

І.М. Скрипник
Є.Д. Кудрявцев
І.А. Філоненко

Українська медична
стоматологічна академія

Полтавська обласна клінічна
лікарня, Полтава, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ НЕУЛАСТИМУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕННЯХ ПОЛІХІМІОТЕРАПІЇ З ПРИВОДУ ГОСТРОГО МІЄЛОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗУ

Ключові слова: гострий мієлобластний лейкоз, поліхіміотерапія, фебрильна нейтропенія, інфекційні ускладнення, Неуластим

Резюме. Описано позитивний досвід застосування Неуластиму з метою швидкого підвищення рівня нейтрофілів у пацієнта з гострим мієлобластним лейкозом, у якого в процесі проведення курсу поліхіміотерапії за схемою «7+3» розвинулася нейтропенія і бактеріально-грибкова двостороння пневмонія.

Гострий мієлобластний лейкоз (ГМЛ) — злоякісне захворювання системи гемопоезу, яке є найбільш частою формою гострого лейкозу у дорослих. Пацієнти з ГМЛ становлять групу високого ризику розвитку інфекційних ускладнень. Проведення інтенсивних курсів поліхіміотерапії (ПХТ) призводить до тривалої та тяжкої нейтропенії. Фебрильна нейтропенія є фактором ризику бактеріальних, грибкових та вірусних інфекцій, що в свою чергу значно погіршує прогноз на виживаність та одужання [3]. Відновлення кількості нейтрофілів у крові пацієнтів із нейтропенією є однією з головних задач для покращання результатів лікування при ГМЛ [1].

Клінічний випадок. У 30-річного чоловіка було діагностовано ГМЛ на підставі наявності бластних клітин у мієлограмі (76%) та цитохімічних реакцій в бластних клітинах кісткового мозку (мієлопероксидаза позитивна в 50% бластних клітин). В гемограмі виявлено анемію (Hb — 92 г/л), тромбоцитопенію ($70,0 \times 10^9$ /л), лейкоцитоз ($38,8 \times 10^9$ /л), влейкоцитарній формулі — 49% бластних клітин. Проведено рентгенологічне дослідження легень — патології не виявлено. Пацієнт висловлював скарги на болі в горлі, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, загальну слабкість. При об'єктивному огляді — загальний стан тяжкий, на шкірі обличчя петехіальна геморагічна висипка, крововиливи в склери, явища некротичної ангіни. Пальпуються підщелепні периферичні лімфовузли 1,5 x 2,5 см, м'якоеластичні. Печінка та селезінка не пальпуються. Пацієнту розпочато курс ПХТ за схемою «7+3»: цитозар 100 мг/м² внутрішньовенно 1–7-й день, мітоксантрон 10 мг/м² внутрішньовенно 1–3-й день. Профілактично пацієнт отримував антибактеріальну (ципрофлоксацин 0,75 мг *per os* через 12 год, цефтріаксон 2 г внутрішньовенно) та протигрибкову (флуконазол 100 мг *per os*) терапію. На фоні терапії відмічалось покращання загального стану, нормалізація температури тіла. Враховуючи наростання явищ нейтропенії, змінили антибактеріальну терапію (аміноглікозиди (амік)) по 500 мг внутрішньовенно через 12 год, цефалоспорини IV покоління (максинорт) по 1000 мг

внутрішньовенно через 8 год, в подальшому карбапенемі (ронем) по 1000 мг внутрішньовенно через 8 год та призначили внутрішньовенне введення флуконазолу 200 мг/добу. На 10-й день після закінчення ПХТ у пацієнта відмічено підвищення температури тіла до субфебрильних цифр та наростання явищ нейтропенії ($0,01 \times 10^9$ /л).

На 13-ту добу після закінчення ПХТ у пацієнта з'явився сухий кашель, при рентгенологічному дослідженні легень виявлена їх осередкова інфільтрація. Стан пацієнта погіршувався, з'явилася задишка, болі в грудній клітці, виділення серозно-гнійного мокротиння з прожилками крові. Проведено комп'ютерну томографію органів грудної клітки (КТ ОГК), виявлено КТ-ознаки специфічної (вірогідно грибкової) двосторонньої пневмонії. Проведено загальний аналіз мокротиння, мікробіологічне дослідження мокротиння та визначення чутливості до антибіотиків та протигрибкових препаратів, полімеразну ланцюгову реакцію на мікобактерії туберкульозу та *Aspergillus fumigatus*. Згідно з результатами дослідження мокротиння виявлено гемолітичні неферментуючі грамнегативні бактерії, *Streptococcus pyogenes*, *Candida bruneii*. Враховуючи результати визначення чутливості виділених культур, дані КТ ОГК та клінічні дані, пацієнту було змінено антибактеріальну терапію (на сульперазон по 4 г внутрішньовенно через 12 год та бісептол по 960 мг *per os* через 12 год) та протигрибкову терапію (віфенд 400 мг *per os* через 12 год — 1-й день, потім по 200 мг *per os* через 12 год) [4]. Через 7 днів від початку лікування при контрольній КТ ОГК зберігалися ознаки двосторонньої пневмонії з правостороннім абсцедуванням в S3. Пацієнт отримував масивну антибактеріальну та протигрибкову терапію ще протягом 22 днів у стаціонарі. Загалом перший курс лікування становив 49 днів перебування в стаціонарі. На момент виписки з відділення відмічали стабілізацію загального стану, нормалізацію показників гемограми та мієлограми (4% бластних клітин). Контроль КТ ОГК — ознаки двосторонньої пневмонії, ускладненої лівостороннім

малим випітним плевритом. У порівнянні з попередніми результатами КТ ОГК відмічалось зменшення розмірів легеневи осередків. Пацієнт виписаний із відділення з рекомендаціями продовжувати прийом віфенду по 200 мг через 12 год та ітраконазолу 100 мг на добу тривало, бісептолу 480 мг через 12 год 3 рази на тиждень (профілактика пневмоцистної пневмонії) тривало, авелоксу 400 мг 1 раз на добу 14 днів.

Через 4 тиж проведено контроль мієлограми, виявлено 8% бластних клітин. Контроль КТ ОГК — багатоголишеве білатеральне ураження легень. Порівняно з останнім дослідженням — практично без динаміки. Враховуючи погіршення показників мієлограми, незважаючи на наявність змін у легенях, комісійно вирішено провести 2-й курс індукції ремісії згідно з режимом «7+3», продовжуючи прийом віфенду, ітраконазолу, флуконазолу та бісептолу. Враховуючи високий ризик розвитку фебрильної нейтропенії та високий ризик прогресування бактеріально-грибкових ускладнень, було вирішено призначити гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (Г-КСФ) після закінчення курсу ПХТ. Зваживши всі особливості клінічного перебігу захворювання у даного пацієнта, покази до застосування Г-КСФ, було зроблено вибір на користь пегільованого Г-КСФ. Неуластим (пегфілграстім) має пролонговану дію внаслідок зниження ниркового кліренсу, його концентрація у сироватці крові підтримується протягом всього періоду нейтропенії. Неуластим здатний до саморегуляції свого рівня у сироватці крові, його концентрація регулюється нейтрофілами, та швидко знижується з початком відновлення рівня нейтрофілів. Все це дозволяє застосовувати лише одну дозу препарату на кожен цикл ПХТ. Неуластим (пегфілграстім) у дозі 6 мг підшкірно (один шприц-тюбик) було призначено через 24 год після закінчення курсу ПХТ. У пацієнта не відмічали побічних ефектів після введення препарату. Максимальне зниження рівня нейтрофілів до $600 \times 10^9/\text{л}$ відмічали на 3-й день після закінчення ПХТ, після чого відбулося підвищення рівня нейтрофілів $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ через 7 днів після закінчення ПХТ. Температура тіла протягом усього періоду нейтропенії трималася в межах норми. Пацієнт провів у стаціонарі 10 днів, амбулаторно продовжував приймати віфенд 200 мг через 12 год до 12 тиж, ітраконазол 100 мг на добу тривало, профілактичні дози бісептолу та авелоксу 400 мг протягом 10 днів.

Через 4 тиж проведено контроль мієлограми (0% бластних клітин). Контроль КТ ОГК — ознаки багатоосередкового процесу в легенях, вірогідніше залишкові явища кандидозної полісегментарної пневмонії. Відмічено позитивну динаміку у вигляді зменшення кількості легеневи осередків. У пацієнта зафіксовано клініко-гематологічну ремісію. Комісійно вирішено провести курс консолідації ремісії згідно з режимом «7+3» з додаванням етопозиду. Враховуючи позитивний досвід застосування Неуластиму (пегфілграстім) з метою попередження розвит-

ку фебрильної нейтропенії та бактеріально-грибкових ускладнень, через 24 год після закінчення курсу ПХТ було введено Неуластим у дозі 6 мг підшкірно. Максимальне зниження рівня нейтрофілів до $240 \times 10^9/\text{л}$ виявили на 8-й день після закінчення ПХТ, після чого відмічено підйом рівня нейтрофілів $> 1000 \times 10^9/\text{л}$ на 12-й день після закінчення ПХТ. Температура тіла протягом всього періоду нейтропенії трималася в межах норми. Пацієнт провів у стаціонарі 21 день, отримував антибактеріальну терапію у профілактичних дозах бісептолом постійно, ципрофлоксацин 0,5 мг через 12 год протягом 15 днів та протигрибкову терапію ітраконазолом 100 мг на добу тривало та флуконазолом 400 мг внутрішньовенно 15 днів. Амбулаторно приймав бісептол та ітраконазол у визначених попередньо дозах.

Другий курс консолідації ремісії згідно з режимом «7+3» проведено через 7 тиж. Профілактично пацієнт отримував бісептол у профілактичних дозах, флуконазол 200 мг внутрішньовенно 8 днів, ітраконазол 100 мг на добу *per os* протягом всього періоду лікування. З метою попередження розвитку фебрильної нейтропенії та бактеріально-грибкових ускладнень через 24 год після закінчення курсу ПХТ було введено Неуластим у дозі 6 мг підшкірно. Максимальне зниження рівня нейтрофілів до $0,01 \times 10^9/\text{л}$ відмічали на 7-й день після закінчення ПХТ, але вже на 9-й день рівень нейтрофілів досяг $430 \times 10^9/\text{л}$, а на 11-й — становив $1848 \times 10^9/\text{л}$. У період максимальної нейтропенії відмічено підвищення температури тіла до субфебрильних цифр протягом 3 днів, до терапії додали віфенд по 200 мг внутрішньовенно через 12 год протягом 3 днів, цефтріаксон по 2 г внутрішньовенно протягом 7 днів та ципрофлоксацин 0,75 мг через 12 год *per os* протягом 7 днів. Пацієнт провів у стаціонарі 18 днів. На контрольній КТ ОГК виявлено позитивну динаміку: КТ-ознаки стану після перенесеної двосторонньої полісегментарної пневмонії.

Протягом всіх 4 курсів лікування у пацієнта відмічено підвищення активності ферментів, які характеризують цитолітичний синдром (вірусні гепатити В і С виключено: HbsAg, анти HCV, Ig G негативні). Тому пацієнт отримував дезінтоксикаційну терапію та гепатопротектори — гептрал та ессенціале тривалий час.

Економічні затрати у даного пацієнта у зв'язку з розвитком ускладнень після проведення лише 1 курсу ПХТ із застосуванням антибактеріальної, протигрибкової, дезінтоксикаційної терапії та гепатопротекторів у 8 разів перевищили вартість одного введення Неуластиму.

На нинішній день пацієнт отримав 3-й курс консолідації ремісії згідно з режимом «7+3» з додаванням етопозиду. З метою попередження розвитку фебрильної нейтропенії та інфекційних ускладнень пацієнту введено Неуластим у дозі 6 мг підшкірно через 24 год після закінчення курсу ПХТ.

Таким чином, після проведеного курсу ПХТ з приводу ГМЛ у пацієнта розвинулася нейтропенія 4-го ст., на фоні якої виникло дисеміноване бактеріально-грибкове ураження легень. Ця патоло-

гія спричинила загрозливий стан для життя пацієнта та неможливість вчасного проведення адекватних курсів ПХТ. Проводили масивну та довготривалу антибактеріальну та протигрибкову терапію, які у свою чергу викликали токсичне ураження печінки, що також потребувало корекції.

Проведення наступних курсів ПХТ було необхідним і стало можливим та безпечним лише завдяки супровідній терапії, яка була сфокусована на попередження усіх можливих ускладнень після курсу ПХТ. Введення Неуластиму сприяло корекції нейтропенії, зменшенню інтенсивності антибактеріальної терапії та покращанню результатів протигрибкової терапії. Час перебування пацієнта в стаціонарі з приводу наступних курсів ПХТ значно скоротився [2].

Слід взяти до уваги загрозливий стан для життя пацієнта, пов'язане із самопочуттям та необхідністю довготривалого перебування у стаціонарі, психоемоційне напруження, наявність токсичних ефектів на фоні масивної антибактеріальної та протигрибкової терапії та високу сумарну вартість лікування; усі ці обставини підтверджують доцільність призначення Неуластиму у цього пацієнта. Завдяки призначенню Неуластиму стало можливим проведення курсів ПХТ на фоні прийому антибактеріальних та протигрибкових препаратів, що у свою чергу призвело до досягнення клініко-гематологічної ремісії та зникнення проявів бактеріально-грибкового ураження легень.

ВИСНОВКИ

1. Завдяки унікальному механізму дії достатньо однієї ін'єкції Неуластиму з метою найбільш швидкого підвищення рівня нейтрофілів.
2. Введення Неуластиму дає змогу провести повноцінний курс хімотерапевтичного лікування.
3. Неуластим має добру переносимість та зручне застосування.
4. Зменшення ступеня тяжкості та тривалості нейтропенії значно знижує ризик розвитку бактеріальних, грибкових та вірусних інфекцій.
5. Доведена фармакоекономічна перевага застосування Неуластиму після курсів ПХТ у пацієнтів гру-

пи високого ризику розвитку інфекційних ускладнень (порівняно з витратами на лікування бактеріальних і грибкових інфекцій, дезінтоксикаційну терапію, нормалізацію функції печінки).

ЛІТЕРАТУРА

1. Johnston E, Crawford J, Blackwell S, et al. Randomized, dose-escalation study of SD/01 compared with daily filgrastim in patients receiving chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; **18** (13): 2522–8.
2. Holmes FA, O'Shaughnessy JA, Vukelja S, et al. Blinded, randomized, multicenter study to evaluate single administration pegfilgrastim once per cycle versus daily filgrastim as an adjunct to chemotherapy in patients with high-risk stage II or stage III/IV breast cancer. *J Clin Oncol* 2002; **20** (3): 727–31.
3. Cordonnier C, Calandra T. The first European conference on infections in leukaemia: why and how? *Eur J Cancer* 2007; **5** (Suppl): 2–4.
4. Thomas J, Walsh, Elias J, Anaissie, David W, Denning, et al. Treatment of Aspergillosis: Clinical Practice Guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2008; **46**:000–000.

NEULASTIM EFFICACY IN POLYCHEMOTHERAPY INFECTION COMPLICATIONS IN ACUTE MYELOBLASTIC LEUKOSIS

I.M. Skrypnyk, E.D. Kudryavtsev, I.A. Filonenko

Summary. *The positive experience of neulastim administration aiming to quick rate elevation of neutrophils in patient with acute myeloblastic leukaemia, and during the polychemotherapy according to scheme «7+3» the neutropenia, and bilateral bacterial-fungus pneumonia was developed.*

Key Words: acute myeloblastic leukaemia, polychemotherapy, febrile neutropenia, infection complications, Neulastim.

Адреса для листування:

Філоненко Ірина Анатоліївна
36011, Полтава, вул. Шевченка, 23
Полтавська обласна клінічна лікарня,
відділення гематології