

Опыт использования даптомицина у детей с онкогематологическими заболеваниями

Н.В. Кавардакова, О.А. Рыжак, Н.А. Кубаля, Ю.Б. Базалук, Я.Н. Ковган, А.В. Лисица

Центр детской онкогематологии и ТКМ, НДСБ «ОХМАТДЕТ», г. Киев

В статье рассматривается проблема и место даптомицина (Кубицина) в терапии инфекционных осложнений, обусловленных грамположительной флорой, у детей с онкогематологическими заболеваниями на этапах химиотерапии.

Ключевые слова: онкогематологические заболевания, инфекционные осложнения, фебрильная нейтропения, антибактериальная терапия, даптомицин.

Терапия инфекционных осложнений у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в настоящий момент является значимой и сложной проблемой как в Украине, так и во всем мире. Формирование резистентности нозокомиальной флоры в онкогематологических стационарах заставляет клиницистов использовать комбинированные схемы антибактериальной терапии, включающие до 2–5, а иногда и более, антибактериальных препаратов одновременно, которые не всегда бывают эффективны. Следует всегда осознавать, что это может привести к фатальным последствиям для пациентов с фебрильной нейтропенией.

Для успешной курации фебрильной нейтропении большое значение имеет множество факторов:

1. Немедленное назначение эмпирической комбинированной системной антибактериальной терапии. Следует помнить, что у пациентов в состоянии аплазии кроветворения/нейтропении формирование инфекционных очагов, привычных для клинициста, происходит не часто. Т.е. наличие только фебрилитета или стойкого высокого субфебрилитета у таких пациентов свидетельствует о грозном осложнении – фебрильной нейтропении – эквиваленте сепсиса у пациентов вне аплазии и/или иммунонекомпromетированных.

Также следует учитывать, что скорость накопления пула микроорганизмов в макроорганизме также чрезвычайно высока у пациентов в нейтропении. Это может привести к лизису инфекционных агентов с выделением огромного количества токсинов – после начала антибактериальной терапии или (что реже) к спонтанному. Развивается грозное осложнение – инфекционно-токсический шок, что требует более интенсивной терапии, а при неадекватной курации может быть фатальным.

2. Максимально возможное выявление инфекционного агента – посевы биологических сред (кровь, моча, посевы из зева, носа, заднего прохода и др.). Полученные в дальнейшем результаты непосредственного микробиологического скрининга помогают клиницисту перейти к более точечной направленной антимикробной терапии. Но не следует забывать, что не все инфекционные агенты можно адекватно идентифицировать, а также имеет значение фактор времени – на идентификацию микрофлоры требуется от 1 до 5 сут.

3. Коррекцию противoinфекционной терапии иногда приходится проводить каждые 24 ч, а при необходимости и чаще, в зависимости от клинической ситуации – зафиксирована ли позитивная динамика на предшествующую комбинацию антибиотиков?

4. Статус пациента.

а) для многих онкогематологических пациентов характерно предшествующее неоднократное применение различ-

ных комбинаций антибиотиков. Т.е. существует высокая вероятность лекарственной полирезистентности у конкретного пациента;

б) всегда следует учитывать наличие существующих или субкомпенсированных токсических эффектов предшествующей специфической химиотерапии, антимикробной терапии; возможное наличие органной недостаточности и/или субкомпенсации, связанной с основным заболеванием.

Ежегодно во всем мире регистрируется всевозрастающее количество случаев нозокомиальных инфекций – от 3% до 6% всех стационарных больных.

По данным проведенного в США мультицентрового исследования эпидемиологических особенностей нозокомиальных бактеремий SCOPE (Surveillance and Control of Pathogens of Epidemiologic Importance) за период 7,5 года при оценке 24 179 случаев было выявлено, что 87% случаев вызваны одним возбудителем, остальные 13% – несколькими [1]. Причем при обнаружении моновозбудителя бактериемии 2/3 принадлежит грамположительным микроорганизмам. Доля *S. aureus* среди зафиксированных грамположительных инфекций составляет около 40%, и из них около 50% – это доля MRSA (метициллин-резистентный *Staphylococcus aureus*) [1]. Поэтому достаточно важно понимать, что вероятность наличия инфекций, обусловленных MRSA, у иммунонекомпromетированных пациентов с онкогематологической патологией, особенно на этапах высокодозовой химиотерапии, прогнозируемо высокая. Также, вероятно, хоть и в меньшем проценте, возникновение инфекций, обусловленных *Staphylococcus aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA), *Enterococcus spp.* и др. В резерве врача-клинициста на сегодняшний день есть несколько групп антибиотиков, обладающих широким спектром активности против грампозитивной полирезистентной флоры – гликопептиды (ванкомицин, тейкопланин), оксазолидиноновый антибиотик (линезолид), а также новый препарат из группы циклических полипептидов (даптомицин). При принятии решения о терапии грампозитивной инфекции клиницисты учитывают множество факторов – как ожидаемую эффективность терапии, так и степень токсичности используемого антибиотика, возможные очаги формирования инфекции, предшествующее предлечение препаратами данной группы, линию антибактериальной терапии, объем жидкости, на котором разводится или выпущен в жидкой форме данный антибиотик и др.

Даптомицин – антибиотик класса циклических полипептидов, обладающий бактерицидным действием и широким спектром активности к практически всем грампозитивным микроорганизмам, в том числе и к штаммам, устойчивым к другим классам антибиотиков. Большое клиническое значение имеет тот факт, что препарат активен в том числе и к метициллин-резистентным *Staphylococcus aureus* (MRSA), коагулазонегативным стафилококкам (MR-CNS), *Staphylococcus aureus* со сниженной чувствительностью к ванкомицину (VISA), *Enterococcus spp.*, в том числе и к ванкомицин-резистентным (VRE), а также к стрептококкам (к зеленым в том числе), к пневмококкам, устойчивым к

фторхинолонам и пенициллинам. Даптомицин обладает уникальным механизмом действия, обеспечивая новый метод уничтожения грампозитивных бактерий путем прекращения целого ряда функций мембраны бактериальной клетки без проникновения в ее цитоплазму. Вызывает быстрый бактерицидный эффект без лизиса клетки – около 99% MRSA погибают в течение суток, а бактерицидный эффект препарата сохраняется 72 ч. Прогнозируемые преимущества такого быстрого эффекта: снижается время воздействия препарата на бактериальные клетки с ожидаемым снижением риска развития резистентности [2]; снижается бактериальный рост и риск образования вторичных очагов инфекции (вероятно, снижается риск осложнений, в частности бактериемии, пиелонефрита и кардита) [3]; быстрее достигается клинический ответ, что ведет к снижению продолжительности лечения [4].

Следует отметить, что при исследовании *in vitro* не было выявлено случаев спонтанной резистентности к даптомицину для *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. faecalis*, *E. faecium*, а также не выявлено подтвержденных механизмов формирования резистентности и не наблюдается перекрестной резистентности [5].

Показаниями к использованию даптомицина являются: лечение осложненных инфекций кожи и мягких тканей, лечение бактериемии, вызванной *S. aureus*, включая предполагаемый или подтвержденный инфекционный эндокардит.

Есть данные об эффективном использовании даптомицина в лечении катетер-ассоциированных инфекций в онкогематологии [6, 7], связано это с высокой активностью препарата в отношении биопленко-ассоциированных инфекций (оседание микроорганизмов на поверхности катетера с отложением фибрина на его стенках, продолжающееся их размножение, секреция экстрацеллюлярного матрикса (структуры биопленки), дальнейшее соединение бактерий друг с другом). Также многие исследования и наблюдения демонстрируют потенциальную возможность использования даптомицина в курации фебрильной нейтропении [8, 13]. В последнее время появляется все больше данных об эффективном использовании даптомицина и в педиатрической практике [9–13].

Мы хотим предоставить свой опыт использования препарата нового класса антибиотиков – циклических мембранодеполяризационных липопептидов – даптомицина (Кубицина) у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, находившихся на лечении в Центре ДОГ и ТКМ с октября 2013 г. по июль 2014 г. Анализировали эффективность Кубицина, переносимость препарата и его побочные действия.

Всего оценено 12 эпизодов применения препарата у 12 пациентов в возрасте от 10 мес до 18 лет (медiana=10 лет). По диагнозам пациенты распределились следующим образом: лимфогрануломатоз – 5, острая миелоидная лейкемия – 2, острая лимфобластная лейкемия – 4, миелодиспластический синдром – 1. По этапу терапии: 4 пациента – первый острый период заболевания между химиотерапевтическими блоками, 1 пациент – перед аллотСГК, 7 пациентов в ранний посттрансплантационный период (2 – после аллогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (аллотСГК), 5 – после аутогенной трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (аутоСГК)). У каждого пациента даптомицин применяли в курации одного эпизода инфекционных осложнений. Десять пациентов были в состоянии нейтропении (ANC менее 500/мкл), двое – вне нейтропении.

У 3 пациентов были зафиксированы инфекции мягких тканей; у 1 пациента – РТПХ IV стадии кожная форма – буллезный эпидермолиз; у 2 пациентов – инфицирован-

ный центральный венозный катетер. У 1 пациента препарат применяли в профилактике инфекционных осложнений при установке имплантированного внутрисердечного катетера; у 5 пациентов в терапии фебрильной нейтропении (в качестве III–IV линии системной антибактериальной терапии). У 11 пациентов даптомицин использовали в комбинации с другими антибактериальными и антимикотическими препаратами, у одного – в режиме монотерапии.

Кубицин применяли в дозе 6 мг/кг в сутки внутривенно за 30–60 мин 1 раз в день в течение от 3 до 16 сут (медiana=7 сут). Следует отметить, что режим введения препарата 1 раз в день достаточно удобен при использовании комбинированных схем антимикробной терапии.

Переносимость препарата была хорошая, побочных эффектов, связанных с использованием Кубицина, зафиксировано не было.

Эффективность оценивали по динамике клинической картины, нормализации температуры тела, нормализации/снижению лабораторных показателей воспаления (уровня прокальцитонина (PCT), С-реактивного протеина (С-РП)).

Эффективность даптомицина была оценена следующим образом:

- хорошая у 8 пациентов, с нормализацией температуры тела и/или клинически выраженной позитивной динамикой в течение суток; нормализацией и/или значимым снижением PCT и С-РП через 1–3 сут;
- у 2 как относительно хорошая – в течение 24 ч потребовалось усиление антимикробной терапии, достижение позитивного клинико-лабораторного эффекта через 2–4 сут;
- у одного как не достаточно эффективная, связанная с выявлением инфекции, обусловленной грамотрицательной флорой;
- у одного пациента проведена замена даптомицина на гликопептид в связи с присоединением пульмональной инфекции (по данным клинических исследований Кубицин неэффективен у больных с пневмонией).

Таким образом, учитывая полученные нами данные, можно сделать следующие выводы:

- учитывая высокую вероятность наличия инфекций, обусловленных полирезистентной грампозитивной флорой, у пациентов с онкогематологической патологией применение даптомицина существенно расширяет терапевтические возможности;
- быстрый бактерицидный эффект действия даптомицина позволяет достичь адекватного клинического ответа, в том числе в отношении биопленко-ассоциированных инфекций;
- препарат Кубицин хорошо переносится детьми с онкогематологическими заболеваниями в использовании его в системной комбинированной антибактериальной терапии. Нами не было зафиксировано побочных действий препарата;
- небольшой объем жидкости для разведения препарата, а также его введение 1 раз в сутки удобно для использования в педиатрической практике;
- применение Кубицина эффективно при доказанной и/или высоко вероятной инфекции, обусловленной полирезистентной грампозитивной флорой.

Таким образом, учитывая ожидаемую эффективность и безопасность терапии у иммунокомпрометированных пациентов, возможные очаги формирования инфекции, предшествующую и сопутствующую антимикробную терапию, небольшой объем жидкости, на котором разводят препарат, – даптомицин (Кубицин) начинает занимать свою нишу в педиатрических онкогематологических стационарах.

Опыт использования даптомицина у детей с онкогематологическими заболеваниями
Н.В. Кавардакова, О.А. Рыжак, Н.А. Кубалья, Ю.Б. Базалук, Я.Н. Ковган, А.В. Лисица

Experience of daptomycin usage in children with hematologic malignancies
N.V. Kavardakova, O.A. Ryzhak, N.A. Kubala, Y.B. Bazaluk, Y.N. Kovgan, A.V. Lisitsa

В статье рассматривается проблема и место даптомицина (Кубицина) в терапии инфекционных осложнений, обусловленных грамположительной флорой, у детей с онкогематологическими заболеваниями на этапах химиотерапии.

Ключевые слова: онкогематологическое заболевание, инфекционные осложнения, фебрильная нейтропения, антибактериальная терапия, даптомицин.

The article deals with the problem and place of daptomycin (Cubicin) in the treatment of infection caused by gram-positive flora in children with hematologic malignancies at the stages of chemotherapy.

Key words: oncohematological disease, infection, febrile neutropenia, antibiotic therapy, daptomycin.

Сведения об авторах

Кавардакова Наталья Владимировна – отделение трансплантации костного мозга и интенсивной мегадозовой химиотерапии, Центр детской онкогематологии и ТКМ, НДСБ «ОХМАТДЕТ» МОЗ Украины, 01135, г. Киев, ул. Вячеслава Чорновола, 28/1

Рыжак Олег Анатольевич – отделение трансплантации костного мозга и интенсивной мегадозовой химиотерапии, Центр детской онкогематологии и ТКМ, НДСБ «ОХМАТДЕТ» МОЗ Украины, 01135, г. Киев, ул. Вячеслава Чорновола, 28/1; тел.: (044) 236-02-14. E-mail: pedbmt@ukr.net

Кубалья Наталья Александровна – отделение химиотерапии онкогематологических заболеваний с блоком интенсивной химиотерапии, Центр детской онкогематологии и ТКМ, НДСБ «ОХМАТДЕТ» МОЗ Украины, 01135, г. Киев, ул. Вячеслава Чорновола, 28/1; тел.: (044) 236-09-91. E-mail: n.kubalia@gmail.ru

Базалук Юлия Борисовна – отделение трансплантации костного мозга и интенсивной мегадозовой химиотерапии, Центр детской онкогематологии и ТКМ, НДСБ «ОХМАТДЕТ» МОЗ Украины, 01135, г. Киев, ул. Вячеслава Чорновола, 28/1; тел.: (044) 236-02-14. E-mail: pedbmt@ukr.net

Ковган Яна Николаевна – отделение трансплантации костного мозга и интенсивной мегадозовой химиотерапии, Центр детской онкогематологии и ТКМ, НДСБ «ОХМАТДЕТ» МОЗ Украины, 01135, г. Киев, ул. Вячеслава Чорновола, 28/1; тел.: (044)236-02-14. E-mail: pedbmt@ukr.net

Лисица Александр Владимирович – отделение трансплантации костного мозга и интенсивной мегадозовой химиотерапии, Центр детской онкогематологии и ТКМ, НДСБ «ОХМАТДЕТ» МОЗ Украины, 01135, г. Киев, ул. Вячеслава Чорновола, 28/1; тел.: (044) 236-02-14. E-mail: pedbmt@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. Wisplinghoff Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. *Clinical Infect Dis.* 2004;39:309–317.
- Dead bugs don't mutate: susceptibility issues in the emergence of bacterial resistance. Stratton CW. *Emerg Infect Dis* 2003;9:10–16.
- Cephalosporins for uncomplicated skin and skin structure infections in emerging community-acquired MRSA. Hedrick J. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:2019–2024.
- Impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections on key health economic outcomes: does reducing the length of hospital stay matter? Nathwani D.J. *Antimicrob Chemother* 2003;51 (Suppl. 2):ii37–44.
- Cubicin® (daptomycin for injection) Prescribing Information, May 2006; Silverman et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:1799–1802.
- Efficacy and safety of daptomycin in the treatment of Gram-positive catheter-related bloodstream infections in cancer patients. Chafdari A. *Int J Antimicrob Agents.* – 2010 Aug; 36 (2):182–6. doi:10.1016/j.ijantimicag.2010.03.015. Epub 2010 May 8.
- Daptomycin for endocarditis and/or bacteraemia: a systematic review of the experimental and clinical evidence. Falagas ME, Giannopoulou KP, Ntziora F, Vardakas KZ. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* (2007) 60, 7–19.
- Даптоминин – обзор фармакологических, клинических и микробиологических параметров. Дехнич А.В., Данилов А.И. *Клин микробиол антимикробн химиотер.* 2010, т. 12, № 4. – С. 295–313.
- Serum levels of daptomycin in pediatric patients C. Antachopoulos, E. Iosifidis, K. Sarafidis, F. Bazoti, E. Gikas, A. Katragkou, V. Drossou-Agakidou, E. Roilides. *J. Infection* (2012) 40:367–371.
- Successful treatment of a neonate with persistent vancomycin-resistant enterococcal bacteremia with a daptomycin-containing regimen. Christy A Beneri, David P Nicolau, Howard S Seiden, Lorry G Rubin. *J. Infection and Drug Resistance* 2008:1 9–11.
- Epidemiology and treatment of community-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in children. J.F. Marcinak, A.L. Frank. *Expert Rev. Anti Infect Ther.* 2006:4 91–100.
- Pharmacokinetics and Tolerability of Single-Dose Daptomycin in Young Infants Michael Cohen-Wolkowicz MD, Kevin M., Watt MD, Christoph P. Hornik, MD, Daniel K. Benjamin Jr., MD, PhD, MPH, and P. Brian Smith, MD, MPH, MHS *The Pediatric Infectious Disease Journal* Volume 31, Number 9, September 2012: 935–937.
- Daptomycin Therapy for Invasive Gram-Positive Bacterial Infections in Children Monica I. Ardura, DO, Asunciorn Mejoras, MD, Kathy S. Katz, MS, Paula Revell, PhD, George H. McCracken, Jr., MD, and Pablo J. Sanchez, MD *The Pediatric Infectious Disease Journal* Volume 26, Number 12, December 2007: 1128–1132.

Статья поступила в редакцию 05.09.2014