

УДК [616.98-06:616.155.394.5]-085.281

Практические рекомендации по антибактериальной терапии инфекций у пациентов с нейтропенией

(По материалам рекомендаций Американского общества инфекционных болезней*)

Г.А. Клясова

Гематологический научный центр РАМН, Москва, Россия

Нейтропеническая лихорадка становится все более актуальной проблемой стационаров лечебно-профилактических учреждений России. Меняющийся спектр возбудителей инфекций, рост их антибиотикорезистентности, увеличение числа пациентов, относящихся к контингенту с факторами риска развития нейтропенической лихорадки, требуют не только пристального внимания клиницистов к данной проблеме, но и разработки четких рекомендаций по ведению таких больных. В настоящее время наиболее полноценными реко-

мендациями по ведению пациентов с фебрильной нейтропенией, на наш взгляд, являются рекомендации *Американского общества инфекционных болезней (IDSA)*. В связи с этим данная статья представляет собой попытку адаптировать указанные рекомендации к российским условиям.

В статье рассмотрены вопросы диагностики и стратификации факторов риска у пациентов данной группы. Описан выбор препаратов для эмпирической и этиотропной терапии. Рассмотрены возможности антибиотикотерапии нейтропени-

ческой лихорадки. Приведены рекомендации по оценке эффективности терапии, методики ее модификации и определения продолжительности лечения. Даны рекомендации по применению противовирусных препаратов, колониестимулирующих факторов и трансфузий гранулоцитарной массы. Освещены вопросы антибиотикопрофилактики нейтропенической лихорадки.

Ключевые слова: нейтропеническая лихорадка, нейтропения, антибиотики, антимикробная химиотерапия.

* W.T. Hughes, D. Armstrong, G.P. Bodey, E.J. Bow, A.E. Brown, T. Calandra, R. Field, P.A. Pizzo, K.V.I. Rolston, J.L. Shenep, L.S. Young. 2002 Guidelines for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer. Clin Infect Dis 2002; 34:730-51.

Контактный адрес:
Галина Александровна Клясова
Эл. почта: klias@blood.ru

Practice Guidelines for the Antimicrobial Therapy in Neutropenic Patients with Cancer (According to the Guidelines of Infectious Diseases Society of America)

G.A. Klyasova

Hematologic Research Center, Russian Academy of Medical Science, Moscow, Russia

Febrile neutropenia is becoming significant problem in Russian medical institutions. Changes in spectrum of causative pathogens, increase of the number of neutropenic patients and emergence of antimicrobial resistance – all the above factors require not only special attention of clinicians but also to the development of adequate practice guidelines. In our opinion at the moment the most valid guidelines

for the therapy in febrile neutropenia is the recent guidelines of the *Infectious Diseases Society of America* (IDSA), so, in present article we try to adopt the above guidelines for the Russia.

This article presents approach to the diagnostics and the risk stratification in patients with neutropenia. Empiric choice of antimicrobials is also considered. Antibacterial therapy of febrile neutropenia is described in de-

tail. Practice guidelines for efficacy evaluation of treatment, its modifications and duration are given. Use of antiviral agents, colony-stimulating factors and granulocyte transfusion are considered. Antibiotic and antifungal prophylaxis for neutropenic patients is presented as well.

Key words: febrile neutropenia, neutropenia, antibiotics, antimicrobial therapy.

I. ВВЕДЕНИЕ

Настоящие рекомендации разработаны группой экспертов по изучению лихорадки и нейтропении Американского общества инфекционных болезней и представляют собой модифицированный в 2002 г. вариант рекомендаций по использованию *антимикробных препаратов* (АМП) у пациентов с нейтропенией и лихорадкой неясной этиологии, созданных около 10 лет назад и обновленных в 1997 г. [1].

Рекомендации разработаны с целью оказания помощи клиницистам, педиатрам и врачам общей практики в лечении пациентов с нейтропенической лихорадкой, имеющих злокачественные новообразования или другие сопутствующие болезни, протекающие со снижением функции красного костного мозга. Рекомендации носят общий характер и должны быть модифицированы в каждом конкретном случае с

учетом характера инфекционного процесса, вероятного спектра возбудителей, локальных данных о чувствительности к АМП, других возможных причин развития нейтропении, предполагаемой продолжительности болезни и профиля лечебного учреждения.

II. НЕЙТРОПЕНИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА: ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Приблизительно у 50% пациентов с лихорадкой в период нейтропении имеется подтвержденный или скрытый инфекционный процесс. Практически у каждого пятого больного с числом нейтрофилов менее $100/\text{мм}^3$ возникает бактериемия. Микроорганизмы, ответственные за развитие бактериемии, представлены в табл. 1.

Грибы обычно являются причиной вторичных инфекций при нейтропении у пациентов, полу-

чавших АМП широкого спектра действия, но в некоторых случаях могут играть роль основного этиологического фактора.

Местом первичной локализации инфекции наиболее часто является *желудочно-кишечный тракт* (ЖКТ), слизистая оболочка которого, поврежденная в результате химиотерапии, легко подвержена инвазии микроорганизмами, вызывающими оппортунистические инфекции. Аналогичным образом повреждение покровных тканей при проведении инвазивных процедур, например при установке внутривенных катетеров, играет роль входных ворот для инфекционных агентов.

Определения

Лихорадка

Под *лихорадкой* подразумевается однократно зарегистрированная (при измерении в ротовой полости) температура тела

Таблица 1. Возбудители лихорадки у пациентов с нейтропенией

Типичные	Нетипичные
Грамположительные	
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
Коагулазонегативные стафилококки (<i>S. epidermidis</i>)	<i>Streptococcus pyogenes</i>
Зеленящие стрептококки	<i>Bacillus</i> spp.
<i>Enterococcus faecalis/faecium</i>	<i>Listeria monocytogenes</i>
<i>Corynebacterium</i> spp.	<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>
	<i>Lactobacillus rhamnosus</i>
	<i>Leuconostoc</i> spp.
Грамотрицательные	
<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus</i> spp.
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>Salmonella</i> spp.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>
<i>Enterobacter</i> spp.	<i>Acinetobacter</i> spp.
	<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>
	<i>Citrobacter</i> spp.
	<i>Flavobacterium</i> spp.
	<i>Chromobacterium</i> spp.
	<i>Pseudomonas</i> spp. (кроме <i>P. aeruginosa</i>)
	<i>Legionella</i> spp.
	<i>Neisseria</i> spp.
	<i>Moraxella</i> spp.
	<i>Eikenella</i> spp.
	<i>Kingella</i> spp.
	<i>Gardnerella</i> spp.
	<i>Shigella</i> spp.
	<i>Erwinia</i> spp.
	<i>Serratia marcescens</i>
	<i>Hafnia</i> spp.
	<i>Flavimonas oryzihabitans</i>
	<i>Achromobacter xylosoxidans</i>
	<i>Edwardsiella</i> spp.
	<i>Providencia</i> spp.
	<i>Morganella</i> spp.
	<i>Yersinia enterocolitica</i>
	<i>Capnocytophaga</i> spp.
	<i>Alcaligenes xylosoxidans</i>
	<i>Vibrio parahaemolyticus</i>
	<i>Chryseobacterium meningosepticum</i>
	<i>Burkholderia cepacia</i>
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>
	<i>Leptotrichia buccalis</i>
	<i>Methylobacterium</i> spp.
Анаэробы	
	<i>Bacteroides</i> spp.
	<i>Clostridium</i> spp.
	<i>Fusobacterium</i> spp.
	<i>Propionibacterium</i> spp.
	<i>Peptococcus</i> spp.
	<i>Veillonella</i> spp.
	<i>Peptostreptococcus</i> spp.

$\geq 38,3^{\circ}\text{C}$, не связанная с внешними причинами. Температура тела $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$, сохраняющаяся в течение 1 ч и более, рассматривается как *лихорадочное состояние*.

Нейтропения

При снижении числа нейтрофилов до $1000/\text{мм}^3$ значительно возрастает риск развития инфекционных осложнений, частота и тяжесть которых обратно пропорциональна содержанию нейтрофилов в периферической крови [2–4]. Пациенты, у которых данный показатель менее $500/\text{мм}^3$, значительно больше подвержены риску развития серьезных инфекционных осложнений по сравнению с больными, содержание нейтрофилов у которых варьирует от 500 до $1000/\text{мм}^3$. Очевидно, что риск еще больше увеличивается, если их число составляет $100/\text{мм}^3$.

Кроме числа нейтрофилов в периферической крови, на тяжесть инфекционного процесса значительно влияет и продолжительность нейтропении. Низкое содержание нейтрофилов и длительный период нейтропении (например, число нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$ в течение 10 дней) являются основными факторами риска развития инфекционных осложнений [2, 5]. Помимо количественных изменений содержания нейтрофилов риск развития инфекций увеличивается при нарушении их фагоцитарной функции или неадекватном иммунном ответе у пациентов с нейтропенией.

Практически те же определения инфекционного процесса у больных с нейтропенией применяются в клиниках России. Наряду с термином «нейтропения» (нейтрофилов менее $500/\text{мкл}$) используется понятие «миелотоксический агранулоцитоз» (лейкоцитов менее $1000/\text{мкл}$). Данные различия необходимы

прежде всего для назначения АМП, применение которых допускается при нейтропении.

В нашей стране показанием к назначению АМП в период нейтропении или миелотоксического агранулоцитоза является повышение аксиллярной температуры тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$, сохраняющееся в течение 2 ч и не связанное с введением пирогенных препаратов (например, компонентов крови, факторов роста и др.) и/или очагом инфекции (например, пневмония, парапроктит и др.). При наличии очага инфекции уровень лихорадки не является определяющим для назначения АМП. В то же время следует отметить, что сама по себе нейтропения (даже при числе нейтрофилов 100/мкл) без лихорадки и очага инфекции не является показанием к назначению АМП.

III. ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЧЕСКОЙ ЛИХОРАДКОЙ

У пациентов с тяжелой нейтропенией симптомы воспалительного процесса могут быть выражены минимально или не проследиваться вообще [6]. Отсутствие или слабая выраженность классических признаков воспаления, развивающегося в ответ на бактериальную инфекцию, обуславливает у таких пациентов развитие инфекций кожи и других мягких тканей без типичной клинической картины целлюлита, инфекций нижних дыхательных путей без инфильтрата на рентгенограммах, менингита без плеоцитоза в спинномозговой жидкости, инфекций мочевыводящих путей без пиурии.

Тем не менее необходимо проведение диагностических мероприятий по выявлению минимальных клинических симптомов и признаков, в том числе

определение болевого синдрома в местах наиболее частой локализации инфекции, к которым относятся периодонт, глотка, нижняя треть пищевода, легкие, промежность, включая область анального отверстия, глаза (глазное дно) и кожа (участки пункции костного мозга, места установки сосудистых катетеров, ткани околоногтевой области).

Образцы клинического материала для микробиологического исследования должны быть взяты незамедлительно. При наличии у пациента центрального венозного катетера необходимо взять кровь (≥ 1) как из просвета катетера, так и из периферической вены [7]. Некоторые исследователи считают, что достаточно получить образец крови только из центрального венозного катетера [8, 9].

Культуральное исследование крови с помощью количественных методов, хотя и не показано всем пациентам, может оказаться полезным при подозрении на катетерассоциированную инфекцию, а также при необходимости сравнения образцов крови, полученных из центрального венозного катетера и периферической вены [7, 10]. Выраженная бактериемия (> 500 КОЕ/мл) ассоциируется с более высокой летальностью, чем бактериемия низкой степени [11]. Достоверность результатов культурального исследования зависит от систем, используемых для выделения микроорганизмов [12], а также от объема взятой крови [13].

Микробиологические диагностические лаборатории должны использовать самое современное оборудование и методы выделения микроорганизмов, характерных для пациентов с нейтропенией. При появлении признаков воспаления или отделяемого в месте установки внутривенного катетера необходимо провести

микробиологическое исследование отделяемого, а если эти изменения сохраняются или приобретают хронический характер, следует выполнить исследование на наличие нетуберкулезных микобактерий [14].

Рутинное культуральное исследование материала, взятого из носоглотки, ротоглотки, прямой кишки, и мочи при отсутствии признаков поражения и патологических изменений не представляет большой клинической ценности. Тем не менее при культуральном исследовании в рамках осуществления программы инфекционного контроля из носоглотки могут быть выделены метициллинорезистентный *Staphylococcus aureus* (MRSA), пенициллинорезистентные штаммы пневмококка или *Aspergillus* spp., а также из материала, взятого из прямой кишки, – *Pseudomonas aeruginosa*, полирезистентные штаммы грамотрицательных бактерий и ванкомицинорезистентные энтерококки (VRE). Эти результаты могут иметь важное эпидемиологическое значение. Так, выделение *Candida tropicalis* во время профилактических обследований было ассоциировано с высоким риском развития в последующем инфекции, вызванной данным возбудителем [15].

При подозрении на инфекционную природу диареи следует руководствоваться рекомендациями Американского общества инфекционных болезней по ведению пациентов с инфекционной диареей [16]. Культуральное исследование образцов мочи должно проводиться в случае, если у пациента имеются симптомы инфекции мочевыводящих путей, установлен мочевого катетер или выявляются патологические изменения в моче.

Исследование спинномозговой жидкости не рекомендуется в качестве рутинной процедуры,

однако вопрос о ее проведении должен быть решен при подозрении на развитие инфекции центральной нервной системы (при отсутствии тромбоцитопении или при контролируемой тромбоцитопении).

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки должно проводиться во всех случаях при появлении симптомов поражения дыхательных путей. Некоторые специалисты рекомендуют проводить рентгенографию органов грудной клетки всем пациентам с нейтропенией даже при отсутствии симптомов инфекции нижних дыхательных путей. Следует отметить, что *компьютерная томография* (КТ) является значительно более чувствительным методом диагностики пневмонии, чем обычное рентгенологическое исследование [17]. Необходима аспирация или биопсия участков кожи, подозрительных на наличие инфекции, с последующим приготовлением мазков, окрашенных по Граму, а также цитологическим и бактериологическим исследованиями [18].

Общий анализ крови и определение уровней креатинина и мочевины плазмы – мероприятия, необходимые для планирования поддерживающей терапии и осуществления контроля над возможными токсическими эффектами используемых препаратов. Эти анализы должны проводиться как минимум раз в 3 дня на протяжении всего курса антибактериальной терапии.

Использование таких препаратов, как амфотерицин В, требует более частого исследования уровня креатинина и электролитного состава крови. Периодический контроль активности печеночных аминотрансфераз рекомендуется у пациентов с осложнениями или симптомами поражения печени. При развитии бактериемии может измениться

содержание С-реактивного белка, интерлейкинов (IL-6, IL-8) и прокальцитонина [19–22], однако эта связь не является постоянной и не гарантирует их диагностической достоверности в клинической практике.

Аналогичные диагностические подходы следует использовать во всех клиниках России, где осуществляется лечение больных со злокачественными опухолями. К сожалению, в нашей стране весь комплекс диагностических исследований проводится, как правило, в научных центрах и институтах и лишь в некоторых гематологических отделениях. При лихорадке до назначения АМП следует провести во всех случаях микробиологическое исследование крови. При рецидиве лихорадки на фоне *антимикробной терапии* (АМТ) или сохранении ее на прежних уровнях проводится дополнительное исследование крови на селективных средах для грибов.

Культуральное исследование материала, взятого из ротоглотки, слухового прохода, носовых ходов и прямой кишки, проводят в случае симптомов локального поражения. Мочу исследуют при клинических или лабораторных (лейкоцитурия) признаках инфекции мочевыводящих путей, а также у пациентов с мочевыми катетерами. При диарее в период нейтропении определяют наличие токсина или антигена *Clostridium difficile*, проводят культуральное исследование кала. У пациентов с нейтропенией причиной диареи могут являться дрожжеподобные грибы рода *Candida* и грамотрицательные бактерии. При метастатических очагах инфекции на коже проводится их биопсия с последующими микробиологическим (микроскопия мазков, окрашенных по Граму, культуральное исследование) и гистологическим исследованиями.

Рентгенография органов грудной клетки показана всем больным при лихорадке в период нейтропении, поскольку при низком уровне нейтрофилов аускультативная картина легких в случае их поражения может быть стертой, а при интерстициальном процессе не проявляться вообще. При неинформативной рентгенографии органов грудной клетки и сохраняющейся лихорадке без явных очагов инфекции проводится КТ легких.

IV. СТАРТОВАЯ АМТ

С учетом быстрого прогрессирования инфекционного процесса при нейтропении, а также отсутствия возможности надежной дифференциальной диагностики между ранними бактериальными осложнениями и неинфекционными процессами эмпирическая АМТ должна быть начата немедленно у всех пациентов с нейтропенией при развитии у них лихорадки (рис. 1). В отсутствие лихорадки у пациентов с нейтропенией, имеющих симптомы или признаки, характерные для инфекционного процесса, также необходимо назначать эмпирическую АМТ.

На сегодняшний день этиологическими агентами микробиологически подтвержденной инфекции у пациентов с нейтропенией в 60–70% случаев являются грамположительные микроорганизмы. В то же время в некоторых центрах отмечается рост частоты выделения грамотрицательных бактерий. Некоторые грамположительные микроорганизмы являются полирезистентными. При этом полирезистентные грамположительные штаммы чаще вызывают вялотекущие инфекции, например, вызванные *коагулазонегативными стафилококками* (КНС), VRE, *Corine-*

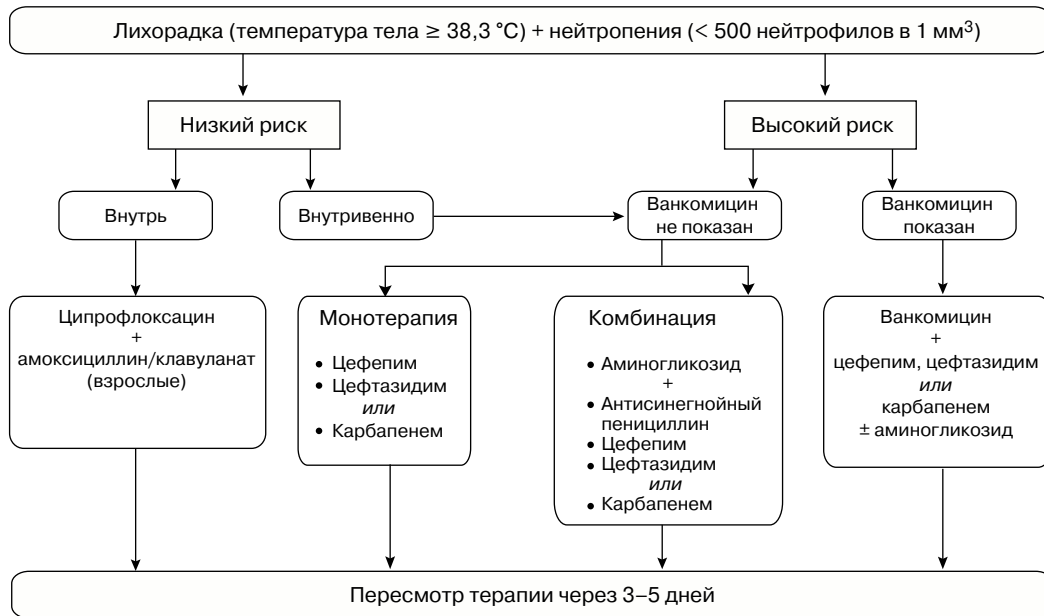


Рис. 1. Алгоритм выбора стартовой АМТ у пациентов с нейтропенией

bacterium jeikeium, и задержка назначения АМТ не ухудшает исход болезни, но увеличивает продолжительность пребывания пациента в стационаре.

Другие грамположительные микроорганизмы (*S. aureus*, зеленящие стрептококки, пневмококки) при отсутствии своевременно начатой терапии могут вызывать фульминантно протекающие инфекции, приводящие к тяжелым осложнениям и летальным исходам [23, 24]. Грамотрицательные бактерии, особенно *P. aeruginosa*, *E. coli* и *Klebsiella* spp., остаются частыми причинами инфекционных осложнений и требуют соответствующей АМТ [25–29]. Грибковые инфекции являются, как правило, суперинфекциями, но в некоторых случаях представители рода *Candida* или другие грибы могут являться первичными этиологическими агентами.

При выборе режима стартовой АМТ необходимо учитывать вид, распространенность и чувствительность к антибиотикам возбудителей, выделенных от дру-

гих пациентов в данном стационаре. Использование некоторых АМП может быть ограничено лекарственной аллергией или нарушенной функцией печени или почек. Такие препараты, как цисплатин, амфотерицин В, циклоспорин, ванкомицин и аминогликозиды, по возможности не должны комбинироваться между собой в связи с их аддитивным токсическим действием на почки [30].

Различные устройства для сосудистого доступа (например, катетер Хикмана–Бровика или туннелированные катетеры) могут быть оставлены на период проведения АМТ у большинства пациентов, даже если имеется инфекция в области установки катетера или катетерассоциированная бактериемия. *S. aureus* и КНС являются наиболее частыми возбудителями катетерассоциированных инфекций [31, 32] и в большинстве случаев хорошо отвечают на АМТ парентеральными препаратами без удаления катетера и при условии отсутствия туннельной инфекции [31].

Для катетерассоциированной

инфекции, вызванной КНС, характерны низкая частота развития осложнений и хороший ответ на АМТ. Тем не менее удаление внутривенного катетера может потребоваться независимо от этиологии инфекции, если возникают рецидивы или отсутствует эффект от терапии в первые 2–3 дня.

Появление признаков подкожной туннельной инфекции или воспалительного процесса в месте установки катетера, септические эмболы, гипотензия, связанная с использованием катетеров, являются показаниями для удаления катетера с немедленным назначением соответствующей АМТ. Удаление катетера в комбинации с тщательной хирургической обработкой и удалением инфицированных тканей рекомендуется при инфекции, вызванной атипичными микобактериями [33].

Бактериемия, вызванная *Bacillus* spp., *P. aeruginosa*, *S. maltophilia*, *C. jeikeium* или VRE, а также фунгемиа, обусловленная *Candida* spp. [7], обычно плохо

поддаются терапии. У таких пациентов рекомендуется удалить катетер. Его удаление также рекомендуется при подтвержденной инфекции *Acinetobacter* spp.

Предложено использовать катетеры, импрегнированные АМП, введение антибиотиков через просвет инфицированного катетера, применение многопросветных катетеров и содержащих антибиотики растворов гепарина. Данные относительно этих методов весьма противоречивы и они не могут быть рекомендованы в качестве рутинных мероприятий для всех пациентов. При использовании катетеров не рекомендуется применение ванкомицина с профилактической целью. Также имеется мало данных относительно рутинного использования урокиназы в качестве дополнительного метода лечения катетерассоциированных инфекций.

Несмотря на многочисленные исследования, которые проводятся с 70-х годов прошлого века, до настоящего времени не предложено единого режима эмпирической АМТ для пациентов с нейтропенической лихорадкой. Данные исследований часто трудно сопоставимы между собой, что связано с различиями в используемых определениях инфекции и критериях оценки эффективности терапии [34, 35]. Несмотря на признание большинством специалистов многих режимов АМТ эффективными и минимально токсичными, тщательный выбор антибиотиков, основанный на локальных данных о распространенности различных микроорганизмов и их чувствительности к АМП, может повысить эффективность используемых схем лечения. Антибиотикорезистентность грамотрицательных микроорганизмов может ограничивать в некоторых клиниках эффективность отдельных β -лактамов АМП [36–38].

В большинстве гематологических клиник России преобладают инфекции, вызванные грамположительными бактериями. По данным Гематологического научного центра РАМН, в 2001 г. распределение микроорганизмов, выявленных в гемокультурах у пациентов с лихорадкой в период нейтропении, было следующим: 79% – грамположительные бактерии, 19% – грамотрицательные, 2% – дрожжеподобные грибы. В последние 2 года наблюдается выделение из гемокультур значительного числа (более 50%) полирезистентных штаммов синегнойной палочки.

Безусловно, спектр грамотрицательных микроорганизмов, их чувствительность к АМП характеризуются вариабельностью в отдельных клиниках. В связи с этим при выборе АМП, применение которого допускается при нейтропении, следует руководствоваться прежде всего ретроспективными результатами максимальной чувствительности к нему внутрибольничных микроорганизмов в каждом конкретном стационаре.

Пероральная АМТ и лечение пациентов в амбулаторных условиях

В клинических исследованиях показано, что лечение тщательно отобранных пациентов с нейтропенической лихорадкой исключительно пероральными АМП является допустимым у взрослых с низким риском развития осложнений [39–53]. В целом пероральные антибиотики могут быть использованы только для лечения пациентов, не имеющих явных очагов бактериальной инфекции и других (кроме лихорадки) признаков системной воспалительной реакции (гипотензия, озноб).

Некоторые пациенты могут получать пероральную АМТ в

амбулаторных условиях, хотя в большинстве исследований по использованию пероральных форм препаратов включались госпитализированные пациенты [43, 45]. Наиболее подходящими кандидатами для амбулаторного лечения являются пациенты с восстановленным нормальным содержанием фагоцитов, чем больные со сниженным их числом.

Факторы, ассоциированные с низким риском инфекционных осложнений при нейтропенической лихорадке, перечислены в табл. 2 [4, 42–53]. Эти критерии могут быть использованы в качестве рекомендаций по отбору пациентов для амбулаторного лечения.

В проведенном недавно международном исследовании, включавшем 1139 онкологических больных нейтропенической лихорадкой, была разработана и утверждена система балльной оценки, позволяющая выявить пациентов группы низкого риска развития осложнений и летальных исходов. Факторами, определяющими низкий риск развития инфекционных осложнений, являются: возраст менее 60 лет (исключение составляет детский возраст), полная или частичная ремиссия онкологического заболевания, отсутствие или умеренно выраженные клинические симптомы болезни, появление лихорадки у пациента в амбулаторных условиях, температура тела менее 39°C, отсутствие изменений при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки, отсутствие гипотензии, частота дыхательных движений ≤ 24 в минуту, отсутствие хронических заболеваний легких, сахарного диабета, нарушения сознания и других симптомов нарушения психики, а также отсутствие кровопотери, дегидратации, отсутствие в анамнезе микозов, курсов

Таблица 2. **Факторы, определяющие низкий риск развития тяжелых инфекций у пациентов с нейтропенией [4, 42–49, 51–53]**

Абсолютное содержание нейтрофилов ≥ 100 клеток/ мм^3
Абсолютное содержание моноцитов ≥ 100 клеток/ мм^3
Отсутствие инфильтративных изменений на рентгенограмме органов грудной клетки
Нормальные показатели функций почек и печени
Продолжительность нейтропении < 7 дней
Исчезновение нейтропении предполагается менее чем через 10 дней
Ранние признаки восстановления функции костного мозга
Отсутствие катетерассоциированной инфекции
Злокачественное новообразование в фазе ремиссии
Пиковая температура тела $< 39,0$ °C
Отсутствие неврологической симптоматики
Отсутствие признаков болезни
Отсутствие абдоминального болевого синдрома
Отсутствие следующих состояний: шок, гипоксия, пневмония или инфекция внутренних органов, рвота или диарея

противогрибковой терапии в течение предыдущих 6 мес до появления лихорадки.

Для расчета индекса риска используются 7 критериев, каждый из которых оценивается целым числом (табл. 3). Значение индекса, большее или равное 21, свидетельствует о низком риске с показателем положительного прогноза 91% (специфичность – 68%, чувствительность – 71%). Это исследование в целом подтвердило данные, полученные ранее J.A. Talcott и соавт. [51].

R.J. Klaasseeen и соавт. [46] разработали и утвердили прогностическое правило в отношении детей с онкологическими заболеваниями и нейтропенической лихорадкой. Дети с абсолютным числом моноцитов периферической крови при поступлении $\geq 100/\text{мм}^3$, отсутствием сопутствующих болезней и изменений на рентгенограммах органов грудной клетки составляют группу низкого риска развития тяжелых бактериальных инфекций.

В качестве альтернативы стартовой терапии в амбулаторных условиях может служить кратковременное стационарное

лечение, включающее стартовую терапию парентеральными АМП, исключение фульминантных форм инфекции и культуральное исследование с идентификацией возбудителя [52, 53].

В дополнение к указанным требованиям, позволяющим проводить амбулаторное лечение лихорадки при нейтропении, можно добавить еще два. Первое из них – территориальная отдаленность пациента от наблюдающей его клиники не должна превышать 1–2 ч пути на автомобиле. Другое обязательное условие амбулаторного ведения таких больных – обеспечение (гарантия) госпитализации в любое время суток при ухудшении состояния; больной должен быть об этом осведомлен и может быть доставлен в наблюдающий его стационар без предварительного осмотра врача.

Внутривенная АМТ

Первый шаг при выборе АМТ у пациентов с нейтропенической лихорадкой – определение места лечения пациента и способа введения АМП – внутривенно или перорально. На рис. 1 представлены *три* основные схемы терапии парентеральными препара-

тами, сходные по своей эффективности. Они включают следующие режимы:

- 1) монотерапию;
- 2) комбинацию двух АМП без гликопептида (ванкомицина);
- 3) комбинацию гликопептида (ванкомицина) с одним или двумя АМП других групп.

Монотерапия

В нескольких исследованиях было показано отсутствие существенных различий в эффективности монотерапии и комбинации препаратов, назначаемых для эмпирического лечения пациентов с неосложненной нейтропенической лихорадкой [54–71]. В качестве препаратов для монотерапии могут быть эффективно использованы цефалоспорины III–IV поколений (цефтазидим или цефепим) и карбапенемы (имипенем или меропенем) [68, 72–78].

Практические врачи должны помнить о возможности снижения эффективности цефалоспоринов при продукции возбудителем *β -лактамаз расширенного спектра* (ESBL) [36]. Цефепим, имипенем и меропенем в отличие от цефтазида обладают высокой активностью в отношении пневмококков и зелениющих стрептококков. Показано, что присоединение к лечению больных ванкомицина требуется значительно реже при использовании для монотерапии цефепима, чем цефтазида [75].

В нескольких исследованиях, включавших онкологических пациентов с нейтропенической лихорадкой, клиническая эффективность была значительно выше у пациентов, получавших меропенем, чем у больных, лечившихся цефтазидимом [74, 76]. Также установлено, что пиперациллин/тазобактам может эффективно использоваться в качестве монотерапии, но по сравнению с

другими препаратами он недостаточно изучен [64, 65].

В ходе лечения необходим тщательный контроль над эффективностью терапии, развитием вторичной инфекции, *нежелательными лекарственными реакциями* (НЛР) и формированием антибиотикорезистентности. При прогрессировании клинических симптомов может потребоваться усиление терапии. В частности, перечисленные препараты не активны в отношении большинства штаммов коагулазонегативных стафилококков, MRSA, VRE, некоторых пенициллинорезистентных штаммов *S. pneumoniae* и зеленящих стрептококков.

Изучалось также использование фторхинолонов в качестве препаратов для монотерапии. Однако в немногочисленных исследованиях получены как положительные [77–79], так и отрицательные результаты [80, 81]. Широкое использование фторхинолонов с профилактической целью при нейтропении ограничивает их применение в качестве стартовой терапии. Учитывая имеющиеся эффективные антибиотики для внутривенной монотерапии, фторхинолоны не должны рассматриваться в качестве препаратов для рутинного использования при эмпирической АМТ.

Применение аминогликозидов в качестве средств монотерапии является неоправданным даже в случае выделения штаммов возбудителя, чувствительных *in vitro* к препаратам данной группы.

Комбинация двух антибиотиков без гликопептида (ванкомицина)

Наиболее часто используемыми режимами (исключая схемы с ванкомицином) являются комбинации:

– аминогликозида (гентамицин, тобрамицин, амикацин) и

антисинегнозного пенициллина (тикарцилин/клавуланат или пиперациллин/тазобактам);

– аминогликозида и цефалоспорины с антисинегнозной активностью (цефепим или цефтазидим);

– аминогликозида и карбапенема (имипенем или меропенем).

Очевидным преимуществом комбинированной терапии являются выраженный синергизм действия β -лактамов и аминогликозидов [82] и снижение риска селекции резистентных штаммов в ходе лечения [83, 84]. Основными недостатками являются:

– неудовлетворительная активность комбинации цефтазидим + аминогликозид в отношении грамположительных микроорганизмов;

– нефротоксичность;

– ототоксичность;

– риск развития гипокалиемии при использовании аминогликозидов и карбоксипенициллинов.

В нескольких исследованиях было показано, что однократное введение суточной дозы аминогликозида в комбинации с цефтриаксоном обладает такой же эффективностью, как многократное введение этих препаратов [85], и одинаковой эффективностью с монотерапией цефтазидимом [54]. Однако количество данных недостаточно для рекомендации этих режимов в качестве практического стандарта терапии. У пациентов с нарушенной функцией почек необходимо проводить мониторинг уровня аминогликозидов в сыворотке крови и осуществлять коррекцию дозы до тех пор, пока не будет достигнута оптимальная терапевтическая концентрация.

Комбинации фторхинолонов с β -лактамами антибиотиками или гликопептидами являются альтернативой для пациентов, не

получавших фторхинолоны с профилактической целью. Новые препараты этой группы (моксифлоксацин, гатифлоксацин и левофлоксацин) уже использовались в некоторых исследованиях у пациентов со злокачественными новообразованиями, однако возможность их применения у данной категории больных требует дальнейшего изучения [86–89]. В недавно проведенном крупном сравнительном исследовании было показано, что комбинация ципрофлоксацина с пиперациллином/тазобактамом обладает такой же эффективностью, как и сочетание последнего с тобрамицином [90].

Любой режим эмпирической АМТ должен включать в себя препарат, активный в отношении *P. aeruginosa* [91].

Комбинация гликопептида (ванкомицина) с АМП других групп

Включение ванкомицина в схемы эмпирической АМТ может быть целесообразным у следующих групп пациентов [92]:

1) подозрение на тяжелую катетерассоциированную инфекцию;

2) наличие подтвержденной инфекции, вызванной пенициллинорезистентными штаммами пневмококков или MRSA;

3) выделение из крови грамположительных микроорганизмов до видовой идентификации и получения данных об их чувствительности к антибиотикам;

4) гипотензия или другие симптомы поражения сердечно-сосудистой системы.

Исследования Европейской организации по исследованию и лечению раковых заболеваний и Канадского национального института рака показали, что ванкомицин, как правило, не является обязательным компонентом эмпирической АМТ, но может быть

использован для модификации проводимой схемы лечения [30, 93].

Инфекции, вызванные грамположительными микроорганизмами, часто имеют благоприятное и малосимптомное течение. Однако в некоторых случаях возбудитель может оказаться чувствительным только к ванкомицину, вызывая тяжелые формы болезни, приводящие к летальному исходу в первые 24 ч при отсутствии своевременно назначенной адекватной терапии.

Несмотря на то что в исследованиях не доказано влияния раннего назначения ванкомицина на уровень общей летальности при инфекциях, вызванных грамположительными кокками, летальность пациентов с инфекциями, обусловленными резистентными к β -лактамам грамположительными микроорганизмами, может оказаться гораздо выше, если ванкомицин отсутствует в схемах стартовой АМТ [94, 95]. Некоторые микроорганизмы, такие, как *Bacillus* spp. или *C. jeikeium*, чувствительны только к ванкомицину, однако инфекции, вызванные ими, как правило, не протекают фульминантно.

При определенных условиях показаниями к назначению ванкомицина в качестве препарата эмпирической АМТ могут быть интенсивная химиотерапия, сопровождающаяся тяжелым повреждением слизистых оболочек (например, при использовании высоких доз цитарабина), или увеличение риска развития инфекций, вызванных пенициллинорезистентными штаммами стрептококков, применение фторхинолонов с целью профилактики при нейтропении до развития лихорадки. Внезапное повышение температуры тела выше 40° С может служить прогностическим признаком развития сеп-

сиса, вызванного зелеными стрептококками [95].

В нескольких клинических исследованиях оценивалась эффективность использования у пациентов с нейтропенической лихорадкой комбинаций ванкомицина с различными антибиотиками: имипенемом [72, 96], цефепимом [60], амикацином и тикарциллином [94], меропенемом [74], ципрофлоксацином [97], азтреонамом [98, 99], цефтазидимом [100–104], цефтазидимом и амикацином [30, 103], тобрамицином и пиперациллином [105, 106], тикарциллином [93], цефтазидимом и тикарциллином [38]. Несмотря на широкое в прошлом использование комбинации цефтазидима с ванкомицином, высокий риск формирования штаммов, резистентных к цефтазидиму, оправдывает в некоторых стационарах рекомендации по использованию комбинации ванкомицина преимущественно с цефепимом или карбапенемами (имипенемом или меропенемом).

Линезолид может быть эффективно использован для лечения инфекций, вызванных как чувствительными, так и устойчивыми к другим антибиотикам грамположительными микроорганизмами, включая VRE [107].

В России назначаются аналогичные АМП в режиме эмпирической терапии у лихорадящих пациентов с нейтропенией. Лечение проводится одним антибиотиком или комбинацией АМП. В качестве монотерапии используются цефалоспорины IV поколения (цефепим) и карбапенемы (имипенем, меропенем).

Показания к назначению цефтазидима или цефепима – это практически все случаи инфекционных осложнений при нейтропении, за исключением инфекций, с высокой вероятностью вызванных грамотрицательными бактериями (молниеносно воз-

никшее повышение температуры тела с ознобами и гипотензией – систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст., наличие парапроктита или иных симптомов повреждения в области прямой кишки). В этих случаях цефтазидим или цефепим назначаются в сочетании с аминогликозидом.

Показания к назначению карбапенемов (имипенема, меропенема) на первом этапе эмпирической АМТ:

- больные с впервые выявленным острым лейкозом и с высоким риском развития жизнеугрожающих инфекций (возраст старше 50 лет, повышение уровня мочевой кислоты в крови, большая масса опухоли);

- больные с впервые выявленным острым лейкозом, но те случаи, когда проводить противоопухолевую терапию необходимо уже на фоне присоединившейся инфекции (например, пневмонии);

- больные с апластической анемией, особенно после курсов лечения антилимфоцитарным глобулином;

- больные после трансплантации костного мозга, прежде всего пациенты, имевшие тяжелые инфекции на предшествующих этапах цитостатической терапии.

Представлены показания, при которых применение карбапенемов на первом этапе эмпирической АМТ является оправданным, альтернативой им может быть комбинированная терапия.

Комбинированная терапия проводится сочетанием цефалоспорина III–IV поколений с аминогликозидом или карбокси-/уреидопенициллина с аминогликозидом. Последние назначаются однократно или 3 раза в сутки. Применение карбенициллина в суточной дозе 30 г возможно лишь в клиниках с высокой чувствительностью к нему внутрибольничных микроорга-

низмов, что в нашей стране встречается редко.

К сожалению, мониторинг уровня аминокликозидов в крови не проводится в России, и наиболее частыми осложнениями в ходе терапии данными препаратами являются нефро- и ототоксичность. Показаниями к выбору комбинации антибиотиков, содержащей аминокликозид, является подозреваемая или доказанная инфекция, вызванная грамотрицательными бактериями в клиниках, где отмечается высокая частота выделения грамотрицательных бактерий из гемокультур.

Применение ванкомицина на первом этапе эмпирической АМТ ограничено и оправданно лишь в клиниках с высокой частотой регистрации инфекций, вызванных зеленым стрептококком, MRSA и *E. faecium*. В этих случаях ванкомицин назначается одновременно с антибиотиком, применение которого допускается в качестве монотерапии, или в сочетании с другими АМП.

Следует отметить низкую частоту инфекций, вызванных зелеными стрептококками, в гематологических клиниках России. По данным Гематологического научного центра РАМН, зеленые стрептококки в 2001 г. были выделены в 6 (2%) из 300 гемокультур.

V. АМТ НА ПЕРВОЙ НЕДЕЛЕ ЛЕЧЕНИЯ

Применения АМП в течение 3–5 дней обычно достаточно для определения эффективности терапии. Все решения, касающиеся дальнейшего лечения, должны приниматься на основании оценки следующих критериев: наличие пневмонии или бактериемии, исчезновение лихорадки, ухудшение состояния пациента. У не-

которых больных может наблюдаться очень быстрое (менее чем за 3 сут) ухудшение состояния, что требует пересмотра стартовой АМТ.

В нескольких клинических исследованиях время исчезновения лихорадки у пациентов с нейтропенией, получавших АМП, включая цефепим, цефтазидим, цiproфлоксацин, имипенем и пиперациллин (вместе или без аминокликозидов), составляло 2–7 дней (в среднем – 5 сут) [30, 85, 104, 109–111].

В недавно проведенном анализе 488 случаев нейтропенической лихорадки время, необходимое для достижения эффекта от лечения, составило в среднем 5–7 дней [112]. Сроки, в течение которых исчезает лихорадка, составляют в среднем 2 дня у пациентов группы низкого риска [43, 45] и 5–7 дней – у пациентов группы высокого риска. При необходимости, даже при сохраняющейся лихорадке, лечащий врач может отложить пересмотр АМТ на 5 дней, но только в случае отсутствия необходимости ее модификации, которая может быть обусловлена ухудшением состояния или новыми результатами бактериологического исследования.

Отсутствие лихорадки в течение 3–5 дней лечения

Если идентифицирован возбудитель, то при необходимости можно изменить режим АМТ, чтобы обеспечить пациенту оптимальное лечение с наибольшей безопасностью и максимальной стоимостью. В то же время необходимо продолжать прием антибиотиков широкого спектра с целью предотвращения развития бактериемии. АМТ должна продолжаться не менее 7 дней или до получения микробиологического подтверждения полной эрадикации возбудителя, исчез-

новения всех очагов инфекции и отсутствия клинически значимых симптомов (рис. 2).

Желательно, чтобы к моменту завершения АМТ число нейтрофилов периферической крови составляло $\geq 500/\text{мм}^3$. При затяжной нейтропении и достижении указанных показателей возможно прекращение АМТ при содержании нейтрофилов $< 500/\text{мм}^3$. Данный подход может быть использован только у тщательно обследованных пациентов, не имеющих повреждений слизистых оболочек и кожного покрова (отсутствие мукозитов, язв, признаков катетерассоциированной инфекции, кровотечений), при условии, что им не планируется в ближайшее время проведение инвазивных процедур и интенсивной химиотерапии.

При отсутствии инфекции (пневмонии, энтероколита, тифлита, эндокардита, катетерассоциированной инфекции или тяжелого целлюлита) и отрицательных результатах культурального исследования у комплаентных пациентов внутривенную терапию можно заменить комбинацией пероральных препаратов – цiproфлоксацина и амоксициллина/клавуланата через 2 или более дней от начала лечения [43, 45].

В двух клинических исследованиях [52, 53] у детей было показано, что ступенчатая терапия с переходом от внутривенного введения антибиотиков к монотерапии цефиксимом через 48–72 ч от начала лечения обладает такой же эффективностью, что и продолжение внутривенного использования АМТ. Критериями прекращения внутривенной терапии и перехода на пероральный прием цефиксима у детей являются: отсутствие симптомов сепсиса (озноб, артериальная гипотензия, снижение объема циркулирующей крови), отсутствие тяжелого воспали-

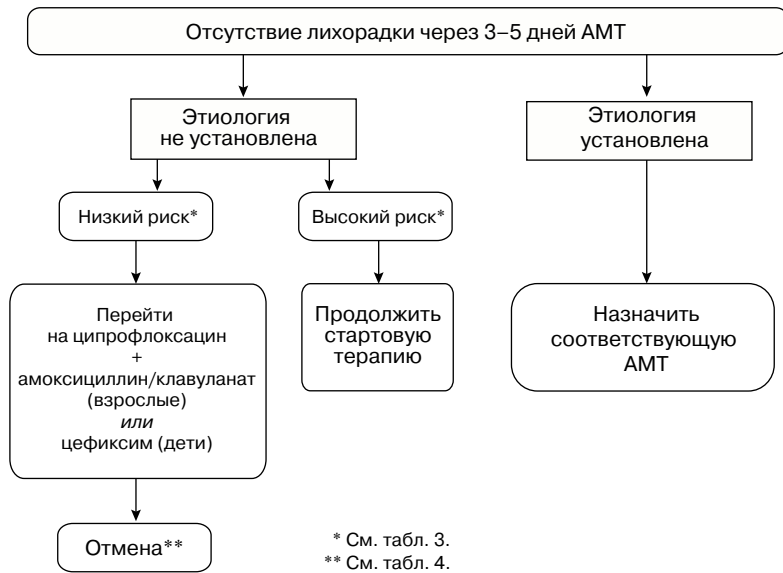


Рис. 2. Алгоритм ведения пациентов при отсутствии лихорадки после 3–5-го дня от начала АМТ

тельного процесса слизистых оболочек как при поступлении, так и в период пребывания в стационаре, отсутствие лихорадки в течение 48 ч и более, содержание нейтрофилов в периферической крови $\geq 100/\text{мм}^3$, низкий риск развития осложнений.

Описанные контролируемые клинические исследования как у взрослых [43, 45], так и у детей [52, 53] проводились в условиях стационара, в связи с чем не следует предполагать, что такие же результаты будут получены при продолжении лечения пациентов пероральными антибиотиками в амбулаторных условиях.

Некоторые исследователи утверждают, что АМТ может быть завершена ранее чем через 7 сут у пациентов без подтвержденной инфекции и с признаками раннего восстановления функции костного мозга [113–116]. Однако пока нет достоверных данных, позволяющих рекомендовать такой подход для практического применения.

Критерии отмены АМП:

– нормальная температура тела в течение 5 дней (максимально

допустимый подъем вечерней температуры тела – $37,3^\circ\text{C}$);

– число лейкоцитов в крови $(0,7–0,8) \times 10^9/\text{л}$ (подтверждено результатами двух анализов крови);

– отсутствие очага инфекции; – отрицательные результаты культурального исследования крови и мочи.

Переход с внутривенной формы введения антибиотиков на пероральный прием используется крайне редко. Причинами являются длительное пребывание больного в стационаре и низкая чувствительность внутрибольничных патогенов к ципрофлоксацину.

Пациенты с лихорадкой, сохраняющейся в течение 3–5 дней от начала терапии

При сохранении лихорадки более 3 сут у пациентов, у которых не обнаружен очаг инфекции и не идентифицирован возбудитель, необходимо предположить следующие варианты:

– наличие инфекции, вызванной другими (не бактериями) возбудителями;

– бактериальная инфекция, вызванная резистентным штаммом;

– присоединение вторичной инфекции;

– низкие концентрации АМП в сыворотке крови и тканях;

– лекарственная лихорадка;

– локализация инфекции в местах с недостаточным кровоснабжением (например, абсцессы или катетеры).

При оценке статуса пациента через 3 дня от начала лечения необходимо попытаться установить факторы, определяющие неэффективность терапии (рис. 3). В то же время у некоторых пациентов с микробиологически подтвержденной бактериальной инфекцией и получающих адекватную терапию для исчезновения лихорадки необходимо 5 и более дней [30, 85, 104, 111, 112].

Повторная оценка статуса включает анализ всех предыдущих результатов культурального исследования, тщательное физикальное обследование, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, оценку состояния сосудистых катетеров, повторное культуральное исследование образцов крови и материала, взятого из мест возможной локализации инфекции, инструментальное исследование любого органа, подозрительного на роль очага инфекции. В оценке эффективности лекарственной терапии может помочь определение концентрации антибиотиков в сыворотке крови (терапевтический лекарственный мониторинг), особенно аминогликозидов.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и КТ с высокой разрешающей способностью могут уточнить диагностику пневмонии, синусита и тифлита. При установлении причины лихорадки или получении доказательств неэффективности стартовой АМТ не-

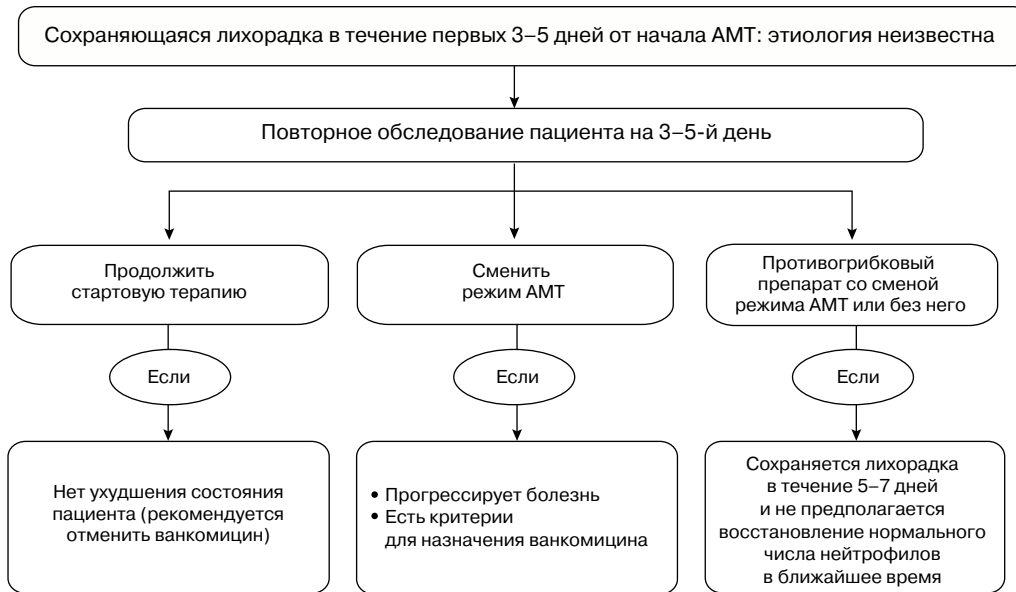


Рис. 3. Рекомендации по ведению пациентов с лихорадкой, сохраняющейся после 3–5-го дня от начала лечения, и неясной ее причиной

обходимо модифицировать лечение соответствующим образом.

Существуют *три* возможных варианта дальнейшего ведения пациентов, у которых лихорадка сохраняется более 5 дней от начала АМТ, а при повторной оценке статуса не установлена причина (рис. 3):

- 1) продолжить лечение стартовым антибиотик(ами);
- 2) заменить или добавить антибиотик(и);
- 3) добавить в лечение противогрибковый препарат с изменением стартового режима АМТ или без его модификации.

Четвертый вариант – отмена всех АМП – не обсуждается в качестве альтернативы в этих рекомендациях, но в некоторых индивидуальных случаях (например, неинфекционная природа лихорадки) врач может отказаться от дальнейшего применения антибиотиков.

При отсутствии явных изменений в состоянии пациента (например, сохранение лихорадки при стабильном клиническом состоянии) в течение 4–5 дней от

начала эмпирической АМТ и отрицательных результатах повторной оценки статуса пациента может быть продолжено использование стартового режима. Это решение еще более оправданно, если в ближайшие 5 сут ожидается восстановление нормального количества нейтрофилов в периферической крови.

При прогрессировании болезни или появлении осложнений (боли в животе, связанные с развитием энтероколита или тифлита, появление новых или усиление старых повреждений слизистых оболочек, воспалительный процесс места введения сосудистых катетеров или области выхода дренажей, появление инфильтратов в легких, развитие токсичности или НЛР, изменение микробного спектра слизистых оболочек) на фоне эмпирической АМТ необходимо принять решение о смене препарата или добавлении нового антибиотика. Выбор любого из вариантов должен проводиться обязательно с учетом стартового режима АМТ.

Если начальным режимом была монотерапия или комбинация двух антибиотиков без ванкомицина, то при наличии хотя бы одного критерия для назначения ванкомицина из указанных ранее необходимо добавить данный препарат в схему лечения. В случае выделения специфического возбудителя из крови или очага инфекции необходимо назначение соответствующего АМП с продолжением приема антибиотиков широкого спектра действия.

Если в стартовый режим АМТ включен ванкомицин, то необходимо исключить данный препарат в дальнейшем в связи с опасностью формирования ванкомицинорезистентных штаммов. Другие препараты, входящие в стартовый режим, могут быть оставлены для дальнейшего лечения при условии, что у пациента отсутствуют признаки прогрессирования инфекции. Если пациент относится к группе низкого риска (рис. 2), то можно перейти от внутривенной терапии к пероральным АМП даже при сохранении лихорадки.

Третий шаг – решение вопроса о назначении противогрибковых препаратов. В большинстве случаев препаратом выбора является амфотерицин В. В исследованиях, проведенных в 1982 [118] и 1989 гг. [119], было установлено, что приблизительно у $\frac{1}{3}$ всех пациентов с нейтропенической лихорадкой, у которых через 7 дней не наблюдается эффекта от АМТ, имеется системный микоз, обусловленный в большинстве случаев *Candida* spp. или *Aspergillus* spp.

Большинство клиницистов, несмотря на расхождения во взглядах на необходимость и сроки включения амфотерицина В в схемы эмпирической терапии, считают, что пациенты с тяжелой нейтропенией и лихорадкой, у которых, несмотря на использование АМП широкого спектра действия, лихорадка сохраняется в течение 5 и более дней, являются кандидатами для назначения антимикотических препаратов. В отдельных случаях необходимость и сроки назначения данного препарата определяются клиническими особенностями течения болезни.

Это могут быть следующие пациенты:

- с отсутствием явных признаков грибковой инфекции;
- у которых не выделены ни *Candida* spp., ни *Aspergillus* spp.;
- у которых предполагается восстановление числа нейтрофилов крови в ближайшие несколько дней.

В этих случаях у клинически стабильных пациентов лечение амфотерицином В следует прекратить, но при условии тщательного наблюдения за их состоянием.

Перед назначением амфотерицина В следует провести тщательное обследование больных для подтверждения системного микоза (биопсия пораженных

участков, рентгенография органов грудной клетки и придаточных пазух носа, эндоскопическое исследование носовой полости для исключения синусита, КТ органов грудной клетки и ЖКТ, культуральное исследование). Необходимо отметить, что КТ, проведенная после восстановления нормального содержания нейтрофилов, может выявить новые очаги инфекции, несмотря на эффективное лечение.

В сравнительных исследованиях показано, что для эмпирической терапии в качестве альтернативы амфотерицину В диоксихолату могут быть использованы его липосомальные формы. Несмотря на то что по эффективности они не превосходят обычный амфотерицин В, при их применении отмечена меньшая частота развития токсических эффектов [119–122]. Например, в исследованиях, проводивших сравнение амфотерицина В с его липосомальной формой (амбизом®), оба препарата показали одинаковую клиническую эффективность, но при применении обычного амфотерицина В значительно чаще возникали рецидивы микоза и НЛР [120].

В двух проспективных рандомизированных клинических исследованиях было установлено, что флуконазол может быть приемлемой альтернативой амфотерицину В в качестве препарата эмпирической противогрибковой терапии в стационарах с низкой частотой плесневых микозов, вызванных *Aspergillus* spp. и резистентными штаммами *Candida* spp. (*C. krusei* и некоторые штаммы *C. glabrata*). Не следует назначать флуконазол в качестве стартовой терапии у пациентов с клиническими симптомами синусита, рентгенологически подтвержденной инфекцией нижних дыхательных путей и у лиц, получав-

ших флуконазол с профилактической целью. К этой группе также относятся пациенты с микробиологически подтвержденной инфекцией, вызванной *Aspergillus* spp.

Пациенты с поражением нижних дыхательных путей или синуситом имеют высокий риск развития инфекции, вызванной *Aspergillus* spp. или другими плесневыми грибами.

Амфотерицин В обладает более широким спектром активности, чем флуконазол. В то же время он не способен предотвратить в дальнейшем развитие инвазивных микозов [123, 124]. В проведенном недавно метаанализе сравнения эффективности липосомальных форм амфотерицина В, азолов и обычного амфотерицина В деоксихолата у пациентов с нейтропенической лихорадкой не выявлено значительных преимуществ лечения каким-либо из перечисленных препаратов [125]. В контролируемом клиническом исследовании 384 онкологических пациентов с нейтропенией была продемонстрирована одинаковая клиническая эффективность итраконазола и амфотерицина В при использовании их в качестве препаратов эмпирической терапии. При применении итраконазола зарегистрировано меньшее число НЛР [126].

Каспофунгин, препарат из группы эхинокандинов, недавно был одобрен *Администрацией по контролю лекарственных препаратов и пищевых продуктов* (FDA) США для лечения инвазивного аспергиллеза, рефрактерного к терапии амфотерицином В и итраконазолом. Однако в настоящее время недостаточно доказательных данных, позволяющих рекомендовать этот препарат для терапии микозов у пациентов с нейтропенической лихорадкой.

Тактика АМТ, принятая в России

При стабильном состоянии пациента оценка эффективности АМП проводится на 4–5-й день после их назначения. Продолжается терапия прежними антибиотиками при стабильном состоянии больного, критериями которого являются:

- стабильная гемодинамика;
- отсутствие озноба;
- лихорадка на прежних уровнях или несколько ниже по отношению к исходному;
- отсутствие дополнительных очагов инфекции;
- положительная динамика со стороны «старых» очагов инфекции или состояние их без изменений.

Ванкомицин или амфотерицин В назначаются дополнительно при ухудшении состояния больного или появлении новых очагов инфекции. При констатации новых очагов инфекции выбор АМП определяется результатами микробиологических исследований или клиническими симптомами возникшего инфекционного процесса. Если не удастся выявить очаг инфекции или микроорганизм, то выбор в назначении ванкомицина или амфотерицина В может определяться следующими показаниями.

Показания к назначению ванкомицина на *втором* этапе эмпирической АМТ:

- подозрение на катетерассоциированную инфекцию;
- выраженный стоматит, обусловленный грамположительными бактериями;
- колонизация слизистой оболочки полости рта резистентными к β -лактамам антибиотикам штаммами *S. pneumoniae* или MRSA.

В клиниках с низкой частотой выявления оксациллинорезис-

тентных стафилококков вместо ванкомицина может применяться оксациллин или другие антистафилококковые β -лактамы (амоксциллин/клавуланат, цефалоспорины I–II поколений).

Показания к назначению амфотерицина В на *втором* этапе эмпирической АМТ:

- сохраняющаяся «глубокая» нейтропения (нейтрофилов менее 100/мкл);
- колонизация слизистой оболочки ЖКТ (ротоглотка и/или кишечник) *Candida* spp.;
- длительная (более 2–3 нед) терапия системными АМП;
- применение глюкокортикоидов;
- пневмония.

Третий этап эмпирической АМТ включает соответственно назначение ванкомицина или амфотерицина В.

Присоединение пенициллинов и макролидов с целью воздействия на стрептококки не оправданно в схемах АМТ, включающих цефепим, и обоснованно в схемах, включающих цефтазидим.

Присоединение к карбапенемам амикацина обоснованно лишь при подозрении на инфекцию, вызванную синегнойной палочкой, и в клиниках, где сохраняется высокая активность карбапенемов в отношении к *P. aeruginosa*.

При появлении новых очагов инфильтрации в легких или увеличении в размерах имеющихся очагов дополнительно назначается амфотерицин В в дозе 1 мг/кг.

В случаях нормализации температуры тела при дополнительном назначении антимикотических препаратов (амфотерицин В или флуконазол) все антибиотики могут быть отменены на 3–4-й день, если число лейкоцитов превышает 500/мкл и имеется отчетливая тенденция к повышению их числа. Лечение противогриб-

ковыми препаратами продолжается в течение 14 дней.

Если после назначения антимикотических препаратов нормализовалась температура тела, но сохранился глубокий агранулоцитоз, то лечение АМП широкого спектра действия продолжается до тех пор, пока число лейкоцитов не достигнет 500/мкл или появится явная тенденция к его повышению (300–400/мкл).

При подозрении на микотическую инфекцию в качестве эмпирической терапии может применяться флуконазол. Если после 2 дней эмпирического применения флуконазола не снижается температура тела, то необходимо назначить амфотерицин В.

При пневмонии и стойкой лихорадке на фоне терапии антибиотиками широкого спектра действия назначается только амфотерицин В.

VI. ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Один из наиболее важных критериев прекращения АМТ – содержание нейтрофилов в периферической крови. АМТ может быть прекращена при отсутствии инфекционного процесса после 3 дней лечения, уровне нейтрофилов периферической крови $\geq 500/\text{мм}^3$, сохраняющемся в течение 2 сут, отсутствии лихорадки в течение ≥ 48 ч.

При исчезновении у пациента лихорадки, но сохраняющейся нейтропении некоторые специалисты рекомендуют продолжить АМТ внутривенными или пероральными препаратами до восстановления нормального содержания нейтрофилов [108, 127, 128]. Данный подход может повышать риск развития токсических реакций и суперинфекции грибами или антибиотикорезис-

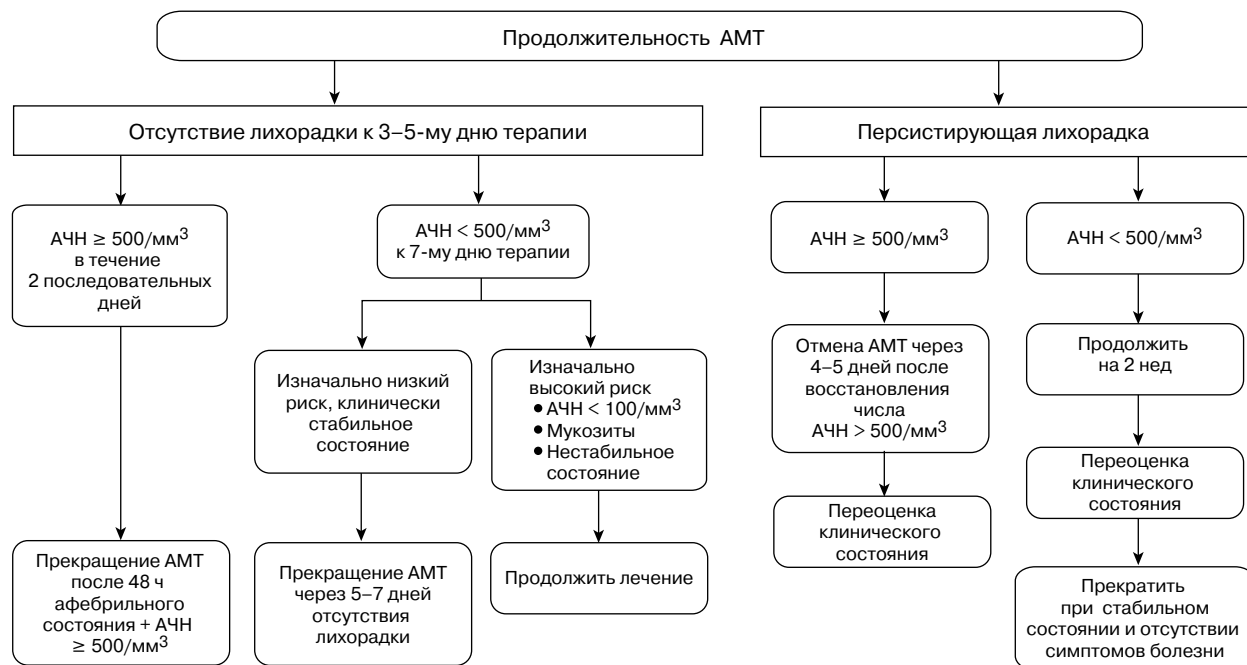


Рис. 4. Алгоритм определения продолжительности АМТ. АЧН – абсолютное число нейтрофилов

тентными штаммами микроорганизмов [129].

Рациональной тактикой является прекращение АМТ после 5–7 дней нормальной температуры тела у пациентов с клинически стабильным течением инфекции, отнесенных к моменту начала лечения в группу низкого риска, не имевших явных клинических симптомов болезни, а также ее признаков по данным рентгенологического и лабораторного исследований и при условии нормализации показателей общего анализа крови [44, 113, 127, 130, 131].

Если АМТ была прекращена до исчезновения нейтропении, то пациент должен находиться под тщательным наблюдением, а в случае повторного появления лихорадки и признаков бактериальной инфекции должна быть немедленно возобновлена внутривенная АМТ (рис. 4) [132].

АМТ следует продолжать на протяжении всего периода нейтропении у пациентов со значи-

тельным снижением числа нейтрофилов ($< 100/\text{мм}^3$), поражением слизистых оболочек полости рта и ЖКТ, нестабильным клиническим состоянием, а также при наличии других факторов риска. У пациентов с длительной нейтропенией, у которых невозможно предсказать сроки исчезновения нейтропении, терапия может быть прекращена через 2 нед при отсутствии очагов инфекции и имеющейся возможности тщательного наблюдения за состоянием пациента. Некоторые специалисты рекомендуют переход от терапевтического режима АМТ к одной из профилактических схем [128, 129, 133].

Продолжительность терапии амфотерицином В, по данным нескольких рекомендаций, различна. При выявлении системного микоза длительность курса лечения определяется видом возбудителя и распространенностью поражения. Однако при отсутствии грибковой инфекции сроки терапии амфотерицином В или

другими антимикотиками остаются до конца неизвестными.

Согласно рекомендациям некоторых специалистов, амфотерицин В может быть отменен при восстановлении нормального содержания нейтрофилов, стабильном состоянии пациента и отсутствии признаков инфекционного процесса по данным КТ органов грудной клетки и брюшной полости [134, 135]. У пациентов с клинически стабильным состоянием и длительной нейтропенией использование амфотерицина В можно прекратить после 2 нед применения стандартных доз при отсутствии признаков инфекционного процесса по данным клинического течения, рентгенологического исследования или КТ органов грудной клетки и брюшной полости [136, 137].

У пациентов с клинической картиной инфекционного процесса, а также у больных, относящихся к группе высокого риска, следует продолжать терапию антибиотиками и амфотерици-

ном В на протяжении всего периода нейтропении с учетом предполагаемых сроков нормализации картины крови.

Другим подходом у пациентов с клинически стабильным состоянием и сохраняющейся лихорадкой, который, по мнению некоторых экспертов, является более предпочтительным, может быть отмена АМП после 4 дней лечения при отсутствии признаков инфекции и эффекта от терапии. Однако в этой ситуации даже при условии тщательного постоянного наблюдения за состоянием пациента возможно развитие инфекции в более поздние сроки, которая тем не менее хорошо поддается лечению [132]. У этих пациентов при сохранении лихорадки более 5–7 дней от начала стартовой АМП следует назначить эмпирическую терапию амфотерицином В, несмотря на отмену антибиотиков.

У пациентов с нормализовавшимся содержанием нейтрофилов ($\geq 500/\text{мм}^3$), но сохраняющейся, несмотря на применение АМП широкого спектра действия, лихорадкой следует провести диагностический поиск микозов (особенно хронического системного кандидоза, аспергиллеза, гистоплазмоза и трихоспороза), микобактериальной или вирусной инфекции [138].

АМП, как правило, может быть прекращена, несмотря на сохраняющуюся в течение 4–5 дней лихорадку, при условии восстановления нормального количества нейтрофилов ($\geq 500/\text{мм}^3$) и отсутствия признаков инфекции. УЗИ органов брюшной полости (предпочтительнее КТ или магнитно-резонансная томография) может оказать помощь в выявлении системного микоза. По мере увеличения количества нейтрофилов в периферической крови могут обнаруживаться или становиться более распространенными

поражение селезенки, печени и/или почек.

Рекомендации по продолжительности АМП представлены на рис. 4.

VII. ПРИМЕНЕНИЕ ПРОТИВОВИРУСНЫХ ПРЕПАРАТОВ

В большинстве случаев при отсутствии симптомов вирусной инфекции у пациентов с нейтропенической лихорадкой эмпирическая терапия противовирусными препаратами не показана. При симптомах поражения кожи или слизистых оболочек, вызванных вирусом простого герпеса или вирусом *varicella-zoster*, даже если они не являются причиной лихорадки, показано лечение ацикловиром. Цель его назначения в таких случаях – ускорение процесса заживления поражений, которые служат входными воротами для бактерий и грибов.

У некоторых пациентов с гемобластозом, лихорадкой и нейтропенией, получавших ацикловир с целью лечения инфекции, вызванной вирусом простого герпеса, отмечалась более высокая эффективность терапии лихорадки, чем у пациентов, не лечившихся противовирусными препаратами [139].

Более новые препараты, такие, как валацикловир и фамцикловир, лучше адсорбируются в ЖКТ после приема внутрь, чем ацикловир, и имеют более длительный период полувыведения. Системная инфекция и болезни, вызванные цитомегаловирусом, редко являются причиной лихорадки у пациентов с нейтропенией. Исключение составляют больные, которым проводилась трансплантация костного мозга. Для лечения цитомегаловирусной инфекции используется ганцикловир или фоскарнет.

VIII. ТРАНСФУЗИИ ГРАНУЛОЦИТАРНОЙ МАССЫ

Трансфузии гранулоцитарной массы, как правило, не рекомендуются в качестве рутинного метода лечения. Некоторые исследователи считают, что трансфузии гранулоцитов могут оказаться эффективными у пациентов с тяжелой нейтропенией, у которых микробиологически подтвержденную бактериальную инфекцию не удается контролировать только АМП и использованием *гранулоцитарного колониестимулирующего фактора* (Г-КСФ), а также у больных с тяжелым и плохо отвечающим на терапию микозом [140–142].

В некоторых стационарах применяют массивные трансфузии гранулоцитов, полученных от донора после использования Г-КСФ, в сочетании или без дексаметазона, хотя в настоящее время отсутствуют убедительные доказательства эффективности данного метода лечения.

Тяжелые токсические реакции у реципиентов могут быть связаны с передачей цитомегаловируса, аллоиммунизацией, сочетающейся с лихорадкой, реакцией «трансплантат против хозяина» при использовании не облученных гранулоцитов, прогрессирующем нарушении функции тромбоцитов и, возможно, дыхательной недостаточностью, связанной с одновременным использованием амфотерицина В.

В заключение следует сказать, что применение трансфузий гранулоцитарной массы до сих пор остается экспериментальным методом лечения, которого следует избегать [143].

Трансфузии гранулоцитов взрослым пациентам практически не проводятся ввиду высокой частоты развития нежелательных реакций и низкой

эффективности данной процедуры при инфекционных осложнениях.

IX. ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОЛОНИЕСТИМУЛИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ

Использование гемопоэтических факторов роста в качестве дополнительного лечения пациентов с нейтропенической лихорадкой изучалось в нескольких контролируемых клинических исследованиях [144–155]. В них было показано, что Г-КСФ – (филграстим®) и *гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор* – ГМ-КСФ (сарграмостим®) могут значительно снизить продолжительность нейтропении, однако не влияют на такие показатели, как продолжительность лихорадки, использование АМП, а также стоимость лечения. Ни в одном исследовании не продемонстрировано снижения летальности от инфекций при применении колониестимулирующих факторов. В 2001 г. Американское общество клинической онкологии выступило против рутинного использования гемопоэтических факторов роста у пациентов с неосложненной нейтропенической лихорадкой [156].

Использование этих препаратов может быть показано только в случаях, когда предполагаются ухудшение течения болезни и медленное восстановление функции костного мозга. К ним относятся пневмония, периодическая артериальная гипотензия, тяжелый целлюлит или синусит, системные микозы, сепсис и связанная с ним полиорганная недостаточность. Лечение колониестимулирующими факторами также может быть показано пациентам с тяжелой нейтропенией и доказанной ин-

фекцией, не отвечающей на адекватную АМТ.

Существует аналогичный подход к назначению колониестимулирующих факторов и в России.

X. АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКА У ПАЦИЕНТОВ С НЕЙТРОПЕНИЕЙ

В нескольких клинических исследованиях было показано, что частота эпизодов лихорадки и инфекций у пациентов с нейтропенией может быть снижена путем назначения АМП в ранний период нейтропении – до возникновения лихорадки [1, 157–159]. Тем не менее любое преимущество, получаемое от назначения АМП широкого спектра активности, теряет свое практическое значение ввиду таких опасных явлений, как токсичность, формирование резистентных штаммов бактерий, вторичная грибковая инфекция. Особую тревогу вызывает опасность селекции антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов.

Пациенты без лихорадки, но с предполагаемой тяжелой нейтропенией ($< 100/\text{мм}^3$) имеют более высокий риск развития инфекции, вызванной резистентными штаммами микроорганизмов, чем пациенты, количество нейтрофилов у которых составляет около $500/\text{мм}^3$.

Дополнительными факторами риска являются: поражения кожи и слизистых оболочек, использование постоянных катетеров, медицинских приборов (например, эндоскопов), тяжелое поражение периодонта, стоматологические вмешательства в анамнезе, постобструктивная пневмония, злокачественные новообразования, имплантация органов, иммунологические нарушения. Должны учитываться такие индивидуальные факторы,

как желание следовать назначениям врача, соблюдение правил гигиены, место лечения пациента (стационар или домашние условия).

С целью профилактики инфекций у пациентов с нейтропенией могут быть рекомендованы триметоприм/сульфаметоксазол и фторхинолоны.

Триметоприм/ сульфаметоксазол

В большинстве клинических исследований эффективности триметоприма/сульфаметоксазола с целью профилактики зарегистрирована значительно более низкая частота инфекционных осложнений у пациентов, получавших этот препарат, чем у больных группы плацебо. Особенно высокая эффективность отмечена у пациентов с длительностью нейтропении более 2 нед, развившейся после возобновления терапии цитостатиками по поводу лейкемии.

НЛР, связанные с приемом препарата, были легкими и клинически не значимыми, однако были зарегистрированы случаи формирования резистентных штаммов микроорганизмов.

В клинических исследованиях доказана высокая эффективность использования триметоприма/сульфаметоксазола для профилактики пневмонии, вызванной *Pneumocystis carinii*, как у пациентов с нейтропенией, так и с нормальным содержанием нейтрофилов [160].

Мнения экспертов, касающиеся рутинного назначения триметоприма/сульфаметоксазола на фоне нейтропении, различаются. Основой разногласий является отсутствие влияния антибиотикопрофилактики на летальность пациентов с нейтропенией.

Пациентам с высоким риском развития пневмонии, вызванной *P. carinii* (например, пациенты

с ВИЧ-инфекцией, лейкемией, солидными опухолями, гистiocитозом), независимо от содержания нейтрофилов в периферической крови показано назначение триметоприма/сульфаметоксазола в целях предотвращения ее развития, а также для профилактики других бактериальных инфекций. Недостатками этого режима являются: НЛР, вызванные препаратами группы сульфаниламидов, миелосупрессия (в некоторых случаях), формирование антибиотикорезистентных штаммов, кандидоз слизистой оболочки ротовой полости. Более того, триметоприм/сульфаметоксазол не активен в отношении *P. aeruginosa*.

Фторхинолоны

Пероральные фторхинолоны широко используются для профилактики инфекций у пациентов с нейтропенией [1, 157–163], однако они неэффективны против *P. carinii*. Результаты сравнительных исследований офлоксацина и ципрофлоксацина против триметоприма/сульфаметоксазола показали, что эффективность использования фторхинолонов в целях профилактики лихорадки инфекционной этиологии не уступает или даже превосходит таковую у триметоприма/сульфаметоксазола [1]. Однако в большинстве этих исследований количество включенных пациентов было недостаточным для проведения достоверной статистической оценки.

Бактериемия, вызванная MRSA, гораздо чаще развивается у пациентов, получавших фторхинолоны в целях профилактики [164].

Таким образом, основным недостатком режима профилактики с использованием фторхинолонов является их невысокая активность в отношении грамположительных микроорганизмов.

В другом исследовании при добавлении в терапию пенициллина значительно снижалась частота развития бактериемии главным образом за счет уменьшения числа ее случаев, обусловленных стрептококками [165].

Фторхинолоны не одобрены FDA для применения у детей в возрасте до 12 лет. Препараты этой группы не должны использоваться с профилактической целью в медицинских учреждениях, где уже регистрировались резистентные к фторхинолонам штаммы микроорганизмов, а также в случаях, когда их парентеральные формы являлись частью эмпирической терапии нейтропенической лихорадки.

Новые фторхинолоны, обладающие более высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, становятся все более доступными для широкого применения, однако в настоящее время недостаточно данных относительно их использования при нейтропении.

Ванкомицин

Формы ванкомицина для внутривенного применения используются для профилактики катетерассоциированных или фторхинолонассоциированных инфекций, вызванных грамположительными микроорганизмами. Несмотря на высокую эффективность, этот подход не должен использоваться в связи с опасностью селекции ванкомицинорезистентных штаммов микроорганизмов.

Новые препараты, такие, как линезолид, также не следует использовать для этих целей. Более того, при применении линезолида возможно развитие миелосупрессии.

Противогрибковые препараты

В последние годы значительно возросла частота микозов.

В связи с трудностями их диагностики и лечения профилактика противогрибковыми препаратами должна проводиться в стационарах, где регистрируется высокая частота микозов. В клинических исследованиях установлено, что использование флуконазола снижает частоту развития как поверхностных, так и системных микозов у пациентов после трансплантации костного мозга [166–168]. Эффективность флуконазола ограничивается его невысокой активностью в отношении *C. krusei*, некоторых штаммов *C. glabrata* и мицелиальных грибов. В стационарах, где для профилактики использовался флуконазол, зарегистрирована более высокая частота колонизации *C. krusei* и *C. glabrata* [169].

В рандомизированном двойном слепом исследовании, включавшем 274 взрослых пациента с нейтропенией, было показано, что профилактика флуконазолом снижает частоту развития как поверхностных, так и глубоких микозов, а также связанную с ними летальность [170]. Большинство специалистов рекомендует назначение флуконазола в целях предотвращения развития кандидоза в дозе 0,4 г/сут начиная со дня проведения трансплантации до момента приживления трансплантата [171].

В двух крупных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследованиях было показано, что использование итраконазола значительно снижает частоту системного микоза, вызванного *Candida* spp., а также обусловленную им летальность [172, 173].

Метаанализ эффективности профилактики антимикотическими препаратами, проведенной более чем у 7000 пациентов, выявил снижение частоты случаев их применения в качестве эмпирической терапии и частоты разви-

тия поверхностных и глубоких микозов, а также связанной с ними летальности [174].

Аналогичные подходы профилактического применения препаратов применяются и в России.

XI. ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Изучались различные подходы к снижению экономических затрат на лечение эпизодов лихорадки у пациентов с нейтропенией [131, 132, 175–178]. Расходы на лечение снизились с появлением новых пероральных и внутривенных антибиотиков, колониестимулирующих факторов и возможности проведения АМТ в домашних условиях, а также в связи с отсутствием необходимости в длительной эмпирической АМТ у пациентов группы низкого риска [113–115].

Естественно, что благополучие пациентов является определяющим при фармакоэкономических исследованиях. Недостаточно продемонстрировать экономические преимущества терапии, если отсутствуют данные о положительном влиянии ее на заболеваемость и смертность.

Амбулаторное лечение пациентов с нейтропенической лихорадкой группы низкого риска требует значительно меньших затрат, нежели терапия в условиях стационара, в связи с чем ей отдается предпочтение большинством пациентов и их родственников [179–181]. Амбулаторное лечение следует выбирать только в

тех случаях, когда оно является подходящей и безопасной альтернативой.

Режимы дозирования препаратов должны подбираться с учетом их стоимости. Основным критерием является наиболее эффективная для пациента доза. Как правило, отсутствует необходимость превышать оптимальные дозы. Например, рекомендуемая доза цефтазидима для лечения пациентов с тяжелыми, угрожающими жизни инфекциями составляет 2 г каждые 8 ч. Тем не менее в нескольких клинических исследованиях было показано, что более низкая доза (1 г каждые 8 ч) может быть эффективно использована для лечения пациентов с солидными опухолями, у которых предполагается кратковременная нейтропения [182].

Увеличение продолжительности АМТ также повышает стоимость лечения и не является обоснованной, за исключением отдельных случаев. Экономически выгодным является переход от внутривенной терапии в стационаре на прием пероральных форм антибиотиков в амбулаторных условиях (ступенчатая терапия).

В определенных ситуациях, например при назначении высоких доз химиотерапевтических препаратов в сочетании с трансплантацией костного мозга или трансфузией стволовых клеток, использование колониестимулирующих факторов может быть экономически и клинически эффективным [183].

Стоимость липосомальных форм амфотерицина В и ком-

плекса его с липидами в 10–60 раз превышает стоимость амфотерицина В деоксихолата, в связи с чем они должны использоваться строго по показаниям, одобренным FDA: аспергиллез, не отвечающий на терапию обычным амфотерицином В, непереносимость традиционных форм препарата, высокий риск развития нарушения функции почек или почечная недостаточность.

Для предотвращения необоснованного использования противогрибковых и противовирусных препаратов целесообразно ориентироваться на доказательные научные данные, оправдывающие необходимость их назначения.

XII. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, нейтропеническая лихорадка является сложной патологией с клинико-диагностической и терапевтической точек зрения. Разработка и применение точных диагностических схем и подходов к лечению пациентов позволят в кратчайшие сроки провести диагностику, в том числе дифференциальную, и выбрать план ведения конкретного больного. Отправными точками для этого должны служить клиническая картина, спектр предполагаемых возбудителей инфекций и профиль антибиотикорезистентности конкретного лечебного учреждения.

Дополнительные методы диагностики должны стать модифицирующими факторами оптимизации проводимой терапии.

Литература

1. Shughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P., et al. 1997 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. Infectious Diseases Society of

- America. Clin Infect Dis 1997; 25:551-73.
2. Bodey G.P., Buckley M., Sathe Y.S., Freireich E.J. Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients

- with acute leukemia. Ann Intern Med 1966; 64:328-40.
3. Schimpff S.C. Empiric antibiotic therapy for granulocytopenic cancer patients. Am J Med 1986; 80:13-20.
4. Lucas K.G., Brown A.E., Arm-

- strong D., et al. The identification of febrile, neutropenic children with neoplastic disease at low risk for bacteremia and complications of sepsis. *Cancer* 1996; 77:791-8.
5. Dale D.C., Guerry D. 4th, Werwerka J.R., Chusid M.J. Chronic neutropenia. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58:128-44.
 6. Sickles E.A., Greene W.H., Wiernik P.H. Clinical presentation of infection in granulocytopenic patients. *Arch Intern Med* 1975; 135:715-9.
 7. Mermel L.A., Farr B.M., Sheretz R.J., et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infection. *Clin Infect Dis* 2001; 32:1249-72.
 8. Weinstein M.P. Current blood culture methods and systems: clinical concepts, technology, and interpretation of results. *Clin Infect Dis* 1996; 23:40-60.
 9. Adamkiewicz T.V., Lorenzana A., Doyle J., et al. Peripheral vs. central blood cultures in patients admitted to a pediatric oncology ward. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:556-8.
 10. Whimbey E., Wong B., Kiehn T.E., Armstrong D. Clinical correlations of serial quantitative blood cultures determined by lysis-centrifugation in patients with persistent septicemia. *J Clin Microbiol* 1984; 19:766-71.
 11. Rolston R.V.I., Balakrishnan M., Elting L.S., et al. Is quantitative variation in cancer patients with bacteremic infections linked to severity of infection? [Abstract 729]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference for Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
 12. McDonald L.C., Weinstein M.P., Mirrett S., et al. Controlled comparison of BacT/ALERT FAN aerobic medium and VATEC fungal blood culture medium for detection of fungemia. *J Clin Microbiol* 2001; 39:622-4.
 13. Weinstein M.P., Mirrett S., Wilson M.L., et al. Controlled evaluation of 5 versus 10 milliliters of blood cultured in aerobic BacT/Alert blood culture bottles. *J Clin Microbiol* 1994; 32:2103-6.
 14. Flynn P.M., Van Hooser B., Gigliotti F. Atypical mycobacterial infections of Hickman catheter exit sites. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:510-3.
 15. Bodey G.P., Fainstein V. Systemic candidiasis. In: Bodley G.P., Fainstein V., eds. *Candidiasis*. New York: Raven Press, 1985. p.135-68.
 16. Guerrant R.L., Van Gilder T., Steiner T.S., et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. *Clin Infect Dis* 2001; 32:331-50.
 17. Heussel C.P., Kauczor H.U., Heussel G.E., et al. Pneumonia in febrile neutropenic patients and in bone marrow and blood stem cell transplant recipients: use of high resolution computed tomography. *J Clin Oncol* 1999; 17:796-805.
 18. Allen U., Smith C.R., Prober C.G. The value of skin biopsies in febrile, neutropenic, immunocompromised children. *Am J Dis Child* 1986; 140:459-61.
 19. Lehrnbecher T., Venzon D., de Haas M., et al. Assessment of measuring circulating levels of interleukin-6, interleukin-8, C-reactive protein, soluble Fcγ receptor type III, and mannose-binding protein in febrile children with cancer and neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:414-9.
 20. Engel A., Steinbach G., Kern P., et al. Diagnostic value of procalcitonin serum levels in Neutropenic patients with fever: comparison with interleukin-8. *Scand J Infect Dis* 1999; 31:185-9.
 21. Kern W.V., Heiss M., Steinbach G., et al. Prediction of gram-negative bacteremia in patients with cancer and febrile neutropenia by means of interleukin-8 levels in serum: targeting empirical monotherapy versus combination therapy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:832-5.
 22. Engel A., Mack E., Kern P., et al. An analysis of interleukin-8, interleukin-6, and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia, and complicated infection in neutropenic cancer patients. *Infection* 1998; 26:213-21.
 23. Bochud P.Y., Calandra T., Francioli P. Bacteremia due to viridans streptococci in neutropenic patients: a review. *Am J Med* 1994; 97:256-64.
 24. Pizzo P.A., Ladisch S., Robichaud K. Treatment of gram-positive septicemia in cancer patients. *Cancer* 1980; 45:206-7.
 25. Rolston K.V.I., Tarrand J.J. *Pseudomonas aeruginosa* – still a frequent pathogen in patients with cancer: 11-year experience at a comprehensive cancer center. *Clin Infect Dis* 1999; 29:463-4.
 26. Escande M.C., Hebrecht R. Prospective study of bacteremia in cancer patients. *Support Care Cancer* 1998; 6:273-80.
 27. Collioud D., van der Auwera P., Viot M., et al. Prospective multicentric study of the etiology of 1051 bacteremic episodes in 782 cancer patients. *Support Care Cancer* 1993; 1:34-6.
 28. Al-Bahar S., Pandita R., Dhabhar B.N., et al. Febrile neutropenia in cancer patients in Kuwait: microbial spectrum and outcome. *Support Care Cancer* 1994; 2:400-2.
 29. Spanik S., Stopkova K., Grausova S., et al. Postoperative bacteremia in cancer patients with solid tumors undergoing surgery: risk factors, etiology and outcome in 276 patients. *Support Care Cancer* 1997; 5:336-8.
 30. European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) International Antimicrobial Therapy Cooperative Group, National Cancer Institute of Canada – Clinical Trials Group. Vancomycin added to empirical combination antibiotic therapy for fever in granulocytopenic cancer patients. *J Infect Dis* 1991; 163:951-8.
 31. Douard M.C., Arlet G., Longuet P., et al. Diagnosis of venous access port-related infections. *Clin Infect Dis* 1999; 29:1197-202.
 32. Benzra D., Kiehn T.E., Gold J.W., et al. Prospective study of infections in indwelling central venous catheters using quantitative blood cultures. *Am J Med* 1988; 85:495-8.
 33. Raad I.I., Vartivarian S., Khan A., et al. Catheter-related infections caused by the *Mycobacterium fortuitum*

- complex: 15 cases and review. *Rev Infect Dis* 1991; 13:1120-5.
34. Viscoli C., Bruzzi P., Glauser M. An approach to the design and implementation of clinical trails of empirical antibiotic therapy in febrile and neutropenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1995; 31A:2013-22.
 35. Hughes W.T., Pizzo P.A., Wade J.C., et al. Evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of febrile episodes in neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 1992; 15(Suppl 1):S206-15.
 36. Johnson M.P., Ramphal R. β -Lactam-resistant *Enterobacter* bacteremia in febrile neutropenic patients receiving monotherapy. *J Infect Dis* 1990; 162:981-3.
 37. Anaissie E.J., Fainstein V., Bodey G.P., et al. Randomized trial of beta-lactam regimens in febrile neutropenic cancer patients. *Am J Med* 1988; 84:581-9.
 38. Bodey G.P., Fainstein V., Elting L.S., et al. Beta-lactam regimens for the febrile neutropenic patient. *Cancer* 1990; 65:9-16.
 39. Malik I.A., Khan W.A., Karim M., et al. Feasibility of outpatient management of fever in cancer patients with low-risk neutropenia: results of a prospective randomized trial. *Am J Med* 1995; 98:224-31.
 40. Mullen C.A., Petropoulos D., Roberst W.M., et al. Outpatient treatment of fever and neutropenia for low risk pediatric cancer patients. *Cancer* 1999; 86:126-34.
 41. Garcia-Carbonero R., Cortes-Funes H. Outpatient therapy with oral ofloxacin for patients with low risk neutropenia and fever: a prospective, randomized clinical trial. *Cancer* 1999; 85:213-9.
 42. Rolston K.V.I. New trends in patient management: risk-based therapy for febrile patients with neutropenia. *Clin Infect Dis* 1999; 29:515-21.
 43. Freifeld A., Marchigiani D., Walsh T., et al. A double-blind comparison of empirical oral and intravenous antibiotic therapy for low-risk febrile patients with neutropenia during cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:305-11.
 44. Aquino V.M., Tkaczewski L., Buchanan G.R. Early discharge of low-risk febrile neutropenic children and adolescents with cancer. *Clin Infect Dis* 1997; 25:74-8.
 45. Kern W.V., Cometta A., DeBock R., et al. Oral versus intravenous empirical antimicrobial therapy for fever in patients with granulocytopenia who are receiving cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:312-8.
 46. Klaassee R.J., Goodman R., Pham B.A., Doyle J.J. «Low-risk» prediction rule for pediatric oncology patients presenting with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 2000; 18:1012-9.
 47. Rackoff W.R., Gonin R., Robinson C., et al. Predicting the risk of bacteremia in children with fever and neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:919-24.
 48. Jones G.R., Konsler G.K., Dunaway R.P., et al. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 1994; 124:703-8.
 49. Elting L.S., Rubenstein E.B., Rolston K.V.I., et al. Outcome of bacteremia in patients with cancer and neutropenia: observations from two decades of epidemiological and clinical trials. *Clin Infect Dis* 1997; 25:247-59.
 50. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B., et al. The multinational association for supportive care in cancer risk index: a multinational scoring system for identify low-risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18:3038-51.
 51. Talcott J.A., Siegel R.D., Finberg R., et al. Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. *J Clin Oncol* 1992; 10:316-22.
 52. Shenep J.L., Flynn P.M., Baker D.K., et al. Oral cefixime is similar to continued intravenous antibiotics in the empirical treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Clin Infect Dis* 2001; 32:36-43.
 53. Paganini H.R., Sarkis C.M., DeMartino M.G., et al. Oral administration of cefixime to lower risk febrile neutropenic children with cancer. *Cancer* 2000; 88:2848-52.
 54. Rubinstein E., Lode H., Grassi C. Ceftazidime monotherapy vs. ceftriaxone/tobramycin for serious hospital-acquired gram-negative infections. Antibiotic Study Group. *Clin Infect Dis* 1995; 20:1217-28.
 55. Winston D.J., Ho W.G., Bruckner D.A., Champlin R.E. Beta-lactam antibiotic therapy in febrile granulocytopenic patients: a randomized trial comparing cefoperazone plus piperacillin, ceftazidime plus piperacillin, and imipenem alone. *Ann Intern Med* 1991; 115:849-59.
 56. De Pauw B.E., Deresinski S.C., Feld R., et al. Ceftazidime compared with piperacillin and tobramycin for the empiric treatment of fever in neutropenic patients with cancer: a multicenter randomized trial. *Ann Intern Med* 1994; 120:834-44.
 57. 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.
 58. Gardembas-Pain M., Desablens B., Sensebe L., et al. Home treatment of febrile neutropenia: an empirical oral antibiotic regimen. *Ann Oncol* 1991; 2:485-7.
 59. Malik I.A., Abbas A., Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339(8801):1092-6.
 60. Wang F.D., Liu C.Y., Hsu H.C., et al. A comparative study of cefepime versus ceftazidime as empiric therapy of febrile episodes in neutropenic patients. *Chemotherapy* 1999; 45:370-9.
 61. Biron P., Fuhrmann C., Cure H., et al. Cefepime versus imipenem-cilastatin as empirical monotherapy in 400 febrile patients with short duration neutropenia: CEMIC. *J Antimicrob Chemother* 1998; 42:511-8.
 62. Lindbald R., Rodjer S., Adrianson M., et al. Empiric monotherapy

- for febrile neutropenia—a randomized study comparing meropenem with ceftazidime. *Scand J Infect Dis* 1998; 30:237-43.
63. Behre G., Link H., Maschmeyer G., et al. Meropenem monotherapy versus combination therapy with ceftazidime and amikacin for empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 1998; 76:73-80.
 64. Bohme A., Shah P.M., Stille W., et al. Piperacillin/tazobactam versus cefepime as initial empirical antimicrobial therapy in febrile neutropenia patients: a prospective randomized pilot study. *Eur J Med Res* 1998; 3:324-30.
 65. Del Favero A., Menichetti F., Martino P., et al. A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial comparing piperacillin-tazobactam with and without amikacin as empiric therapy for febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2001; 33:1295-301.
 66. Engervall P., Kalin M., Dornbusch K., et al. Cefepime as empirical monotherapy in febrile patients with hematological malignancies and neutropenia: a randomized, single-center phase II trial. *J Chemother* 1999; 11:278-86.
 67. Ozyilkan O., Yalcintas U., Baskan S. Imipenem-cilastatin versus sulbactam-cefoperazone plus amikacin in the initial treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Korean J Intern Med* 1999; 14:15-9.
 68. Ramphal R. Is monotherapy for febrile neutropenia still a viable alternative? *Clin Infect Dis* 1999; 29:508-14.
 69. Akova M., Akan H., Korten H., et al. Comparison of meropenem with amikacin plus ceftazidime in the empirical treatment of febrile neutropenia: a prospective randomized multicentre trial in patients without previous prophylactic antibiotics. Meropenem Study Group of Turkey. *Int J Antimicrob Agents* 1999; 13:15-9.
 70. Yamamura D., Gacalp R., Carlisle P., et al. Open randomized study of cefepime versus piperacillin – gentamicin for treatment of febrile neutropenic cancer patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1704-8.
 71. Cometta A., Calandra T., Gaya H., et al. Monotherapy with meropenem versus combination therapy with ceftazidime plus amikacin as empiric therapy for fever in granulocytopenic patients with cancer. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:1108-15.
 72. Raad I.I., Abi-Said D., Rolston K.V., et al. How should imipenem – cilastatin be used in the treatment of fever and infection in neutropenic cancer patients? *Cancer* 1998; 82:2449-58.
 73. Oblon D., Ramphal R. A randomized trial of cefepime vs. ceftazidime as initial therapy for patients with prolonged fever and neutropenia after intensive chemotherapy [abstract]. Proceedings of the annual meeting of the American Association for Cancer 1993; 34:1362A.
 74. Feld R., DePauw B., Berman S., et al. Meropenem versus ceftazidime in the treatment of cancer patients with febrile neutropenia: a randomized, double-blind trial. *J Clin Oncol* 2000; 18:3690-8.
 75. Owens R.C., Owens C.A., Holloway W.J. Reduction in vancomycin consumption in patients with fever and neutropenia [abstract 458]. *Clin Infect Dis* 2000; 31:291.
 76. Vandercam B., Gerain J., Humblet Y., et al. Meropenem versus ceftazidime as empirical monotherapy for febrile neutropenic patients. *Ann Hematol* 2000; 79:152-7.
 77. Johnson P.R.E., Liu Yin J.A., Toth J.A. High dose intravenous ciprofloxacin in febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26:101-7.
 78. Johnson P.R., Liu Yin J.A., Toth J.A. A randomized trial of high-dose ciprofloxacin versus azlocillin and netilmicin in the empirical therapy of febrile neutropenic patients. *J Antimicrob Chemother* 1992; 30:203-14.
 79. Winston D.J., Lazarus H.M., Beveridge R.A., et al. Randomized, double-blind multicenter trial comparing clinafloxacin with imipenem as empirical monotherapy for febrile granulocytopenic patients. *Clin Infect Dis* 2001; 32:381-90.
 80. Malik I.A., Abbas Z., Karim M. Randomized comparison of oral ofloxacin alone with combination of parenteral antibiotics in neutropenic febrile patients. *Lancet* 1992; 339:1092-6.
 81. Meunier F., Zinner S.H., Gaya H., et al. Prospective randomized evaluation of ciprofloxacin versus piperacillin plus amikacin for empiric antibiotic therapy of febrile granulocytopenic cancer patients with lymphomas and solid tumor. European Organization for Research on Treatment of Cancer International Antimicrobial Therapy Cooperative Group. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:873-8.
 82. Klastersky J., Vamecq G., Cappel R., Swings G., Vandendorre L. Effects of the combination of gentamicin and carbenicillin on the bactericidal activity of serum. *J Infect Dis* 1972; 125:183-6.
 83. Sepkowitz K.A., Brown A.E., Armstrong D. Empirical therapy for febrile, neutropenic patients: persistence of susceptibility of gram-negative bacilli to aminoglycoside antibiotics. *Clin Infect Dis* 1994; 19:810-1.
 84. Brown A.E., Kiehn T.E., Armstrong D. Bacterial resistance in the patient with neoplastic disease. *Infect Dis Clin Pract* 1995; 4:136-44.
 85. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Efficacy and toxicity of single daily doses of amikacin and ceftriaxone versus multiple daily doses of amikacin and ceftazidime for infection in patients with cancer and granulocytopenia. *Ann Intern Med* 1993; 119:584-93.
 86. Diekema D.J., Jones R.N., Rolston K.V.I. Antimicrobial activity of gatifloxacin compared to seven other compounds tested against gram-positive organisms isolated at 10 cancer-treatment centers. *Diagn Microbiol Infect Dis* 1999; 34:37-43.
 87. Rolston K.V.I., LaBlanc B.M., Balakrishnan M., et al. *In vitro*

- activity of moxifloxacin against gram-negative isolates from cancer patients [abstract 2324]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
88. Rolston K.V.I., LeBlanc H., Ho D.H. *In vitro* activity of gatifloxacin against gram-negative isolates from cancer patients [abstract 359]. Proceedings of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (San Francisco). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1999.
 89. Papadimitris C., Dimopoulos M.A., Kostis E., et al. Outpatient treatment of neutropenic fever with oral antibiotics and granulocyte colony-stimulating factor. *Oncology* 1999; 57:127-30.
 90. Peacock J.E., Wade J.C., Lazarus H.M., et al. Ciprofloxacin/piperacillin vs. tobramycin/piperacillin as empiric therapy for fever in neutropenic cancer patients, a randomized, double-blind trial [abstract 373]. Proceedings of the 37th Interscience Conference on Antimicrob Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1997.
 91. Chatzinikalaou I., Abi-Said D., Bodey G.P., et al. Recent experience with *Pseudomonas aeruginosa* bacteremia in patients with cancer: retrospective analysis of 245 episodes. *Arch Intern Med* 2000; 160:501-9.
 92. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for preventing the spread of vancomycin resistance: recommendations of the Hospital Infection Control Practices Advisory Committee (HIC-PAC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995; 44(RR-12):1-13.
 93. Feld R. Vancomycin as part of initial empirical antibiotic therapy for febrile neutropenia in patients with cancer: pros and cons. *Clin Infect Dis* 1999; 29:503-7.
 94. Shenep J.L., Hughes W.T., Roberson P.K., et al. Vancomycin, ticarcillin, and amikacin compared with ticarcillin-clavulanate and amikacin in the empirical treatment of febrile, neutropenic children with cancer. *N Engl J Med* 1988; 319:1053-8.
 95. Elting L.S., Bodey G.P., Keefe B.H. Septicemia and shock syndrome due to viridans streptococci: a case-control study of predisposing factors. *Clin Infect Dis* 1992; 14:1201-7.
 96. Traub W.H., Spohr M., Bauer D. *In vitro* additive effect of imipenem combined with vancomycin against multiple-drug resistant, coagulase-negative staphylococci. *Zentralbl Mikrobiol Hyg [A]* 1986; 262:361-9.
 97. Harvey W.H., Harvey J.H., Moskowitz M.J. Ciprofloxacin/vancomycin (C/V) as initial empiric therapy in febrile neutropenic leukemia/lymphoma patients (pts) with indwelling venous access devices: preliminary results of an effective regimen with reduced hospital stay [abstract A1639]. In: Proceedings of the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology, 1994. 13.
 98. Kelsey S.M., Shaw E., Newland A.C. Aztreonam plus vancomycin versus gentamicin plus piperacillin as empirical therapy for the treatment of fever in neutropenic patients: a randomized controlled study. *J Chemother* 1992; 4:107-13.
 99. Raad I.I., Whimbey E.E., Rolston K.V.I., et al. A comparison of aztreonam plus vancomycin and imipenem plus vancomycin as initial therapy for febrile neutropenic cancer patients. *Cancer* 1996; 77:1386-94.
 100. Ramphal R., Bolger M., Oblon D.J., et al. Vancomycin is not an essential component of the initial empiric treatment regimen for febrile neutropenic patients receiving ceftazidime: a randomized prospective study. *Antimicrob Agents Chemother* 1992; 36:1062-7.
 101. Cony-Makhoul P., Brossard G., Marit G., et al. A prospective study comparing vancomycin and teicoplanin as second-line empiric therapy for infection in neutropenic patients. *Br J Haematol* 1990; 76 (Suppl 2):35-40.
 102. Pico J.L., Marie J.P., Chiche D., et al. Should vancomycin be used empirically in febrile patients with prolonged and profound neutropenia? Results of a randomized trial. *Eur J Med* 1993; 2:275-80.
 103. Viscoli C., Moroni C., Boni L., et al. Ceftazidime plus amikacin versus ceftazidime plus vancomycin as empiric therapy in febrile neutropenic children with cancer. *Rev Infect Dis* 1991; 13:397-404.
 104. Rikonen P. Imipenem compared with ceftazidime plus vancomycin as initial therapy for fever in neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:918-23.
 105. Chow A.W., Jewesson P.J., Kureishi A., et al. Teicoplanin versus vancomycin in the empirical treatment of febrile neutropenic patients. *Eur J Haematol Suppl* 1993; 54:18-24.
 106. Kureishi A., Jewesson P.J., Rubinger M., et al. Double-blind comparison of teicoplanin versus vancomycin in febrile neutropenic patients receiving concomitant tobramycin and piperacillin: effect on cyclosporin-associated nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 35:2246-52.
 107. Rubinstein E., Cammarata S.K., Oliphant T.H., et al. Linezolid (PNU-100766) versus vancomycin in the treatment of hospitalized patients with nosocomial pneumonia: a randomized, double-blind, multicenter study. *Clin Infect Dis* 2001; 32:402-12.
 108. Freifeld A., Pizzo P. Use of fluoroquinolones for empirical management of febrile neutropenia in pediatric cancer patients. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:140-6.
 109. Charnas R., Luthi A.R., Ruch W. Once daily ceftriaxone plus amikacin vs. three times daily ceftazidime plus amikacin for treatment of febrile neutropenic children with cancer. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:346-53.
 110. Eggimann P., Glauser M.P., Aoun M., Meunier F., Calandra T. Cefepime monotherapy for the empirical treatment of fever in granulocytopenic cancer patients. *J Antimicrob Chemother* 1993; 32(Suppl B):151-63.
 111. Bow E.J., Loewen R., Vaughan D.

- Reduced requirement for antibiotic therapy targeting gram-negative organisms in febrile, neutropenic patients with cancer who are receiving antibacterial chemoprophylaxis with oral quinolones. *Clin Infect Dis* 1995; 20:907-12.
112. Elting L.S., Rubenstein E.B., Rolston K., et al. Time to clinical response: an outcome of antibiotic therapy of febrile neutropenia with implications for quality and cost of care. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3699-706.
 113. Mullen C.A., Buchanan G.R. Early hospital discharge of children with cancer treated for fever and neutropenia: identification and management of the low-risk patient. *J Clin Oncol* 1990; 8:1998-2004.
 114. Jones G.R., Konsler G.K., Dunaway R.P., et al. Risk factors for recurrent fever after the discontinuation of empiric antibiotic therapy for fever and neutropenia in pediatric patients with a malignancy or hematologic condition. *J Pediatr* 1994; 124:703-8.
 115. Griffin T.C., Buchanan G.R. Hematologic predictors of bone marrow recovery in neutropenic patients hospitalized for fever: implications for discontinuation of antibiotics and early discharge from the hospital. *J Pediatr* 1992; 121:28-33.
 116. Santolaya M.E., Villarroel M., Avendano L.F., et al. Discontinuation of antimicrobial therapy for febrile, neutropenic children with cancer: a prospective study. *Clin Infect Dis* 1997; 25:92-7.
 117. Woo P.C., Wong S.S., Lum P.N., et al. Cell-wall deficient bacteria and culture-negative febrile episodes in bone marrow recipients. *Lancet* 2001; 357:675-9.
 118. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., Witebsky F.G. Empiric antibiotic and antifungal therapy for cancer patients with prolonged fever and granulocytopenia. *Am J Med* 1982; 72:101-11.
 119. EORTC International Antimicrobial Therapy Cooperative Project Group. Empiric antifungal therapy in febrile granulocytopenic patients. *Am J Med* 1989; 86:668-72.
 120. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C., et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340:764-71.
 121. Wingard J.R., White M.H., Anaisie E., et al. A randomized, double-blind comparative trial evaluating the safety of liposomal amphotericin B versus amphotericin lipid complex in the empirical treatment of febrile neutropenia. *Clin Infect Dis* 2000; 31:1155-63.
 122. Fleming R.V., Kantarjian H.M., Husni R., et al. Comparison of amphotericin B lipid complex (ABLC) vs. AmBisome in the treatment of suspected or documented fungal infections in patients with leukemia. *Leuk Lymphoma* 2001; 40:511-20.
 123. Viscoli C., Castagnola E., van Lint M.T., et al. Fluconazole versus amphotericin B as empirical antifungal therapy of unexplained fever in granulocytopenic cancer patients. *Eur J Cancer* 1996; 32A:814-20.
 124. Winston D.J., Hathorn J.W., Schuster M.G., et al. A multi-center randomized trial of fluconazole versus amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. *Am J Med* 2000; 108:282-9.
 125. Bow E.J., Laverdiere M., Rotstein C. A systematic review of the efficacy of azoles and lipid-based formulations of amphotericin B as empirical antifungal therapy in persistently febrile neutropenic patients despite broad-spectrum antibacterial therapy [abstract]. In: Program and abstracts of the 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Toronto). Washington, DC: American Society for Microbiology, 2000.
 126. Boogaerts M., Winston D.J., Bow E.J., et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135:412-22.
 127. Pizzo P.A., Robichaud K.J., Gill F.A., et al. Duration of empiric antibiotic therapy in granulocytopenic patients with cancer. *Am J Med* 1979; 67:194-200.
 128. Hughes W.T., Patterson G. Post-sepsis prophylaxis in cancer patients. *Cancer* 1984; 53:137-41.
 129. Crane L., Komslian S., Sauber A., et al. Antibiotic therapy in febrile neutropenic patients: what is the optimum duration of therapy? [Abstract]. Proceedings of the 28th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (Los Angeles). Washington, DC: American Society for Microbiology, 1988:114.
 130. DeMarie S., Van den Broek P.J., Willemze R., et al. Strategy for antibiotic therapy in febrile neutropenic patients on selective antibiotic decontamination. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1993; 12:897-906.
 131. Bash R.O., Katz J.A., Cash J.V., et al. Safety and cost effectiveness of early hospital discharge of lower risk children with cancer admitted for fever and neutropenia. *Cancer* 1994; 74:189-96.
 132. Joshi J.H., Schimpff S.C., Tenney J.H., et al. Can antibacterial therapy be discontinued in persistently febrile granulocytopenic cancer patients? *Am J Med* 1984; 76:450-7.
 133. Cornelissen J.J., Rozenberg-Arska M., Dekker A.W. Discontinuation of intravenous antibiotic therapy during persistent neutropenia in patients receiving prophylaxis with oral ciprofloxacin. *Clin Infect Dis* 1995; 21:1300-2.
 134. Santhosh-Kumar C.R., Ajaram D.S.S., Harakati M.S., et al. Ceftazidime and amikacin as empiric treatment of febrile episodes in neutropenic patients in Saudi Arabia. *J Infect* 1992; 25:11-9.
 135. Heussel C.P., Hauczor H.U., Heussel G., et al. Early detection of pneumonia in febrile Neutropenic patients: use of thin-section CT. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169:1347-53.
 136. Bartley D.L., Hughes W.T., Par-

- vey L.S., et al. Computed tomography of hepatic and splenic fungal abscesses in leukemic children. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1:317-21.
137. Flynn P.M., Shenep J.L., Crawford R., et al. Use of abdominal computed tomography for identifying disseminated fungal infection in pediatric cancer patients. *Clin Infect Dis* 1995; 20:964-70.
138. Talbot G.H., Provencher M., Cassileth P.A. Persistent fever after recovery from granulocytopenia in acute leukemia. *Arch Intern Med* 1988; 148:129-35.
139. Baglin T.P., Gray J.J., Marcus R.E., Wreghitt T.G. Antibiotic resistant fever associated with *herpes simplex virus* infection in neutropenic patients with haematological malignancy. *J Clin Pathol* 1989; 42:1255-8.
140. Bhatia S., McCullough J., Perry E.H. Granulocyte transfusions: efficacy in treating fungal infections in neutropenic patients following bone marrow transplantation. *Transfusion* 1994; 34:226-32.
141. Catalano L., Fiontana R., Scarpato N., et al. Combined treatment with amphotericin B and granulocyte transfusion from G-CSF-stimulated donors in an aplastic patient with invasive aspergillosis undergoing bone marrow transplantation. *Haematologica* 1997; 82:71-2.
142. Dignani C.M., Anaissie E.J., Hester J.P., et al. Treatment of neutropenia-related fungal infections with granulocyte colony-stimulating factor – elicited white blood cell transfusions: a pilot study. *Leukemia* 1997; 11:1621-30.
143. Hubel K., Dale D.C., Engert A., Liles W.C. Current status of granulocyte (neutrophil) transfusion therapy for infectious diseases. *J Infect Dis* 2001; 183:321-8.
144. Riikonen P., Saarinen U.M., Maki-pernaa A. Recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in the treatment of febrile neutropenia: a double blind placebo-controlled study in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:197-202.
145. Anaissie E.J., Vartivarian S., Bodey G.P., et al. Randomized comparison between antibiotics alone and antibiotics plus granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (*Escherichia coli*-derived) in cancer patients with fever and neutropenia. *Am J Med* 1996; 100:17-23.
146. Biesma B., deVries E.G., Willemse P.H. Efficacy and tolerability of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy-related leukopenia and fever. *Eur J Cancer* 1990; 26:932-6.
147. Ravaut A., Chevreau C., Cany L., et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with neutropenic chemotherapy regimens: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 1998; 16:2930-6.
148. Maher D.W., Lieschke G.J., Green M., et al. Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia—a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1994; 121:492-501.
149. Vellenga E., Uyl-de Groot C.A., de Wit R., et al. Randomized placebo-controlled trial of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with chemotherapy related febrile neutropenia. *J Clin Oncol* 1996; 14:619-27.
150. Liang D.C., Chen S.H., Lean S.F. Role of granulocyte colony-stimulating factor as adjunct therapy for septicemia in children with acute leukemia. *Am J Hematol* 1995; 48:76-81.
151. Mitchell P.L.R., Morland B.J., Dick G., et al. Clinical benefits and cost savings of interventional G-CSF therapy in patients with febrile neutropenia following chemotherapy [abstract]. *Blood* 1995; 86 (Suppl 1): 500A.
152. Mayordomo J.I., Rivera F., Diaz-Puente M.T., et al. Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:803-8.
153. Mitchell P.L., Morland B., Stevens M.C., et al. Granulocyte colony-stimulating factor in established febrile neutropenia: a randomized study of pediatric patients. *J Clin Oncol* 1997; 15:1163-70.
154. Michon J.M., Hartmann O., Boufett E., et al. An open-label, multicentre, randomised phase 2 study of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim) as an adjunct to combination chemotherapy in paediatric patients with metastatic neuroblastoma. *Eur J Cancer* 1998; 34:1063-9.
155. Yoshida M., Karasawa M., Naruse T., et al. Effect of granulocyte-colony stimulating factor on empiric therapy with flomoxef sodium and tobramycin in febrile neutropenic patients with hematological malignancies. Kanetsu Hematological Disease and Infection Study Group. *Int J Hematol* 1999; 69:81-8.
156. Ozer H., Armitage J.O., Bennett C.L., et al. 2000 update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18:3558-85.
157. Hidalgo M., Hornedo J., Lumberras C., et al. Lack of ability of ciprofloxacin-rifampin prophylaxis to decrease infection-related morbidity in neutropenic patients given cytotoxic therapy and peripheral blood stem cell transplants. *Antimicrob Agents Chemother* 1997; 41:1175-7.
158. Engels E.A., Lau J., Barza M. Efficacy of quinolone prophylaxis in neutropenic cancer patients: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 1998; 16:1179-87.
159. Munzo L., Martino R., Subira M., et al. Intensified prophylaxis of febrile neutropenia with ofloxacin plus rifampin during severe short-duration neutropenia in patient with lymphoma. *Leuk Lymphoma* 1999; 34:585-9.
160. Hughes W.T., Rivera G.K., Schell M.J., et al. Successful intermittent chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonitis. *N Engl J Med* 1987; 316:1627-32.
161. Murphy M., Brown A.E., Sepkowitz A., et al. Fluoroquinolone prophylaxis for the prevention of bacterial infections in patients with cancer – is it justified? *Clin Infect Dis* 1997; 25:346-7.
162. Kern W., Kurrle E. Ofloxacin ver-

- sus trimethoprim-sulfamethoxazole for prevention of infection in patients with acute leukemia and granulocytopenia. *Infection* 1991; 19:73-80.
163. Bow E.J., Mandell L.A., Louie T.J., et al. Quinolone-based chemoprophylaxis in neutropenic patients: effect of augmented gram-positive activity on infectious morbidity. *Ann Intern Med* 1996; 125:183-90.
 164. Harvathova Z., Spanik S., Sufliarsky J., et al. Bacteremia due to methicillin-resistant staphylococci occurs more frequently in neutropenia patients who received antimicrobial prophylaxis and is associated with higher mortality in comparison of methicillin-sensitive bacteremia. *Int J Antimicrob Agents* 1998; 10:55-8.
 165. International Antimicrobial Therapy Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment and Cancer. Reduction of fever and streptococcal bacteremia in granulocytopenic patients with cancer: a trial of oral penicillin V or placebo combined with pefloxacin. *JAMA* 1994; 272:1183-9.
 166. Goodman J.L., Winston D.J., Greenfield A., et al. A controlled trial of fluconazole to prevent fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1992; 326:845-51.
 167. Ellis M.E., Clink H., Ernst P., et al. Controlled study of fluconazole in the prevention of fungal infections in neutropenic patients with haematological malignancies and bone marrow transplant recipients. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13:3-11.
 168. Marr K.A., Seidel K., White T.C., et al. Candidemia in allogenic blood and marrow transplant recipients: evolution of risk factors after the adoption of prophylactic fluconazole. *J Infect Dis* 2000; 181:309-16.
 169. Wingard J.R., Merz W.G., Rinaldi M.G., et al. Increase in *Candida krusei* infection among patients with bone marrow transplantation and neutropenia treated prophylactically with fluconazole. *N Engl J Med* 1991; 325:1274-7.
 170. Rotstein C., Bow E.G., Laverdiere M., et al. Randomized placebo-controlled trial of fluconazole prophylaxis for neutropenic patients: benefit based on purpose and intensity of cytotoxic therapy. *Clin Infect Dis* 1999; 28:331-40.
 171. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients—recommendations of CDC, the Infectious Diseases Society of America, and the American Society of Blood and Transplantation. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2000; 49(RR-10):1-125.
 172. Menichetti F., Flaverio A.D., Martion P., et al. Itraconazole oral solution as prophylaxis for fungal infections in neutropenic patients with hematologic malignancies: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Clin Infect Dis* 1999; 28:250-5.
 173. Nucci M., Biasoli I., Akiti T., et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of itraconazole capsules as antifungal prophylaxis for neutropenic patients. *Clin Infect Dis* 2000; 30:300-5.
 174. Bow E.J., Laverdiere M., Lusier N., Rotstein C. Antifungal prophylaxis in neutropenic patients: a meta-analysis of randomized-controlled trials [abstract 339A]. *Blood* 1999; 94(Suppl 1):339A.
 175. Rolston K.V.I. Outpatient management of febrile, neutropenic patients. *Infections in Medicine* 1995; 12:12-5.
 176. Talcott J.A., Whalen A., Clark J. Home antibiotic therapy for low-risk cancer patients with fever and neutropenia: a pilot study of 30 patients based on a validated prediction rule. *J Clin Oncol* 1994; 12:107-14.
 177. DiNubile M.J. Stopping antibiotic therapy in neutropenic patients. *Ann Intern Med* 1988; 108:289-92.
 178. Lau R.C., Doyle J.J., Freedman M.H., et al. Early discharge of pediatric febrile neutropenic cancer patients by substitution of oral for intravenous antibiotics. *J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 11:417-21.
 179. Mullen C.A., Petropoulos D., Roberts W.M., et al. Economic and resource utilization analysis of outpatient management of fever and neutropenia in low-risk pediatric patients with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1999; 21:212-8.
 180. DeLalla F. Antibiotic treatment of febrile episodes in neutropenic cancer patients: clinical and economic considerations. *Drugs* 1997; 53:789-804.
 181. Klustersky J. Current attitudes for therapy for febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:284-90.
 182. Gibson J., Johnson L., Snowdon L., et al. A randomized dosage study of ceftazidime with single daily tobramycin for the empirical management of febrile neutropenia in patients with hematological diseases. *Int J Hematol* 1994; 60:119-27.
 183. Lyman G.H., Kuderer N.M., Bladucci L. Economic impact of granulopoiesis stimulating agents on the management of febrile neutropenia. *Curr Opin Oncol* 1998; 10:291-6.