 6 курса Жоголев Д.К.

Примечание: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2-ЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (НЕОПУБЛИКОВАННЫЕ ДАННЫЕ)

Исследование применения эмпагфилграстима в онкогематологии

Таблица 2. Гематологический профиль исследуемой и контрольной групп пациентов.

Группа	Исследуемая	Контрольная
Характеристика	Количество и доля пациентов	
<u>Лимфома Ходжкина</u>	1 (5%)	1 (5%)
<u>Лимфома</u> маргинальной зоны узла	0 (0%)	2 (10%)
<u>Лимфома</u> клеток зоны мантии	3 (16%)	3 (15%)
<u>Диффузная В-крупноклеточная лимфома</u>	3 (16%)	2 (10%)
<u>Макроглобулинемия Вальденстрема</u>	1 (5%)	0 (0%)
Множественная миелома	5 (26%)	6 (30%)
<u>Хронический лимфолейкоз</u>	5 (26%)	6 (30%)
<u>Вторичный миелофиброз</u>	1 (5%)	0 (0%)

Центр 1. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) – к.м.н Елыкомов И.В.

Центр 2. Кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина – к.м.н. Поляков А.С., студент 6 курса Жоголев Д.К.

Примечание: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2-ЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (НЕОПУБЛИКОВАННЫЕ ДАННЫЕ)

Исследование применения эмпэгфилграстима в онкогематологии

Таблица 3. Сопоставление данных исследуемой и контрольной групп.		
Показатели гематологической токсичности	<u>Эмпэгфилграстим</u>	<u>Филграстим</u>
Продолжительность нейтропении 4 ст. после 1-го цикла ХТ	Не наблюдалось	Не наблюдалось
Продолжительность нейтропении 4 ст. со 2-го и последующих циклов ХТ	От 2 до 14 суток (5 суток)	От 4 до 23 суток (9 суток)
Частота тяжёлой нейтропении (3-4 ст.)	14 человек (74%)	16 человек (80%)
Частота фебрильной нейтропении (ФН)	13 человек (68%)	15 человек (75%)
Частота развития тяжёлых инфекций	6 человек (31%)	6 человек (30%)
Время от наименьшего АЧН до АЧН $\geq 2,0 \times 10^9/\text{л}$ на протяжении цикла ХТ	До 7 суток	До 10 суток
Частота назначения антибиотиков	14 человек (74%)	16 человек (80%)
Процент циклов ХТ, отложенных вследствие нейтропении	2 человека (11%)	4 человека (20%)

Центр 1. Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) – к.м.н Елыкомов И.В.

Центр 2. Кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина – к.м.н. Поляков А.С., студент 6 курса Жоголев Д.К.

Примечание: ПРОМЕЖУТОЧНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2-ЦЕНТРОВОГО РЕТРОСПЕКТИВНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ (НЕОПУБЛИКОВАННЫЕ ДАННЫЕ)

Профилактика ФН. Заключение:

- **Нейтропения и ассоциированные с ней инфекционные осложнения – основной дозолимитирующий фактор, ограничивающий возможности и эффективность противоопухолевой терапии**
- помимо **агрессивности проводимой ХТ, риск инфекций** зависит от множества факторов, ключевыми из которых являются: **контроль над ЗНО, общесоматический статус, возраст, коморбидность, нуждаемость в госпитализации и условия размещения в стационаре**
- **первичная и вторичная антимикробная (антибактериальная, антимикотическая, противовирусная) профилактика**, будучи эффективным методом снижения риска и тяжести инфекционных осложнений, является причиной как **усложнения эпидемиологической ситуации** в клинических отделениях, так и дополнительной **лекарственной токсичности**
- **первичная, вторичная профилактика и патогенетическая терапия с применением препаратов Г-КСФ** на современном этапе является наиболее эффективным и безопасным методом **предупреждения и улучшения исходов нейтропении и инфекционных осложнений**, а разработка, совершенствование и повышение доступности новых форм препаратов Г-КСФ открывает **новые возможности в улучшении исходов противоопухолевой терапии**

СПАСИБО ЗА ВНИМАНИЕ!

Благодарности:

- Кафедра и клиника факультетской терапии имени С.П. Боткина – д.м.н. проф. Тыренко В.В., к.м.н. Носков Я.А., Петрова О.Р., Горностаев Д.А., Тараканова Л.А., Яковлева Л.А., Малахова С.Н. и коллектив клинической лаборатории
- Краевое государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Краевая клиническая больница», гематологическое отделение (Барнаул) – к.м.н Елыкомов И.В.



Здание Михайловской клинической больницы баронета Виллие (1865-1873) - Кафедра факультетской терапии Военно-медицинской академии