

ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ ЦИТОСТАТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

О.С. Бондарук¹, О.В. Пономарьова², Г.І. Клімнюк¹

¹Інститут онкології, Київ

²Інститут експериментальної патології, онкології та радіобіології, Київ

Резюме. У роботі висвітлено сучасні погляди на проблему лікування фебрильної нейтропенії у онкологічних хворих. Розглянуті принципи антимікробної, протигрибкової та противірусної терапії, можливі комбінації та умови застосування різних препаратів.

Ключові слова: фебрильна нейтропенія, антиінфекційна хіміотерапія.

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ЦИТОСТАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

О.С. Бондарук, О.В. Пономарева, Г.И. Климнюк

Резюме. В работе рассматриваются современные взгляды на проблему лечения фебрильной нейтропении у онкологических больных. Рассматриваются принципы антимикробной, противогрибковой и противовирусной терапии, возможные комбинации и условия применения различных препаратов.

Ключевые слова: фебрильная нейтропения, антиинфекционная химиотерапия.

INFECTION COMPLICATIONS OF CYTOSTATIC THERAPY, PREVENTION AND MANAGEMENT

O.S. Bondaruk, O.V. Ponomareva, G.I. Klimnjuk

Summary. The modern status of febrile neutropenia's management for patients with malignant tumors is reviewed. The principles of antimicrobial, antifungal and antiviral therapy are considered, as more as combination of different drug and requirements for there usage.

Key words: febrile neutropenia, antiinfectious chemotherapy.

Адрес для переписки:

Бондарук Ольга Сергеевна
03022, Киев, ул. Ломоносова, 33/43
Институт онкологии АМН Украины

Традиційно лікування хворих на злоякісні пухлини проводять із застосуванням таких методів, як хірургічне втручання, променева, хіміо- та гормонотерапія. Кожен з них може призводити до розвитку ускладнень з боку нормальних тканин пацієнта. Особливо кількість та вираженість побічних ефектів у вигляді токсичних проявів можуть збільшуватися при проведенні комбінованого лікування.

Сучасні протипухлинні препарати мають різну хімічну будову, відносяться до різних класів хімічних сполук і тому природно, що вони різняться механізмами uszkodження клітин. Ефективне клінічне застосування протипухлинних агентів потребує розуміння їх цитотоксичного впливу. Це дозволяє ефективно використовувати ці препарати проти пухлинних клітин та мінімізувати (за можливості) uszkodження нормальних клітин. Зокрема, до протипухлинних препаратів з антиметаболітною дією, які здатні безпосередньо гальмувати поділ клітин, найбільш чутливими є клітини, які швидко діляться. Таким чином, цитотоксичні ефекти при застосуванні таких препаратів будуть спостерігатися як з боку пухлинних клітин, так і нормальних клітин зі швидкою кінетикою клітинного циклу. Оскільки, стовбурові гемопоетичні та клітини слизової оболонки травного тракту характеризуються здатністю до інтенсивного поділу, вони є найбільш чутливими до впливу хімотерапевтичних засобів. Результатом uszkodження цих клітинних популяцій є лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія та виразки слизової оболонки.

Виходячи з концепції залежності «доза—ефективність» можливості хіміотерапії тривалий час були обмежені її гематологічною токсичністю. Відкриття гемопоетичних факторів росту (особливо гранулоцитарних колонієстимулюючих факторів) та впровадження їх в схеми лікування дозволило призначати цитотоксичні препарати в більшій дозі, що в свою чергу, підвищило ефективність хіміотерапії. Це було підтверджено значною кількістю ретроспективних та проспективних клінічних досліджень. Застосування гемопоетичних факторів росту призводить до зменшення тривалості та вираженості епізодів нейтропенії, зменшує кількість та важкість інфекційних ускладнень, що позитивно відображається на рівнях виживання пацієнтів.

Важливим компонентом лікування хворих з нейтропенією є коректно проведена антибактеріальна терапія. Первинні лабораторні дослідження таких хворих включають: клінічний аналіз крові з визначенням кількості нейтрофільних гранулоцитів, тромбоцитів, ретикулоцитів; загальний аналіз сечі; функціональні проби печінки, нирок; культуральні дослідження крові, сечі та, за наявності показань, інших біологічних рідин (ліквор, лаваж бронхіального дерева та інш.) Рівень С-реактивного білка може бути важливим додатковим діагностичним тестом. Рентгенологічне дослідження органів грудної порожнини, виконане за відсутності у пацієнта клінічної симптоматики, як правило, є малоінформативним. Але залежно від клінічної ситуації, результати комп'ю-

терної томографії органів грудної порожнини, придаткових синусів носа, голови, живота можуть мати більш важливу роль у виявленні вогнищ інфекції (за наявності показань виконують магнітно-резонансну томографію). В останні роки для діагностики аспергільозної, цитомегаловірусної та інших вірусних інфекцій найчастіше використовують полімеразну ланцюгову реакцію

Нейтропенія — найчастіше гематологічне ускладнення хіміотерапії в онкологічних хворих, зумовлене пошкодженням гранулоцитарного ростка. Виникнення нейтропенії ще не є показанням для призначення антибактеріальної терапії. Системні антимікробні засоби не рекомендують призначати у разі відсутності інфекційного вогнища та при температурі тіла нижче 38 °С. Однак наявність нейтропенії завжди пов'язана з високим ризиком бактеріальної інфекції: у 20% і більше пацієнтів реєструють бактеріємію на фоні зменшення кількості нейтрофільних гранулоцитів у крові менше $1,0 \times 10^9/\text{л}$. У 10–40% пацієнтів із солідними пухлинами й 80–100% хворих зі злоякісними захворюваннями системи крові, які одержували хіміотерапію в стандартних дозах, розвивається так звана фебрильна нейтропенія. Цей стан є загрозливим для життя пацієнтів, оскільки у випадку неправильного лікування може привести до септичного шоку й летального наслідку.

Визначальним моментом щодо розвитку інфекційних ускладнень є не лише рівень, але й тривалість нейтропенії. Ознаки локального інфекційного процесу у хворих з нейтропенією часто відсутні. Озноб, біль, гіперемія, набряк при запальному процесі у таких випадках часто відсутні або їх прояви є мінімальними. Наприклад, пневмонія в період нейтропенії супроводжується кашлем у 60% хворих, гнійне харкотиння виявляється лише у 8% хворих з критичною нейтропенією (вміст нейтрофільних гранулоцитів менше $0,1 \times 10^9/\text{л}$). При цьому, аускультативна симптоматика є мінімальною, а зміни на рентгенограмах часто відсутні. Єдиним, найбільш виразним симптомом інфекції у такому випадку є лише лихоманка: температура тіла перевищує 38 °С і зберігається протягом 2–3 год. Її підйом не пов'язаний із введенням пірогенних препаратів або умовами навколишнього середовища.

Відповідно до критеріїв Американського товариства інфекційних захворювань, фебрильну нейтропенію визначають дещо інакше:

- однократне підвищення температури тіла понад 38,3 °С, яка вимірювалась в ротовій порожнині пацієнта, при вмісті нейтрофільних гранулоцитів крові менш $1,0 \times 10^9/\text{л}$;
- або її дворазове підвищення понад 38,0 °С з інтервалом 1 год при вмісті нейтрофільних гранулоцитів крові менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$ або менше $1,0 \times 10^9/\text{л}$ із тенденцією до подальшого зниження.

Початкове лікування хворих з нейтропенією повинне включати заходи, які запобігають та до-

зволяють знизити ймовірність «придбання» організмом патогенної мікрофлори. При цьому роблять акцент на вживанні їжі з низьким вмістом мікроорганізмів, відповідний водний режим, часте миття рук або застосування рукавичок, фільтрацію повітря. Протягом періоду нейтропенії рекомендують застосовувати селективні антибіотики (для «очищення» кишечника), які пригнічують аероби та зберігають анаероби; крім того проводять профілактику кандидозної інфекції.

Застосування сукральфату та аналогів простагландинів дозволяє запобігти шлунково-кишковим кровотечам без зниження шлункової активності. Раннє пероральне харчування має переваги над парентеральним харчуванням, оскільки підтримує імунну та фізіологічну функції кишківника.

Велику увагу необхідно приділяти стану центральних венозних катетерів, частота інфікування через які займає друге місце після травного тракту.

При проведенні цитостатичної терапії профілактика та лікування інфекційних ускладнень є дуже важливим фактором успішного лікування. Профілактичне призначення антибіотиків проводять виключно пацієнтам з високим ризиком інфікування — хворим з вираженою нейтропенією ($<0,1 \times 10^9/\text{л}$), передбачувана тривалість якої може перевищувати 7 діб. Нейтропенія є найголовнішим фактором ризику розвитку інфекційних ускладнень. При збільшенні тривалості нейтропенії підвищується ризик вторинного інфікування, наприклад, інвазивних мікозів.

Для лікування хворих з нейтропенією найчастіше застосовують комбінацію антибактеріальних препаратів:

- два β-лактамних антибіотики;
- пеніциліназорезистентний пеніцилін або ванкоміцин + β-лактамний антибіотик;
- монотерапія цефалоспорином III покоління або іміпінем/целастин;
- цефалоспорин III покоління + пеніциліназорезистентний пеніцилін або ванкоміцин;
- аміноглікозид + антипсевдомонадний β-лактамний антибіотик.

Режим емпіричної антибіотикотерапії визначають з урахуванням спектра та антибіотикочутливості ймовірних мікроорганізмів, а також наявності госпітальної інфекції у даному лікувальному закладі. Для емпіричної терапії застосовують 1 або більше антибіотиків широкого спектра дії в максимальних терапевтичних дозах (за винятком аміноглікозидів, яких за можливості, зважаючи на їх токсичність, слід уникати). Терапія повинна тривати до нормалізації температури у пацієнта протягом 24 год та наявності абсолютної кількості нейтрофільних гранулоцитів $0,5 \times 10^9/\text{л}$ та більше. Комбінований режим антибіотикотерапії вважають, як правило, більш ефективним, ніж монотерапія. Зокрема, монотерапія цефалоспорином (цефтазидим, цефепім) або карбапенемом є недостатньо ефективною при ураженні коагулазонегативними стафілококами, метицилінорезистент-

ним *S. aureus* та ентерококами. Комбінація двох β-лактамних антибіотиків (піперацилін + цефтазидим та інш.) характеризується недостатньою активністю у відношенні *S. aureus* та *P. aeruginosa*. При виборі антибіотиків повинно враховувати можливість їх адитивного або синергічного ефекту. Наприклад, перевагами комбінованої терапії із застосуванням антисиньогнійних β-лактамів, у тому числі інгібіторзахищених (тикарцилін/клавуланат, піперацилін/тазобактам, цефтазидим, цефоперазон/сульбактам, цефепім, карбапенеми) та аміноглікозидів II–III покоління (амікацин, гентаміцин, нетилміцин, тобраміцин) є адитивний ефект, антианаеробна активність, зменшення ймовірності селекції резистентних штамів; основними недоліками — нефро- та ототоксичність, ризик розвитку гіпокаліємії.

У лікувальних установах, в яких розвиток госпітальних інфекцій часто зумовлений грампозитивними мікроорганізмами, стартову терапію у пацієнтів з факторами ризику виникнення фебрильної нейтропенії варто призначати комбінацію ванкоміцину та цефтазидиму. До факторів ризику виникнення тяжкої інфекції з загрозою для життя у хворих з фебрильною нейтропенією відносять:

- симптоми катетер-асоційованої інфекції;
- виражене ушкодження слизових оболонок (мукозит) після хіміотерапії;
- попередня антибіотикопрофілактика фторхінолонами;
- встановлена колонізація метицилінорезистентним *S. aureus*, пеніциліно- і цефалоспоринорезистентними *S. pneumoniae*;
- гіпотензія або інші симптоми серцево-судинної недостатності.

Зазначена комбінація має активність відносно широкого спектра мікроорганізмів і відрізняється більш високою безпечністю. Емпіричну терапію ванкоміцином варто припинити через 3–4 доби, якщо за результатами мікробіологічного дослідження не виявили грампозитивних бактерій. Це пов'язано з тим, що надмірне використання ванкоміцину призводить до селекції резистентних штамів мікроорганізмів, насамперед ентерококів.

Ідентифікація специфічного збудника потребує відповідної корекції схем антибіотикотерапії. Слід зазначити, що у 85% випадків збудниками, які асоціювали з лихоманкою та нейтропенією, тривалий час були *P. aeruginosa*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, доля яких становила 60–70%. Частота інфікування грампозитивними бактеріями становила біля 30%, серед них найчастіше виявляли *S. aureus* та *Streptococcus spp.* Однак впродовж останніх 20 років спостерігають зміну спектра бактеріальних патогенів. Має місце зворотне співвідношення грампозитивних та грамнегативних мікроорганізмів — доля останніх не перевищує 30%. Серед грампозитивних бактерій домінують коагулазонегативні стафілококи (*S. epidermidis*). Зростає частота стрептококових інфекцій переважно за раху-

нок представників групи *S. viridans*, в меншій мірі — *S. pneumoniae*. Інфекції, викликані *S. aureus*, зустрічаються значно рідше, ніж в 70-х рр. минулого століття, але для них також характерна висока летальність внаслідок розвитку тяжких ускладнень, таких як септичні тромбози, вогнища в паренхіматозних органах, сепсис. Основним шляхом інфікування цими бактеріями є центральний венозний катетер.

За негативних результатів мікробіологічних досліджень стартову антибактеріальну терапію варто продовжити до 7 діб. У комплаєнтних пацієнтів без явних ознак інфекції та при наявності негативних даних культуральних посівів крові через 2 доби можна перейти до пероральної терапії (амоксцилін/клавуланат + ципрофлоксацин). Ну думку деяких дослідників таку комбінацію антибіотиків можливо застосовувати при амбулаторному лікуванні хворих групи низького ризику.

Збереження лихоманки понад 3 діб на тлі антибактеріальної терапії може вказувати на наявність:

- небактеріальної інфекції;
- антибіотикорезистентних мікроорганізмів;
- розвитку вторинної інфекції;
- недостатньої концентрації антибіотиків у сироватці крові й тканинах;
- медикаментозної лихоманки.

У деяких випадках зникнення лихоманки навіть у випадку проведення оптимальної антибактеріальної терапії відбувається на 4–5-ту добу, тому варто провести ретельне обстеження пацієнта. Змінюють стартовий режим антибіотикотерапії при погіршенні стану хворого або при ідентифікації збудника з урахуванням його чутливості.

У випадку продовження тривалості лихоманки та гранулоцитопенії протягом 3–7 діб, на фоні антибіотикотерапії потрібно додатково застосовувати протигрибкові препарати та щоденно проводити засів крові. Летальність хворих з інвазивними мікозами залишається високою. Навіть при своєчасному призначенні антимікотичних засобів при кандидемії цей показник становить біля 40%, при несвоечасному — може сягати 85%. Летальність пацієнтів з аспергільозом ще вища і, за збереженої нейтропенії, становить 100%. Найпоширенішими грибовими організмами є *Candida spp.* (*C. albicans* та *C. tropicalis*), *Aspergillus spp.* (особливо *A. fumigatus* та *A. flavus*), *Cryptococcus spp.*, *Histoplasma spp.* та *Mucor spp.* Враховуючи можливість інфікування саме цими мікроорганізмами для лікування хворих застосовують амфотерицин В, флуконазол або ітраконазол. Слід пам'ятати, що в останній час спостерігають збільшення кількості штамів грибів, резистентних до впливу системних антимікотичних препаратів, в тому числі й до амфотерицину В. Введення амфотерицину В починають з тест-دوزи 0,1 мг/кг внутрішньовенно; за відсутності алергічної реакції — протягом 2 год розпочинають терапію в дозі 0,6–1,0 мг/кг/доба внутрішньовенно (1–4-годин-

на інфузію). В останній час більш частіше стали застосовувати ліпосомальну форму амфотерицину В, яка, порівняно зі стандартною формою, у 2,5 разу збільшує ефективність лікування, вдвічі знижує частоту проявів нефротоксичності та майже втричі зменшує частоту пов'язаних з інфузією ознобу та лихоманки. Флуконазол застосовують у дозі 50–200 мг/доба, перевагу надають внутрішньовенному шляху введення. Ітраконазол в суспензії призначають у дозі 200 мг 2–3 рази на добу. За відсутності підтвердженої результатами посіву грибкової інфекції терапію продовжують до підвищення абсолютної кількості нейтрофілів не менше $0,5 \times 10^9/\text{л}$. У випадку доведеної грибкової інфекції лікування продовжують не менше 1 міс.

В останні роки зростає відсоток хворих з мікобактеріальною інфекцією. При цьому виявляють не тільки *M. tuberculosis*, але й інші типи мікобактерій — *M. fortuitum*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. avium*, які часто утворюють мікст-інфекції з іншими мікроорганізмами. Все частіше виділяють штами *M. tuberculosis* з резистентністю до препаратів I ряду (рифампіцин, ізоніазид та інш.), що потребує включення фторхінолонів у схеми лікування таких пацієнтів.

У хворих з нейтропенією також може зустрічатися пневмоцистна пневмонія, викликана *P. carinii*, для якої характерні лихоманка, задуха та сухий непродуктивний кашель. Препаратами вибори у цих випадках є сульфаніаміди комбіновані з триметопримом.

Досить часто, особливо у хворих на лімфопроліферативні захворювання та лейкози, на фоні цитостатичного лікування та застосування глюкокортикостероїдів спостерігають загострення вірусних інфекцій. Так, реактивація вірусу простого герпеса діагностують у 25% хворих на гострі лейкози, цитомегаловірусу — у 70% реципієнтів аллогенного кісткового мозку.

При додатковому інфікуванні вірусом простого герпесу хворим призначають ациклоуанозин (ацикловір) у дозі 750 мг/м²/доба внутрішньовенно кожні 8 год, при інфікуванні вірусом *Varicella-Zoster* — ацикловір у дозі 1500 мг/м²/доба внутрішньовенно кожні 8 год. У цих випадках рекомендують забезпечити адекватну гідратацію. Не слід застосовувати ацикловір перорально. За підтвердженої цитомегаловірусної інфекції призначають дигідроксипропоксиметилгуанін (ганцикловір) у дозі 5–10 мг/кг/доба внутрішньовенно кожні 8 год та імуноглобулін у дозі 400 мг/кг/доба внутрішньовенно тричі на тиждень. Однак доцільність застосування останнього залишається суперечливою внаслідок цілого ряду проблем — загроза інфікування, значна кількість побічних реакцій, відсутність обґрунтованих дозових режимів.

Окрему проблему складають різні місцеві інфекційні ускладнення, до яких відносять, в першу чергу, стоматити, частота яких коливається від 40 до 90% при проведенні хіміо- або хіміопроме-

невої терапії, а також езофагіти, коліти, парапроктити та інш. Профілактика та лікування у хворих стоматитів включає щоденні багаторазові полоскання ротової порожнини різними дезінфікуючими розчинами (хлоргексидин, фурацилін, діоксидин, ромашка, шавлія); у разі необхідності можна застосовувати препарати для місцевої анестезії. У випадку ідентифікації грамнегативних бактерій призначають відповідні антибіотики (в тому числі, для місцевого застосування), при кандидозному ураженні — протигрибкові засоби (ефективним є полоскання розчином флуконазолу). Хворим на езофагіт, збудник якого не встановлений, емпірично призначають протигрибкові засоби, в першу чергу — флуконазол; при їх неефективності — додають ацикловір. При перидонтитах, інфільтратах та синуситах перевагу надають лінкозамідам. При наявності парапроктиту застосовують комбінації карбапенемів з амікацином.

Широко обговорюють можливість амбулаторного лікування хворих груп низького ризику з фебрильною нейтропенією. Це можливо при прогнозованій тривалості нейтропенії не більше 5–7 днів, при відсутності ознак прогресування основного захворювання, відсутності ознак серцево-судинної та дихальної недостатності, нормальних значеннях біохімічних показників крові. Крім того, необхідною умовою є постійний контакт з лікуючим лікарем. Амбулаторне лікування хворих з фебрильною нейтропенією має як ряд переваг, так й ряд недоліків. До переваг відносять більший комфорт для пацієнта, покращання якості його життя, менший ризик виникнення суперінфекції та нижчу вартість терапії. Недоліками такого лікування є додатковий стрес для оточення хворого, потенційний ризик розвитку тяжких ускладнень вдома, хибне відчуття безпеки та відсутність адекватного контролю терапії та токсичних проявів. Найчастіше застосовують комбінацію амоксицилін/клавуланат + ципрофлоксацин або амоксицилін/клавуланат + моксифлоксацин. Крім того, одним з варіантів лікування є застосування ступінчастої антибактеріальної терапії — в умовах стаціонару внутрішньовенне введення препаратів з наступним, за умови відповідності необхідним критеріям, їх пероральним прийомом.

Критеріями для відміни антимікробних засобів є (необхідне виконання всіх пунктів):

- нормальна температура тіла протягом 5 днів (максимально допустима вечірня температура не перевищує 37,3 °C);
- кількість лейкоцитів $\geq 0,7\text{--}0,8 \times 10^9/\text{л}$ (підтверджена результатами 2 аналізів крові), що свідчить про тенденції до «виходу» з агранулоцитозу; поява гранулоцитів в аналізі периферичної крові;
- відсутність вогнища інфекції;
- негативні посіви крові та сечі у випадку мікробіологічно підтвердженої інфекції.

Якщо нормалізація температури тіла відзначена після призначення протигрибкових препаратів,

і не виявлені локальні вогнища інфекції, то при рівні лейкоцитів $\geq 0,8 \times 10^9/\text{л}$ антибіотики відмінюються, а лікування протигрибковим препаратом продовжується до 2 тижнів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Л.С. Страчунский, Ю.Б. Белоусов, С.Н. Козлов (ред.) (2002) Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии. Смоленськ, antibiotic.ru., 800 с.
2. В.П. Яковлев, С.П. Яковлев (ред.) (2003) Рациональная антимикробная фармакотерапия. Литтерра, Москва, 1001 с.
3. Abi-Said D., Anassie E., Uzun O., Raad I., Vartivarian S. (1992) The epidemiology of hematogenous candidiasis caused by different candida species. Clin. Inf. Dis., 14: 43–50.
4. Ablin A.R. (eds.) (1993) Supportive care in children with cancer. The Johns Hopkins University Press, London, 170 p.
5. Anassie E.J. (1992) Opportunistic mycoses in the immunocompromised host: experience at a cancer center and review. Clin. Inf. Dis., 14: 43–50.
6. Bodey G.P. (1985) Overview of the problem of infections in the immunocompromised host. Am. J. Med., 79: 56–61.
7. Chandrasekar P.H., Arnow P.M. (2000) Cefepime vs Ceftazidime as empiric therapy in neutropenic cancer patients. Ann. Pharmacother., 34: 989–995.
8. Cosler L.E., Calhoun E.A., Agboola O., Lyman G.H. (2004) Effects of indirect and additional direct costs on the risk threshold for prophylaxis with colony-stimulating factors in patients at risk for severe neutropenia from cancer chemotherapy. Pharmacotherapy, 24(4): 488–494.
9. Davis D.D., Raebel M.A. (1998) Ambulatory management of chemotherapy — induced fever and neutropenia in adult cancer patients. Ann. Pharmacother., 32: 1317–1323.
10. Elting L.S., Rubenstein E.B., Rolston K. (2000) Outcome, quality and cost of antibiotic therapy for febrile neutropenia. J. Clin. Oncol., 18: 3699–3706.
11. Estrada B. (1999) Treatment of febrile neutropenia: the next frontier. Infect. Med., 16(11): 699–700.
12. Feld R. (2000) Guidelines for treatment of febrile neutropenia in cancer patients. Int. J. Antimicrob. Agents, 16: 185–187.
13. Feld R., DePauw B., Berman S. (2000) Meropenem vs Ceftazidime for cancer patients with febrile neutropenia. J. Clin. Oncol., 18: 3690–3698.
14. Hughes W.T., Armstrong D., Bodey G.P. (1990) Guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with unexplained fever. J. Infect. Dis., 161: 381–396.
15. Klastersky J. (1998) Current attitudes for therapy of febrile neutropenia with consideration to cost-effectiveness. Curr. Opin. Oncol., 10: 284–290.
16. Klastersky J., Paesmans M., Rubenstein E.B. (2000) A scoring system to identify low-risk febrile cancer patients. J. Clin. Oncol., 18: 3038–3051.
17. Lyman G.H., Kuderer N., Agboola O., Balducci L. (2003) Evidence-based use of colony-stimulating factors in elderly cancer patients. Cancer Control J., 10(6): 487–499.
18. Maher D.W., Lieschke G.J., Green M. (1994) Filgrastim in patients with chemotherapy-induced febrile neutropenia: A double-blind, placebo-controlled trial. Ann. Intern. Med., 121: 492–501.
19. Marra C.A., Frighetto L., Quail C.B., de Lemos M.D., Warkentin D.I., Marra F., Jewesson P.J. (2000) A new Ciprofloxacin stepdown program in the treatment of high-risk febrile neutropenia: a clinical and economic analysis. Pharmacotherapy, 20(8): 931–940.
20. Mayordomo J.I., Rivera F., Diaz-Puente M.T. (1993) Decreasing morbidity and cost of treating febrile neutropenia by adding G-CSF and GM-CSF to standard antibiotic therapy: Results of a randomized trial. Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 12: 437.
21. Nathwani D., Tillotson G., Davey P. (1997) Sequential antimicrobial therapy: the role of quinolones. J. Antimicrob. Chemother., 39: 441–446.
22. Rivera E., Erder M.H., Fridman M., Frye D., Hortobagyi G.N. (2003) First-cycle absolute neutrophil count can be used to improve chemotherapy-dose delivery and reduce the risk of febrile neutropenia in patients receiving adjuvant therapy: a validation study. Breast Cancer Res., 5(5): 114–120.
23. Rolston K.V.I., Rubenstein E.B. (2004) Early empiric antibiotic therapy for febrile neutropenia patients at low risk. Cancer Control J., 3: 300–311.
24. Rubin M., Hathorn J.W., Pizzo P.A. (1988) Controversies in the management of febrile neutropenic cancer patients. Cancer Invest., 6: 167–184.
25. Schwagly N., Frighetto L., Jewesson P. (1999) Experience with Ceftazidime parenteral-to-parenteral dosage stepdown in the empiric treatment of febrile neutropenia. Pharmacotherapy, 19(5): 641–647.
26. Silvain C., Besson I., Ingrand P. (1992) Long-term outcome of severe radiation enteritis treated by total parenteral nutrition. Dig. Dis. Sci., 37: 1065–1071.
27. Talcott J.A. (2000) Out-patient management of febrile neutropenia. Int. J. Antimicrob. Agents, 16: 169–171.
28. Talcott J.A., Finberg R., Mayer R.J. (1988) The medical course of cancer patients with fever and neutropenia. Clinical identification of a low-risk subgroup at presentation. Arch. Intern. Med., 148: 2561–2568.
29. Talcott J.A., Finberg R., Mayer R.J., Siegel R.D. (1992) Risk assessment in cancer patients with fever and neutropenia: a prospective, two-center validation of a prediction rule. J. Clin. Oncol., 10: 316–322.
30. Todd A.A.T. (1993) Current applications of intravenous immunoglobulin therapy. In: Current problems of transfusion medicine in clinical practice: Residential course. A.A.M. Todd, U. Rossi (Eds.), St. Petersburg, p. 43–53.
31. Venditti M., Martino P., Viscoli C., Klastersky J. (1999) Ceftriaxone alone or in combination with antibiotics in the management of infection in cancer patients. Clin. Drug. Invest., 17(3): 195–210.
32. Wade J.C. (1993) Management of infection in patients with acute leukemia. Hematol. Oncol. Clin. N. A., 7: 293–297.
33. Walsh T.J., Finberg R.W., Arndt C. (1999) Liposomal Amphotericin B for Empiric Therapy in Patients With Persistent Fever and Neutropenia. N. Engl. J. Med., 340: 764–771.
34. Winston D.J., Hathorn J.W., Schuster M.G., Schiller G.J., Territo M.C. (2000) A multicenter, randomized trial of Fluconazole versus Amphotericin B for empiric antifungal therapy of febrile neutropenic patients with cancer. Am. J. Med., 108(4): 282–289.
35. Wong-Beringer A., Kriengkauyiat J. (2003) Systemic antifungal therapy: new options, new challenges. Pharmacotherapy, 23(11): 1441–1462.