

УДК [616-006-06:616.155.394.5]-06+616.9-085.33:577.182.24

## Эффективность цефепима и комбинации цефтазидима с аминогликозидами при лечении инфекции у онкологических пациентов с глубокой нейтропенией

В.В. Птушкин, С.В. Миненко, В.Б. Ларионова, Н.В. Жуков, Е.Н. Соколова, Н.В. Дмитриева

Онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва, Россия

Комбинация цефтазидима с аминогликозидами является принятым во всем мире стандартом эмпирической терапии фебрильной нейтропении. В последние годы большое внимание уделяется разработке эффективных схем монотерапии этого состояния. Один из перспективных «кандидатов» на эту роль – цефалоспорин IV поколения – цефепим. Представлены результаты применения цефепима в дозе 2 г 3 раза в день (19 случаев нейтропенической инфекции у 15 пациентов) в сравнении с комбинацией цефтазидима в дозе 2 г 3 раза в сутки с аминогликозидом (22 фебрильных эпизода у 20 пациентов). У всех включенных в исследование пациентов имела место длительная нейтропения IV степени, развившаяся после цитостатической химиотерапии по поводу различных солидных и гематологических новообразований. Общая эффективность антибактериальной терапии составила: в группе цефепима – 68,5%, в контрольной

группе – 40,9% ( $p=0,07$ ). Необходимость модификации терапии имела в 42% случаев в группе цефепима и 72,7% – в группе комбинации цефтазидима с аминогликозидом ( $p=0,04$ ). Средняя общая стоимость противомикробных препаратов в группе цефепима составила 518 (429–606) долларов США, в группе комбинации антибиотиков – 482 (368–596). У 9% пациентов, получавших цефтазидим с аминогликозидом, отмечена нефротоксичность. При назначении цефепима поражения почек не отмечено. Результаты исследования показывают возможность использования монотерапии цефалоспорином IV поколения – цефепимом – в качестве альтернативы стандартной комбинированной терапии при лечении фебрильной нейтропении.

**Ключевые слова:** нейтропения, инфекция, фебрильная нейтропения, нейтропеническая лихорадка, антибиотикотерапия, цефепим, цефтазидим, аминогликозиды.

## Efficacy of Cefepime Monotherapy and The Combination of Ceftazidime with an Aminoglycoside in The Treatment of Infections in Oncology Patients with Severe Neutropenia

V.V. Ptushkin, S.V. Minenko, V.B. Larionova, N.V. Zjukov, E.N. Sokolova, N.V. Dmitrieva

Oncology Research Centre Named Under N.N. Blohin, Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

The combination of ceftazidime with an aminoglycoside is a commonly used standard for empiric

therapy of febrile neutropenia. A lot of attention is paid to the development of effective monotherapy for the treatment of this condition. One of the most perspective «candidate» for monotherapy is cefepime. We performed a retrospective study of iv cefepime (2 g 3 times per day) monotherapy (19 cases of infection in 15 patients) compare to combination of iv ceftazidime (2 g 3 times per day)

Вадим Вадимович Птушкин  
115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24  
ОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН,  
отделение трансплантации костного мозга  
Тел. (095) 324-4387  
Эл. почта: vadimptushkin@dialup.mtu-net.ru

with an iv aminoglycoside (22 cases of infection in 20 patients). All patients had prolonged IV grade neutropenia as a result of cytostatic chemotherapy regarding different types of solid and haematologic neoplasm. Overall efficacy was: in cefepime group – 68,5%, in ceftazidime-aminoglycoside group – 40,9% ( $p=0,07$ ). The modification of antimicrobial therapy was necessary in 42% of cases in cefepime group and 72,7% – in ceftazidime-aminoglycoside group ( $p=0,04$ ). The mean cost of antimicrobials in cefepime group was 518 (429–606) USD, in cef-

tazidime-aminoglycoside group – 482 (368–596) USD. In 9% of patients in ceftazidime-aminoglycoside group nephrotoxicity was documented. No toxicity was detected in cefepime group. Results of present study suggest that cefepime monotherapy can be used as an alternative to the standard combination therapy for treatment of the febrile neutropenia.

**Key words:** neutropenia, infection, febrile neutropenia, neutropenic fever, antimicrobial therapy, cefepime, ceftazidime, aminoglycosides.

## Введение

Подход к лечению инфекции у больных с глубокой нейтропенией отличается от обычных рекомендаций у пациентов с нормальным количеством нейтрофилов [1].

Основной принцип их лечения – немедленное эмпирическое назначение системной антибиотикотерапии при возникновении лихорадки даже без документального подтверждения инфекции [2]. Такой подход обусловлен тем, что инфекции, возникающие в условиях недостатка полиморфно-ядерных нейтрофильных лейкоцитов, являющихся основным компонентом естественной противoinфекционной защиты организма, характеризуются тяжестью и быстротой клинического течения.

Снижение тканевой реакции на инфекцию в отсутствие нейтрофилов обуславливает слабую выраженность ее клинических проявлений, и нередко повышение температуры тела является единственным признаком инфекционного процесса [3]. Для характеристики такого проявления инфекционных осложнений широко используется термин «*фебрильная нейтропения*», реже – «*нейтропеническая лихорадка*».

В последние два десятилетия принцип немедленного эмпирического назначения антибиотиков при фебрильной нейтропении стал общепринятым. Назначаемая терапия должна соответствовать следующим требованиям:

- оказывать бактерицидное действие на микроорганизмы;
- иметь широкий спектр активности, включающий грамположительные и грамотрицательные бактерии, в том числе *Pseudomonas aeruginosa*;
- обладать низкой токсичностью [1, 2].

При назначении антибиотиков необходимо также учитывать бактериологическую ситуацию в конкретном лечебном учреждении и стоимость лечения.

Для лечения нейтропенической инфекции ши-

роко используются сочетания  $\beta$ -лактамов с аминогликозидами. Эти комбинации, обладая бактерицидным эффектом, соответствуют большинству требований, предъявляемых к эмпирической терапии. Синергидное действие  $\beta$ -лактамов с аминогликозидами позволяет не только достичь более быстрого бактерицидного эффекта, но и расширить спектр антибактериальной активности [4].

Применение комбинации с включением аминогликозидов обуславливает сравнительно высокую частоту токсических эффектов, прежде всего со стороны почек. Эту опасность нельзя недооценивать в связи с частой необходимостью дополнительного назначения таких нефротоксичных препаратов, как амфотерицин В, ванкомицин, и риском возникновения сочетанной токсичности. Более того, комбинация цефтазидима с аминогликозидами не обладает достаточной активностью в отношении грам(+) микроорганизмов.

Таким образом, комбинированная терапия имеет ряд недостатков. Использование одного препарата с широким спектром действия позволяет снизить токсичность и в ряде случаев уменьшить затраты на лечение.

После появления в клинической практике цефалоспоринов III поколения с активностью в отношении *P. aeruginosa* (цефтазидим), а затем карбапенемов практика использования антибиотиков в виде монотерапии стала распространенной [5]. В то же время контролируемое исследование EORTC показало, что при лечении грамотрицательной бактериемии амикацином в комбинации с цефтазидимом на протяжении всего периода инфекции более эффективно, чем добавление аминогликозида к цефтазидиму только в первые 3 дня с последующей монотерапией цефтазидимом [6]. После опубликования результатов упомянутого исследования назначение цефтазидима с аминогликозидом в течение всего периода фебрильной нейтропении стало «золотым стандартом» лечения нейтропенической ин-

фекции, с которым сравнивается эффективность всех новых режимов.

В 90-х годах прошлого века в клинической практике появились цефалоспорины IV поколения. От цефтазида, классического препарата для лечения фебрильной нейтропении, их отличает значительно большая активность в отношении грамположительной микрофлоры [7], стабильность ко многим  $\beta$ -лактамазам [8] и более удобный фармакодинамический профиль, позволяющий в большинстве случаев вводить препараты 2 раза в сутки [9].

Препараты данной группы сохраняли преимущества лучших цефалоспоринов III генерации – спектр активности, включающий синегнойную палочку, низкие токсичность и индукцию продукции бактериями  $\beta$ -лактамаз при более высокой к ним стабильности и более высокой активности против грам(+) микроорганизмов [10].

К настоящему времени наибольшее количество клинических исследований из цефалоспоринов IV поколения проведено с цефепимом – базовым препаратом данной группы. Первые сравнительные исследования при фебрильной нейтропении показали, что эффективность монотерапии цефепимом оказалась не меньшей, чем при комбинации цефтазида с амикацином или пиперациллина с гентамицином. Необходимость добавления гликопептидного антибиотика ванкомицина была значимо меньше у пациентов, получавших цефепим [11, 12].

Крупное многоцентровое исследование активности комбинаций цефепима (4 г/сут) и цефтазида (6 г/сут) с амикацином у больных с глубокой длительной нейтропенией было завершено в 1997 г. во Франции. Его результаты показали относительно высокую для данной категории пациентов клиническую эффективность лечения, составившую для цефепима 60% и для цефтазида – 51% [13].

Другое крупное многоцентровое рандомизированное исследование было посвящено сравнению эффективности монотерапии цефепимом (4 г/сут) и имипенемом (3 г/сут) при лечении фебрильной нейтропении у 400 пациентов с лимфомами и солидными опухолями [14]. Длительность нейтропении в группах была незначительная, а использование монотерапии в данной ситуации приемлемым. Анализ результатов лечения показал эквивалентно высокую эффективность обоих препаратов, составившую в конечном итоге 95 и 90% для цефепима и имипенема соответственно. Переносимость цефепима была значимо лучше за счет меньшего числа осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта. Подсчет стоимости лечения выявил преимущество цефепима, позволившего сэкономить в среднем 150 долларов США при лечении каждого пациента.

Благодаря высокой клинической эффективности цефепима, меньшей вероятности развития резистентности, чем при использовании цефтазида, хорошей переносимости и потенциально низкой стоимости лечения цефепим стал использоваться в первой линии лечения фебрильной нейтропении. В настоящее время данный препарат входит в стандарты лечения фебрильной нейтропении в США и странах Европы как в монотерапии, так и в комбинации с аминогликозидами (при высоком риске грамотрицательной бактериемии) [15].

### **Материалы и методы исследования**

Сравнительное ретроспективное исследование эффективности монотерапии цефепимом и комбинации цефтазида с аминогликозидами инфекции у больных нейтропенией проводилось в отделении трансплантации костного мозга и высокодозной химиотерапии Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. Проанализированы результаты лечения 41 эпизода фебрильной нейтропении, развившихся после цитостатической терапии по поводу солидных или гематологических новообразований у 35 пациентов обоего пола в возрасте от 16 до 65 лет.

Фебрильная нейтропения в соответствии с критериями *Американского общества инфекционных болезней* определялась как однократное повышение температуры тела выше  $38,3^{\circ}\text{C}$  или сохранение лихорадки выше  $38,0^{\circ}\text{C}$  на протяжении как минимум 1 ч при содержании нейтрофилов крови менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  или менее  $1,0 \times 10^9/\text{л}$  с предполагаемым снижением в течение суток менее  $0,5 \times 10^9/\text{л}$  [16].

При возникновении нейтропении всем пациентам проводилось бактериологическое исследование крови и мочи. При наличии инфекционных очагов назначалось микробиологическое исследование полученного из них материала. При признаках инфекции посева повторялись с интервалом в 2–4 дня. Выделенные микроорганизмы тестировались на чувствительность к исследуемым антибиотикам.

Перед началом антибиотикотерапии пациентам проводилось рентгенологическое исследование органов грудной клетки, а при соответствующей симптоматике – ультразвуковое исследование органов брюшной полости. Клинический и биохимический анализы крови осуществлялись ежедневно от начала и до окончания антибиотикотерапии.

Цефепим вводился в дозе 2 г 3 раза в сутки. Цефтазидим использовался по 2 г 3 раза в сутки в комбинации либо с амикацином (15 мг/кг в сутки), либо с гентамицином (3 мг/кг в сутки), либо с нетилмицином (5 мг/кг в сутки).

Эффект лечения оценивали через 24 ч после на-

чала терапии. При ухудшении состояния пациента или сохранении признаков тяжелой системной инфекции (тахикардия, снижение артериального давления, почечная недостаточность, нарушение ментального статуса, появление признаков респираторного дистресс-синдрома) схема лечения модифицировалась. При клинически стабильном течении (отсутствие гипотензии, выраженной тахикардии, адекватный диурез, тяжесть общего состояния менее 2 по критериям ВОЗ) без тенденции к ухудшению, если единственным признаком инфекции являлась лихорадка, лечение по первоначальной схеме продолжалось в течение 72 ч. Если в течение этого времени признаки инфекции сохранялись, начальная схема лечения оценивалась как неэффективная и терапия модифицировалась с учетом микробиологических данных, а при их отсутствии – с учетом возможного нечувствительного возбудителя.

Как правило, при невыявленном возбудителе к начальной схеме добавлялись гликопептидные антибиотики (ванкомицин) и противогрибковые препараты (амфотерицин В). При документированной инфекции выбор основывался на результатах исследования чувствительности *in vitro*.

В соответствии с рекомендациями *Общества иммунодефицита (IHS)* и консенсуса *Европейского общества по клинической микробиологии и инфекционным заболеваниям (ESCMID)* [17, 18] всех пациентов, у которых был выделен какой-либо патоген, классифицировали как имеющие микробиологически доказанную инфекцию. Бактериemia определялась при выделении патогена как минимум в одной гемокультуре при условии, что это не коагулазонегативный стафилококк или другой представитель нормальной микрофлоры кожи, для которых необходимо выделение из 2 гемокультур.

Диагностически значимая бактериурия определялась при наличии более чем  $10^5$  колоний в 1 мл мочи. При лихорадке и выявлении очага инфекции (кроме мукозита) пациенты, у которых не был выделен патоген, считались как имеющие клинически документированную инфекцию. Лихорадка без выделенного патогена и при невыявленном очаге инфекции определялась как лихорадка неясного генеза.

Эффективность антибиотикотерапии оценивалась в соответствии с рекомендациями IHS и консенсуса ESCMID [17, 18]. Лечение считалось успешным при нормализации температуры тела, исчезновении других признаков инфекции, отсутствии выделения патогенных микроорганизмов при условии сохранения эффекта в течение 7 дней после окончания терапии.

В ряде случаев назначение антибиотикотерапии не приводило к снижению температуры тела в тече-

ние 72 ч. Однако на фоне начинающегося восстановления гемопоэза отсутствие других клинических и микробиологических признаков инфекции, удовлетворительное общее состояние без тенденции к его ухудшению позволяли сохранять схему антибиотикотерапии. Эффект терапии у данной группы больных оценивался как стабилизация состояния.

При достижении эффекта антибактериальной терапии (нормализация температуры тела, исчезновение признаков инфекции) данное лечение продолжалось до достижения уровня нейтрофилов более  $0,5 \times 10^9$ /л, после чего отменялось. Если на фоне первоначальной или модифицированной схемы лечения состояние больного резко ухудшалось, цефтазидим или цефепим заменялся на препарат с более широким спектром действия (имипенем в дозе 1 г 3 раза в сутки внутривенно или меропенем в дозе 1 г 3 раза в сутки внутривенно) в комбинации с аминогликозидом или без него.

Оценивались эффективность начальной схемы терапии и эффективность начальной схемы с модификацией (добавлением ванкомицина или противогрибкового препарата). Замена начальной схемы на альтернативный  $\beta$ -лактамный антибиотик (имипенем) рассматривалась как неудача терапии.

**Подсчет стоимости антибиотикотерапии.** При экономическом анализе подсчитывали только стоимость антибиотиков, применявшихся для лечения данного больного от начала антибиотикотерапии и до ее отмены. В исследовании не учитывалась стоимость инфузий и инъекций, а также стоимость дополнительных методов лечения и обследования.

**Статистический анализ** полученных результатов проводился с помощью пакета «Statistica 5.1». Параметрические результаты сравнивали с использованием метода Стьюдента.

## Результаты исследования

### Клиническая характеристика групп пациентов.

За анализируемый период цефепим использован для лечения 19 эпизодов фебрильной нейтропении у 15 пациентов. Цефтазидим с аминогликозидами применялся у 20 пациентов для лечения 22 фебрильных эпизодов. При этом гентамицин был применен в 11 случаях, амикацин – в 8, нетилмицин – в 3.

Группы были сопоставимы по полу, возрасту, характеру неоплазии и исходной тяжести состояния. Характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Все пациенты получали цитостатики в эскалированных дозах, в том числе 56% пациентов в группе цефепима и 50% в группе цефтазидима – высокодозную химиотерапию с аутологичной трансплан-

Таблица 1. Сравнительная характеристика пациентов

| Показатель   | Цефепим          | Цефтазидим + аминогликозид |
|--|------------------|----------------------------|
| Всего пациентов  | 15               | 20                         |
| Возраст, лет   | 32 (от 17 до 56) | 30 (от 17 до 59)           |
| Пол, мужской/женский   | 9/6              | 14/6                       |
| Со злокачественными лимфомами                                  | 12               | 17                         |
| С солидными опухолями  | 3                | 3                          |
| Длительность нейтропении IV степени, дней                      | 11,3 (9,4–14,4)  | 11,5 (8,6–12,5)            |
| С микробиологически документированной инфекцией                | 7                | 5                          |
| С бактериемией   | 3                | 5                          |
| С кандидемией  | 1                | 0                          |
| С бактериурией   | 2                | 1                          |
| С кандидурией  | 1                | 1                          |
| С клинически документированной инфекцией, абс. число случаев/% | 4/21             | 4/18                       |
| С лихорадкой неясного генеза, абс. число случаев/%             | 11/57            | 14/63                      |

тацией костного мозга. В целях профилактики инфекции все больные получали перорально ципрофлоксацин в дозе 0,5 г 2 раза в день и кетоконазол по 0,2 г 2 раза в день начиная с первых суток после окончания химиотерапии.

Средняя длительность развившейся постцитостатической нейтропении IV степени (по критериям ВОЗ) статистически значимо не отличалась и составила 11,3 дня в исследуемой группе и 11,5 – в контрольной ( $p=0,9$ ). Однако доля больных с длительностью нейтропении более 10 дней была статистически значимо выше в группе больных, получивших цефепим (50%), по сравнению с 18% в контрольной группе ( $p=0,04$ ). Соотношение числа больных с клинически документированной, микробиологически документированной инфекцией и лихорадкой неясного генеза статистически значимо не различалось между группами. Проявления инфекции представлены в табл. 2.

Из 16 возбудителей, выделенных из различных очагов, при микробиологически документированной инфекции 10 были грамположительными бактериями (*Enterococcus* spp. – 4, *Actinomyces* spp. – 1, коагулазонегативные стафилококки – 5), 2 – грамотрицательными, 4 – грибами. Учитывая незначительное количество возбудителей, выявленных при микробиологически документированной инфекции, в данном исследовании был проведен анализ чувствительности всех патогенов, выделенных у пациентов нашего центра с января 1995 по январь 2000 г. к цефепиму и цефтазидиму.

**Эффективность терапии.** Средняя продолжительность лечения цефепимом составила 6,5 (от 4 до 11) дня, цефтазидимом – 5,5 (от 2 до 18) дня ( $p=0,3$ ). Несколько меньшая длительность применения цефтазидима объясняется большим числом

неудач, потребовавших замены препарата на ранних этапах.

Назначение цефепима в монотерапии оказалось эффективным в 11 (58%) из 19 случаев. Добавление антибиотиков, активных в отношении грибов (амфотерицина В) или множественно-резистентных грам(+) кокков (ванкомицин), привело к полному терапевтическому эффекту еще в 2 случаях.

Таким образом, общий успех терапии в группе цефепима составил 68,5%.

Назначение комбинации цефтазидима с аминогликозидами позволило добиться успеха в 27,3% случаев ( $p=0,05$ ), а при модификации (дополнительное назначение ванкомицина и/или амфотерицина В) эффект дополнительно был достигнут еще в 13,6% случаев.

Итак, общий успех терапии в контрольной группе составил 40,9% ( $p=0,07$ ). При этом в 4 (18,2%) случаях применения комбинации антибиотиков лихорадка сохранялась, несмотря на добавление ванкомицина и амфотерицина В. Однако цефтазидим не заменяли в связи с удовлетворительным состоянием пациента и началом восстановления содержания нейтрофилов крови (табл. 3).

Среднее число дней с фебрильной нейтропенией в исследуемой группе составило 3,2 (от 1 до 11) дня, в контрольной – 4,8 (от 2 до 12),  $p = 0,06$ .

Количество случаев явных неудач лечения, когда ухудшение состояния пациента, несмотря на модификацию первоначальной схемы, диктовало необходимость срочной замены антибиотиков, составило 31,5% в группе пациентов, лечившихся цефепимом, и 40,5% в группе больных, получавших комбинацию антибиотиков.

Проявления инфекции при неэффективности терапии представлены в табл. 4.

Таблица 2. Характеристика клинически и микробиологически документированной инфекции

| Пациент            | Кровь                                | Моча                     | Клинические проявления                               |
|--------------------|--------------------------------------|--------------------------|--|
| Г.И.               | <i>Enterococcus</i> spp.             | –                        | –  |
| С.А.               | <i>Klebsiella pneumoniae</i>         | <i>Enterococcus</i> spp. | –  |
| Т.Я.               | <i>Candida</i> spp.                  | <i>Enterococcus</i> spp. | –  |
| В.В <sub>1</sub> . | Неидентифицированные грам(–) палочки | –                        | Пиодермия  |
| КВ <sub>1</sub> .  | –                                    | <i>Candida</i> spp.      | –  |
| КА.                | –                                    | –                        | Язва носовой перегородки ( <i>Aspergillus</i> spp.)* |
| Б.С.               | –                                    | –                        | Пиодермия  |
| В.В <sub>2</sub> . | –                                    | –                        | Пиодермия  |
| А.А.               | <i>Actinomyces</i> spp.              | –                        | –  |
|                    | <i>Enterococcus</i> spp.             | –                        | –  |
| Д.С.               | <i>Streptococcus equinus</i>         | –                        | –  |
| К.В <sub>2</sub> . | КНС**                                | <i>Candida</i> spp.      | Тромбофлебит*  |
| М.К.               | КНС**                                | –                        | –  |
| Р.Х.               | КНС**                                | КНС**                    | –  |
| А.Ц.               | –                                    | –                        | Двусторонняя пневмония*                              |
| К.В <sub>3</sub> . | –                                    | –                        | Тромбофлебит*  |
| Г.П.               | –                                    | –                        | Абсцедирующая пневмония*                             |

\* Клиническое проявление развилось уже на фоне антибиотикотерапии.

\*\* Коагулазонегативные стафилококки.

Цефепим

Цефтазидим + аминогликозид

Таблица 3. Сравнительная эффективность монотерапии цефепимом и комбинации антибиотиков

| Показатель                            | Цефепим     | Цефтазидим + аминогликозид | p    |
|---------------------------------------|-------------|----------------------------|------|
| Всего случаев                         | 19 (100,0%) | 22 (100,0%)                | –    |
| Эффект без модификации                | 11 (57,9%)  | 6 (27,3%)                  | 0,05 |
| Эффект с модификацией                 | 2/8         | 3/16                       | 0,7  |
| Общая эффективность                   | 13 (68,4%)  | 9 (40,9%)                  | 0,07 |
| Стабилизация при сохранении лихорадки | 0           | 4 (18,2%)                  | –    |
| Без эффекта                           | 6 (31,6%)   | 9 (40,9%)                  | 0,5  |

В период исследования ни один пациент не погиб от инфекционных осложнений.

**Переносимость** обеих схем терапии была хорошей. Только у одного пациента при лечении цефепимом отмечена гиперчувствительность (отек Квинке). Однако в связи с тем, что ему одновременно вводился препарат крови, данную реакцию нельзя однозначно связывать с введением цефепима. Не отмечено тошноты и рвоты, выходящих за рамки обычно наблюдаемых при данном варианте химиотерапии. Это является немаловажным у пациентов, получающих высокоэметогенные цитостатики.

У 9% пациентов, получавших комбинацию цефтазидима с аминогликозидом, транзиторно возрас-тали уровни мочевины и креатинина крови, что, вероятно, связано с нефротоксичностью аминогликозидов. В группе пациентов, лечившихся цефепимом, признаков поражения почек не выявлено, что

особенно важно при лечении данной категории в связи с частой необходимостью назначения таких нефротоксичных препаратов, как амфотерицин В, ванкомицин и препараты платины.

**Оценка чувствительности микроорганизмов *in vitro* к исследуемым антибиотикам.** Оценка чувствительности выделенных в ОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН с января 1995 по январь 2000 г. патогенов показала, что цефепим *in vitro* высокоактивен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных возбудителей, причем его *in vitro* активность в отношении многих микроорганизмов значительно выше, чем у цефтазидима (табл. 5).

**Стоимость антибиотикотерапии.** Подсчет стоимости антибиотикотерапии показал ее эквивалентность в обеих группах. Стоимость противoinфекционного лечения цефепимом составила от 429 до 606 долларов США, а терапии комбинацией анти-

Таблица 4. Проявления инфекции при неэффективности исследуемых режимов антибактериальной терапии

| Пациент             | Цефепим   | Пациент             | Цефтазидим + аминогликозид   |
|---------------------|---|---------------------|--|
| Г.И.                | Бактериемия, обусловленная <i>Enterococcus</i> spp.                               | А.А.                | Бактериемия, обусловленная <i>Enterococcus</i> spp., <i>Actinomyces</i> spp. |
| С.А. <sub>1</sub> . | Бактериемия, обусловленная <i>K. pneumoniae</i> , <i>Enterococcus</i> spp. в моче | К.В. <sub>2</sub> . | Тромбофлебит в месте постановки центрального венозного катетера              |
| Т.Я.                | Кандидемия, <i>Enterococcus</i> spp. в моче                                       | Г.П.                | Абсцедирующая пневмония  |
| К.В. <sub>1</sub> . | Кандидурия  | А.Ц.                | Двусторонняя пневмония   |
| А.З.                | Лихорадка неясного генеза   | С.А. <sub>2</sub> . | Лихорадка неясного генеза  |
| К.А.                | Лихорадка неясного генеза на фоне прогрессирования заболевания                    | Ц.А.                | Лихорадка неясного генеза  |
|                     |   | П.Г.                | Лихорадка неясного генеза  |
|                     |   | К.В. <sub>3</sub> . | Лихорадка неясного генеза  |
|                     |   | К.С.                | Лихорадка неясного генеза  |

биотиков – от 368 до 596. Средняя стоимость антибиотикотерапии составила 518 (454,6–589,3) и 482 (401,2–571,6) долларов США соответственно ( $p=0,7$ ).

Непосредственная стоимость цефепима несколько выше, чем цефтазида. С учетом невысокой цены аминогликозидов стоимость терапии первой линии была выше в группе больных, получавших монотерапию. В то же время более частая необходимость замены цефтазида на более дорогие карбапенемы уравнило это различие.

Следует принять во внимание, что при сопоставимости затрат на антибактериальные препараты необходимость в дополнительных исследованиях (посевы крови, рентгенологическое и ультразвуковое исследования и т. д.) была выше в группе больных, лечившихся комбинацией антибиотиков. К этому можно добавить дополнительные затраты на введение аминогликозидов, что обуславливает большую привлекательность монотерапии не только с финансовой точки зрения, но и с точки зрения повышения комплаентности.

Проведенные в последнее время исследования показали возможность сокращения дозы цефепима до 1 г 3 раза в сутки у пациентов с быстрым эффектом на начальной схеме и отсутствием признаков грамтрицательной бактериемии, что, в свою очередь, также снижает стоимость терапии [19].

#### Обсуждение результатов исследования

Оценка эффективности цефепима в монотерапии и комбинации цефтазида с аминогликозидом проводилась в прогностически неблагоприятных группах больных. У всех пациентов глубокая нейтропения (IV степень по критериям ВОЗ) развивалась после цитостатической терапии в эскалированных дозах, в том числе более чем у половины после высокодозной химиотерапии с транспланта-

цией костного мозга. Причем длительность нейтропении у 56% больных, получавших цефепим, и у 18% контрольной группы превышала 10 дней.

Результаты настоящего исследования демонстрируют приемлемую для данной категории пациентов клиническую эффективность обеих схем антибиотикотерапии инфекции у данной категории больных. Однако начальная эффективность цефепима в монотерапии оказалась выше, чем эффективность комбинации цефтазида с аминогликозидом.

Таким образом, начальная эффективность цефепима в монотерапии превышала эффективность комбинации цефтазида с аминогликозидом – комбинации, которая в течение ряда лет оставалась стандартом эмпирической антибиотикотерапии фебрильной нейтропении. Конечная эффективность лечения (суммарный эффект начальной схемы лечения и эффект модифицированной антибиотикотерапии) статистически значимо не отличались. В то же время необходимость модифицирования терапии была выше в группе комбинированной антибиотикотерапии.

Преимущество начальной монотерапии цефепимом отчасти можно объяснить высокой частотой грамположительной инфекции у больных нейтропенией. В то же время в материалах контролируемых исследований группы нейтропенической инфекции *Европейского общества изучения и лечения рака* (ЕОRTC) показано прогрессивное снижение частоты успеха комбинаций на основе цефтазида и аминогликозидов при лечении грамположительной инфекции [20].

Активность цефалоспоринов IV поколения, в частности цефепима, в отношении стрептококков и стафилококков значительно выше, чем цефтазида. Данные, полученные при исследованиях чувствительности возбудителей госпитальной инфек-

Таблица 5. Чувствительность микроорганизмов к цефепиму и цефтазидиму (данные ОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, 1995–2000 г.)\*

| Микроорганизм                           | Чувствительность к цефепиму |                      |       | Чувствительность к цефтазидиму |                      |      |
|---|-----------------------------|----------------------|-------|--------------------------------|----------------------|------|
|   | Исследовано штаммов         | Из них чувствительны |       | Исследовано штаммов            | Из них чувствительны |      |
|   |                             | абс. число           | %     |                                | абс. число           | %    |
| <i>Enterobacter</i> spp.                | 66                          | 46                   | 70,0  | 425                            | 267                  | 62,8 |
| <i>E. aerogenes</i>                     | 4                           | 4                    | 100,0 | 30                             | 18                   | 60,0 |
| <i>E. agglomerans</i>                   | 40                          | 21                   | 52,5  | 212                            | 115                  | 54,2 |
| <i>E. cloacae</i>                       | 18                          | 17                   | 94,4  | 134                            | 100                  | 74,6 |
| <i>E. sakazakii</i>                     | 3                           | 3                    | 100,0 | 25                             | 17                   | 68,0 |
| <i>E. gergoviae</i>                     | 1                           | 1                    | 100,0 | 24                             | 17                   | 70,8 |
| <i>Pseudomonas</i> spp.                 | 76                          | 36                   | 47,4  | 690                            | 373                  | 54,1 |
| <i>P. aeruginosa</i>                    | 64                          | 33                   | 51,6  | 621                            | 360                  | 58,0 |
| <i>Klebsiella</i> spp.                  | 79                          | 63                   | 79,7  | 578                            | 368                  | 63,7 |
| <i>K. pneumoniae</i>                    | 55                          | 42                   | 76,4  | 470                            | 281                  | 59,8 |
| <i>K. oxytoca</i>                       | 24                          | 21                   | 87,5  | 108                            | 87                   | 80,6 |
| <i>Escherichia coli</i>                 | 71                          | 63                   | 88,7  | 641                            | 497                  | 77,5 |
| <i>Staphylococcus aureus</i>            | 154                         | 135                  | 87,7  | 404                            | 200                  | 49,5 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i>       | 44                          | 27                   | 61,4  | 267                            | 93                   | 34,8 |
| Другие коагулазонегативные стафилококки | 176                         | 106                  | 60,2  | 233                            | 44                   | 18,9 |
| <i>Streptococcus viridans</i>           | 64                          | 59                   | 92,2  | 126                            | 89                   | 70,6 |

\* Определение чувствительности (дискодиффузионным методом) и интерпретация результатов проводились в соответствии с рекомендациями Национального комитета по клиническим лабораторным стандартам (NCCLS) США.

ции, проведенных в нескольких центрах России, свидетельствуют о том, что активность цефтазида против грамположительных бактерий является крайне недостаточной и значительно уступает активности цефепима и карбапенемов.

Результаты микробиологических исследований клинического материала, выделенного в отделении трансплантологии костного мозга Онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН с января 1995 по январь 2000 г., показали, что преобладающими патогенами в данный период являлись грамположительные микроорганизмы – 51,6%. Грамотрицательные бактерии выделялись в 36,7% случаев, грибы – в 14,9%. Еще более значимой была роль грамположительных возбудителей при бактериемиях. В этой ситуации грамположительные патогены составляли 58,5%, грамотрицательные – 34,2%, грибы – 7,3%.

Анализ чувствительности микрофлоры, выделенной в нашем центре у больных с различными опухолевыми заболеваниями, показал, что цефепим *in vitro* высокоактивен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, циркулирующих в стационаре. А в отношении возбудителей, наиболее часто вызывающих инфекции у больных нейтропенией, его эффективность значительно выше *in vitro* эффективности цефтазида.

При модификации терапии общая эффективность лечения цефепимом составила 68,4%, комби-

нацией антибиотиков – 40,9%. Лечение цефепимом оказалось неэффективным в 6 (31,6%) случаях. В 4 случаях больные имели микробиологически доказанную инфекцию, в 3 из них выделенными возбудителями являлись энтерококки, в отношении которых цефалоспорины не активны.

В контрольной группе терапия была неэффективной в 9 (40,9%) случаях ( $p=0,5$ ). Комбинация цефтазида и аминогликозида была неэффективна при бактериемии, обусловленной энтерококком и актиномицетами, а также в 3 случаях инфекции мягких тканей и в 5 случаях лихорадки неясного генеза.

Необходимость добавления гликопептидов, амфотерицина В или замена цефалоспорина на карбапенем и, как следствие, увеличение затрат на лечение в основной группе возникала значительно реже (42%), чем в группе больных, получавших комбинацию антибиотиков (72,7%),  $p=0,04$ .

Обе схемы терапии переносились больными хорошо. Оценивая проявления токсичности, следует в первую очередь отметить 2 (9%) случая развития транзиторной почечной недостаточности, проявлявшейся изменениями мочи, повышением уровня креатинина и мочевины крови у больных, получавших аминогликозиды.

Сопоставимая эффективность цефепима и комбинации цефтазида с аминогликозидом при лечении инфекции с нейтропенией наряду с меньшей



токсичностью и потенциально меньшей стоимостью позволяет рекомендовать цефепим в качестве

перспективного варианта монотерапии фебрильной нейтропении.

## Литература

1. Link H., Maschmeyer G., Mejer P., et al. Interventional antimicrobial therapy in febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1994; 69:231–43.
2. Pizzo P.A. Management of fever in patients with cancer and treatment-induced neutropenia. *N Engl J Med* 1993; 328:1323.
3. Sikles E.A., Green W.H., Wiernik P.H. Clinical presentation on infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135:715-9.
4. Sanders C.C., Sanders W.E. Emergence of resistance during therapy with newer  $\beta$ -lactam antibiotics: role of inducible  $\beta$ -lactamases and implications for the future. *Rev Infect Dis* 1983; 639-48.
5. Pizzo P.A., Hathorn J.W., Hiemenz J., et al. A randomized trial comparing ceftazidime alone with combination antibiotic therapy in cancer patients with fever and neutropenia. *N Engl J Med* 1986; 315:552-8.
6. EORTC International Antimicrobial Therapy Co-operative Group. Ceftazidim combined with short or long course of ampicillin for empirical therapy of gram-negative bacteremia in cancer patients with neutropenia. *New Engl J Med* 1987; 317:1692-8.
7. Thornsberry C., Yee Y.C. Comparative activity of eight antimicrobial agents against clinical bacterial isolates from the United States, measured by two methods. *Am J Med* 1996; 100 (Suppl. 6A):26S-38S.
8. Sanders C.C. Cefepime: the next generation? *Clin Infect Dis* 1993; 17:369-79.
9. Barbhaya R.H., Forgue S.T., Gleason K.R., et al. Pharmacokinetics of cefepime after single and multiple intravenous administrations in healthy subjects. *Antimicrob Agent Chemother* 1992; 36:552-7.
10. Neu H.C., Chin N.-X., Jules K., et al. J. The activity of BMY 28142 a new broad spectrum  $\beta$ -lactamase stable cephalosporin. *J Antimicrob Chemother* 1986; 17:941-52
11. Cometa A., Zinner S., de Bock T., et al. Piperacillin-Tazobactam plus Amikacin versus Ceftazidim plus Amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agent Chemother* 1995; 39:445-52.
12. Ramphal R., Gulcap R., Rotstain C., et al. Clinical experience with single agent and combination regimens in the management of infection in the febrile neutropenic patient. *Am J Med* 1996; 100 (Suppl. 6A):83.
13. Ramphal R. Febrile neutropenia – advances in treatment. *Proceedings of the 20th International Congress of Chemotherapy; 1997 June 29 – July 3; Sydney, Australia. Abstract 2020.*
14. Biron P., Fuhrman C., Cure H., et al. Cefepime versus imipenem/cilastatin as the empirical monotherapy of 400 febrile episodes in patients with short term neutropenia. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:511-8.
15. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *J Infect Dis* 1990; 161:381-96.
16. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. 1997 Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. *Clin Infect Dis* 1997; 25:551-73.
17. Pizzo P.A., Armstrong D., Bodey G., et al. The design, analysis, and reporting of clinical trials on the empirical antibiotic management of the neutropenic patient. Report of consensus panel. *J Antimicrob Chemother* 1990; 161:397-401.
18. Hughes W.T., Pizzo P.A., Wade J.C., Armstrong D., Webb C.D., Young L.S. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Infectious Diseases Society of America and the Food and Drug Administration. Clin Infect Dis.* 1992; 15 (Suppl 1):S206-15.
19. Ramphal R. Innovative therapeutic approach with cefepime in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Symposium: The expanding role of cefepime as empiric therapy. Infect Dis Clin Pract* 2000 (Special suppl.):2-4.
20. Cometa A., Viscoli C., Castagnola E., et al. Empirical treatment of fever in neutropenic children: the role of carbapenems. *Pediatr Inf Dis J* 1996; 15:744-8.