

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України

№ _____

СТАНДАРТ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

**ПРОФІЛАКТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У
ДОРΟΣЛИХ ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ТА
ОНКОГЕМАТОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ**

2024

Загальна частина

Назва діагнозу: Злоякісні новоутворення

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

Злоякісні новоутворення (C00-C96)

Розробники:

| | |
|--|--|
| Дубров Сергій Олександрович Крячок Ірина Анатоліївна | перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи; завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології держаного некомерційного підприємства «Національного інституту раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань; |
| Климнюк Григорій Іванович | завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи; |
| Лісний Іван Іванович | завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи; |
| Безносенко Андрій Петрович | завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |
| Горобець Анастасія Олександрівна Земсков Сергій Володимирович | доцент кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; проректор закладу вищої освіти з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; народний депутат України (за згодою); |
| Зуб Валерій Олексійович Кондрацький Юрій Миколайович | завідувач відділення пухлин стравоходу і шлунку державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |
| Павлик Сергій Володимирович | завідувач відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |
| Солодяннікова Оксана Іванівна | завідувач науково-дослідного відділення ядерної медицини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |

Швець
Олег Віталійович президент Всеукраїнської громадської організації
«Асоціація дієтологів України» (за згодою).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко
Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної
допомоги Державного підприємства «Державний
експертний центр Міністерства охорони здоров'я
України»;

Шилкіна
Олена Олександрівна заступник начальника відділу стандартизації
медичної допомоги Державного
підприємства «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України».

Рецензенти:

Дягіль
Ірина Сергіївна завідувач відділу радіаційної гематології
Державної установи «Національний науковий
центр радіаційної медицини, гематології та
онкології Національної академії медичних наук
України»;

Клименко
Сергій Вікторович керівник Центру гематології, хіміотерапії
гемобластозів та трансплантації кісткового мозку
клінічної лікарні «Феофанія» Державного
управління справами, завідувач кафедри клінічної
лабораторної діагностики Національного
університету охорони здоров'я України імені
П.Л. Шупика.

Дата оновлення стандартів - 2029 рік

Скорочення

| | |
|---------|--|
| ADV | Аденовірус |
| ANC | Абсолютна кількість нейтрофілів |
| BKV | BK-вірус |
| CMV | Цитомегаловірус |
| HBV | Вірус гепатиту В |
| HCV | Вірус гепатиту С |
| HHV-8 | Герпес-вірус людини 8 типу |
| HSV | Вірус простого герпеса |
| IgG | Імуноглобулін G |
| IgG-3T | Замісна терапія імуноглобуліном G |
| irAES | Імуно-обумовлені побічні ефекти |
| L-AmB | Ліпосомальна форма амфотерицину В |
| MASCC | Мультинаціональна асоціація з терапії супроводу при раку |
| MRSA | Метицилінрезистентний стафілокок |
| PRV-B19 | Парвовірус В19 |
| RSV | Респіраторно-синцитіальний вірус |
| TNF | Фактор некрозу пухлини |
| VOD | Вено-оклюзивне захворювання печінки |
| VZV | Вірус оперізуючого лишая |
| БАЛ | Бронхоальвеолярний лаваж |
| в/в | Внутрішньовенно |
| ВГГГ | Вторинна гіпогамаглобулінемія |
| ВІЛ | Вірус імунодефіциту людини |
| ВКВЛ | Великоклітинна В-лімфома |
| В-КТТ | В-клітинна таргетна терапія |
| В-НХЛ | В-неходжкінська лімфома |
| ВРЕ | Ванкоміцинрезистентний ентерокок |
| ГГГ | Гіпогамаглобулінемія |
| ГІТ | Гастроінтестинальний тракт |
| ГЛЛ | Гостра лімфобласна лейкемія |
| ГМ/СС | Грибовидний мікоз/синдром Сезарі |
| Г-КСФ | Гранулоцитарно колонієстимулюючий фактор |
| ГМЛ | Гостра мієлоїдна лейкемія |
| ГЦК | Гепатоцелюлярна карцинома |
| ЗОЗ | Заклад охорони здоров'я |
| ІСТ | Імуносупресивна терапія |
| КРР | Колоректальний рак |

| | |
|---------|--|
| КСФ | Колонієстимулюючий фактор |
| КТ | Комп'ютерна томографія |
| ЛМаргЗ | Лімфома маргінальної зони |
| ЛМЗ | Лімфома мантійної зони |
| ЛМЛ | Лімфома з малих лімфоцитів |
| МВ | Макроглобулінемія вальденстрема |
| МДС | Мієлодиспластичний синдром |
| ММ | Множинна мієлома |
| МРТ | Магнітнорезонансна томографія |
| МТС | М'яко-тканинна саркома |
| НеДКРЛ | Не-дрібноклітинний рак легень |
| НЕП | Нейроендокринні пухлини |
| НКК | Нирково-клітинна карцинома |
| НХЛ | Неходжкінська лімфома |
| ПЛР | Полімеразна ланцюгова реакція |
| ПМЛ | Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія |
| ПЦП | Пневмоцистна пневмонія, викликана <i>Pneumocystis jiroveci</i> |
| РМЗ | Рак молочної залози |
| РПЗ | Рак підшлункової залози |
| РТПГ | Реакція «трансплантат проти господаря» |
| РЩЗ | Рак щитоподібної залози |
| СП | Справжня поліцитемія |
| ТВ | Туберкульоз |
| ТМП/СМК | Триметоприм/сульфаметоксазол |
| ТСГК | Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин |
| УЗД | Ультразвукова діагностика |
| ХЛЛ | Хронічна лімфоцитарна лейкемія |
| ХЛЛ/ЛМЛ | Хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів |
| ХМЛ | Хронічна мієлолейкемія |
| ХМПЗ | Хронічне мієлопроліферативне захворювання |
| ХТ | Хіміотерапія |
| ЦВК | Центральний венозний катетер |
| ЦНС | Центральна нервова система |
| СРБ | С-реактивний білок |
| ШКТ | Шлунково-кишковий тракт |

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень

1. Положення стандарту медичної допомоги

Медична допомога пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень надається у закладах охорони здоров'я (далі – ЗОЗ), або підрозділах ЗОЗ, що надають спеціалізовану онкологічну та онкогематологічну допомогу.

Надання медичної допомоги пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, яка спеціалізується на злоякісних новоутвореннях та включає лікаря-гематолога або онколога, рентгенолога, мікробіолога, інфекціоніста, анестезіолога, патологоанатома та, за потреби - інших фахівців. Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі інших спеціальностей повинні бути обізнаними щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів інфекційних ускладнень в онкологічних та онкогематологічних пацієнтів з метою їх раннього виявлення та скерування пацієнтів до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, а також сприяють виконанню усіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю з профілактики та своєчасної діагностики інфекційних ускладнень під час протипухлинного лікування, у перервах між його елементами та по його закінченню.

Усі можливі варіанти профілактики та лікування повинні обговорюватися з пацієнтом у такий спосіб, який буде йому зрозумілим та буде враховувати його індивідуальний культурний та освітній рівень. Особливо важливим є обговорення додаткових ризиків, що виникають при несвоєчасному та/або неадекватному лікуванню інфекційних ускладнень.

2. Обґрунтування

Відповідна профілактика, своєчасна діагностика та початок адекватного лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями сприяє зниженню захворюваності та смертності у зв'язку з інфекціями, покращенню якості життя та підвищенню виживання пацієнтів. Смертність від інфекційних ускладнень цих пацієнтів в сучасних умовах може сягати від 10-30% при інтенсивній хіміотерапії до 50% при трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (далі – ТСГК). Відповідно, адекватні профілактика та лікування цих ускладнень може покращити кінцевий результат лікування таких пацієнтів. Ефективна взаємодія між учасниками процесу вважається найкращою практикою профілактики та лікування інфекційних ускладнень, а також неодмінною умовою складової скоординованої допомоги.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Пацієнти з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з підозрою на інфекційні ускладнення з метою встановлення діагнозу та

призначення лікування направляються до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

2) Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення профілактики, діагностики, визначення групи ризику та лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями.

3) Існує задокументований індивідуальний план профілактики та діагностики інфекційних ускладнень, узгоджений з пацієнтом, членами родини/особами, які здійснюють догляд.

Бажані:

4) Надання інформації пацієнтам, які перенесли лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Розділ II. Визначення факторів інфекційного ризику та профілактика інфекційних ускладнень у пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями

1. Положення стандарту медичної допомоги

Ризик розвитку інфекцій - низький, проміжний та високий – визначається за такими факторами, як базове захворювання, статус (активне захворювання чи ремісія захворювання), тривалість нейтропенії, попереднє використання хіміотерапії та інтенсивність імуносупресивної терапії.

За результатами визначення групи інфекційного ризику пацієнтам може бути призначена профілактична антибактеріальна/протигрибкова/противірусна терапія відповідно до додатків 1, 2, 3 до цього Стандарту.

Вакцинація та мінімізація потенційного впливу умовно-патогенних мікроорганізмів, які можуть бути небезпечними для пацієнтів з ослабленим імунітетом внаслідок раку, є додатковими компонентами профілактики інфекційних захворювань.

2. Обґрунтування

Ряд злоякісних захворювань за своєю сутністю асоційовані з імунними дефектами. Пацієнти з гематологічними злоякісними захворюваннями можуть мати нейтропенію внаслідок інфільтрації кісткового мозку злоякісними клітинами або внаслідок дисфункції кісткового мозку. Ознаки та симптоми інфекції можуть часто бути відсутніми або послабленими за відсутності нейтрофілів, однак температура лишається ранньою ознакою, хоча і неспецифічною. Первинними місцями інфекції є шлунково-кишковий тракт (ШКТ), синуси, легені та шкіра. Інфікування на ранніх етапах фебрильної нейтропенії є бактеріальними, в той час, як резистентні до антибіотиків бактерії, дріжджі, інші гриби та віруси є частою причиною повторних інфекцій. Імунітет слизових порушується хіміотерапією та радіотерапією. Опромінення селезінки

призводить до функціональної аспленії, яка обумовлює схильність пацієнта до пневмококового сепсису.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями та нейтропенією, індукованою хіміотерапією, мають ризик тяжких бактеріальних інфекцій. Фторхінолони є найчастіше використовуваними профілактичними антибактеріальними препаратами у дорослих з нейтропенією індукованою хіміотерапією. Пацієнти, яким проводиться аlogenна ТСГК, мають високий ризик пневмококового сепсису внаслідок функціональної аспленії та порушеного В-клітинного імунітету. Пневмококовий сепсис частіше спостерігається у пізньому трансплантаційному періоді – від 3 місяців до 1 року після ТСГК.

Інфекції HSV та VZV є поширеним у пацієнтів з ХЛЛ, які отримують алемтузумаб із моноклональним антитілом. Реактивація та інфікування HSV відбувається у 60% - 80% реципієнтів ТСГК та у пацієнтів (без профілактики) з гострим лейкозом на індукційній або реіндукційній терапії, які є серопозитивними щодо HSV. Серед реципієнтів аlogenної ТСГК інфікування HSV найімовірніше виникне протягом першого місяця після трансплантації, але можуть виникнути і на пізніших стадіях під час інтенсивної імуносупресії. Порушення клітинного імунітету є основним фактором ризику реактивації вірусу VZV. Реципієнти аlogenної ТСГК з інфекцією VZV в анамнезі, у яких не проводилась противірусна профілактика, близько 30% мали реактивацію захворювання VZV.

Пацієнти з онкогематологічними захворюваннями мають вищий ризик розвитку інфекційних ускладнень, ніж пацієнти з солідними пухлинами. Грипозна інфекція спричиняє значну захворюваність та смертність у пацієнтів зі злоякісним новоутворенням. ТСГК-пацієнти можуть втрачати імунітет до патогенів після трансплантації.

Рекомендації щодо вакцинації у пацієнтів з гематологічними злоякісними захворюваннями та ТСГК-пацієнти є більш ширшими, ніж рекомендації для загальної популяції пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. У будь-якого пацієнта з ослабленим імунітетом живі вакцини, включаючи живу ослаблену вакцину проти грипу, можуть сприяти захворюванню, тому їх не слід вводити під час хіміотерапії або періодів значної імуносупресії, таких як лікування РТПГ. Ефективність і безпеку кожної вакцини слід ретельно оцінювати, щоб оптимізувати схему лікування у кожному конкретному випадку.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Пацієнтам з низьким ступенем ризику інфекцій (з солідними пухлинами, які отримують стандартні режими хіміотерапії та тривалість нейтропенії до 7 днів) антимікробна профілактика рутинно не проводиться.

Для серопозитивних пацієнтів вірусу простого герпеса (HSV), які належать до цієї категорії, проводиться профілактика протигерпетичними засобами (ацикловір, фамцикловір, валацикловір).

2) Пацієнтам із проміжним ступенем ризику (тривалість нейтропенії 7 - 10 днів (абсолютна кількість нейтрофілів < 1000 нейтрофілів/мкл)), пацієнти

з лімфоною, ММ, ХЛЛ, реципієнти аутологічної ТСГК або ті, хто отримує лікування схемами, що включають аналоги пуринів (найчастіше - НХЛ чи ХЛЛ) профілактика проводиться у період нейтропенії антибактеріальними засобами, такими, як фторхінолони (перевага надається левофлоксацину).

Противірусні лікарські засоби призначаються на час нейтропенії та для реципієнтів аутологічної ТСГК щонайменше протягом 1 місяця після ТСГК; одночасно проводиться антивірусна профілактика вірусу оперізуючого герпесу (VZV) протягом 6-12 місяців після ТСГК.

Противірусні лікарські засоби призначаються на час періоду нейтропенії та при очікуваному мукозиті (останнє відноситься до аутологічної ТСГК) у пацієнтів з проміжним ризиком. Пацієнтам з проміжним ризиком проводиться профілактика пневмоцистної пневмонії (ПЦП).

3) Пацієнти з високим ступенем ризику інфекційних ускладнень (нейтропенія понад 10 днів, отримання інтенсивної індукційної/консолідаційної хіміотерапії гострих лейкемій (ГЛЛ або ГМЛ)), пацієнти, які отримують лікування алемтузумабом, реципієнти алогенної ТСГК та ті, хто має РТПГ після алогенної ТСГК, НХЛ (особливо при Т-клітинних підтипах) під час нейтропенії проводиться профілактика антибактеріальними лікарськими засобами (наприклад, фторхінолонами), профілактика противірусними лікарськими засобами (пацієнтам з ГЛЛ та ГМЛ/МДС) та антивірусна профілактика (включно з VZV) протягом 1 року після ТСГК.

4) Пацієнтам зі злякисним новоутворенням з проміжним або високим ризиком антимікробна профілактика проводиться фторхінолонами (перевага надається левофлоксацину). У пацієнтів, які не переносять фторхінолони, може бути розглянутий ТМП/СМК чи пероральний цефалоспорин третього покоління. При резистентності до пеніцилінів або їх індивідуальній непереносимості використовується ТМП/СМК.

5) Противірусна профілактика не проводиться рутинно усім пацієнтам з нейтропенією та реципієнтам аутологічної ТСГК без проявів мукозиту.

6) Пацієнтам з хронічною тяжкою нейтропенією проводиться профілактика противірусними лікарськими засобами (перевагу надають посаконазолу або вориконазолу).

7) Превентивні заходи проти інфікування та реактивації HSV, VZV, цитомегаловірусу (CMV), вірусами гепатиту В (HBV), вірусами гепатиту С (HCV) та вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) проводяться відповідно до додатка 3 до цього Стандарту.

8) Пацієнтам із серопозитивним HSV результатом перед алогенною ТСГК та пацієнтам, які продовжують отримувати системну імуносупресивну терапію (ІСТ) противірусну профілактику проводять протягом 1 року після трансплантації вищими дозами противірусних препаратів.

9) Пацієнтам, які отримують інтенсивну ІСТ, включно з ТСГК та донорам перед лікуванням проводиться скринінг на HBV, HCV та ВІЛ. На початковому етапі проводиться оцінка HBsAg, HBcAb і HBsAb.

10) Пацієнтам, які раніше не були хворі на HBV (тобто негативних на HBsAg, HBsAb і HBcAb) проводиться вакцинація проти HBV відповідно до додатка 5 до цього Стандарту.

11) Усім реципієнтам аlogenної ТСГК спостереження проводиться протягом 6-12 місяців після трансплантації або під час РТПГ.

12) У пацієнтів з позитивним тестом на HBsAg та/або HBcAb для з'ясування вірусного навантаження проводиться визначення базового кількісного дослідження ПЛР на ДНК HBV. Під час протипухлинної терапії вірусне навантаження HBV контролюється за допомогою ПЛР щомісяця, а потім кожні 3 місяці після завершення лікування. Якщо вірусне навантаження залишається невизначеним, то профілактика противірусними препаратами продовжується до 12 місяців після завершення протипухлинної терапії.

13) Моніторинг рівня АЛТ і вірусного навантаження HCV проводиться щомісяця або за клінічними показаннями як частина спостереження.

14) Пацієнтам, яким проводиться алогенна ТСГК, слід уникати трансплантатів від HBsAg-позитивних або ДНК-позитивних до HBV донорів, за можливості. Донорам, які не контактували з HBV перед збором гемопоетичних клітин пропонується вакцинація проти HBV.

15) У HBsAg-позитивних чи HBcAb-позитивних пацієнтів проводиться визначення початкової кількісної ПЛР ДНК HBV. У кандидатів на алогенну ТСГК з ознаками активної HBV інфекції (хронічний гепатит за даними біопсії, або позитивний HBsAg, або високий рівень ДНК HBV) трансплантація, за можливості, відкладається на час проведення противірусної терапії протягом 3–6 місяців до стабілізації стану.

16) У кандидатів на ТСГК, які є HBsAg-позитивними або HBcAb-позитивними, але без ознак активного процесу HBV, проводиться противірусна профілактика (починаючи незадовго до процедури трансплантації).

17) У реципієнтів аlogenної ТСГК з РТПГ або з частими реактиваціями HSV перед трансплантацією період профілактики довший (початковими препаратами вибору є ацикловір, фамцикловір або валацикловір).

18) Пацієнтам після реактивації HSV проводиться профілактика HSV протягом усіх майбутніх епізодів нейтропенії, викликані цитотоксичною терапією.

19) Для ВІЛ-позитивних пацієнтів зі злякисним новоутвореннями проводиться консультація лікаря-інфекціоніста щодо призначення антиретровірусної терапії. Вірусне навантаження ВІЛ інфекції контролюється щомісяця під час терапії та потім за клінічними показаннями.

20) Профілактику ПЦП проводять відповідно до додатка 4 до цього Стандарту.

21) Реципієнтам аlogenної ТСГК та пацієнтам з функціональною аспленією (опромінення селезінки) профілактику пневмококової інфекції починають антибіотиком пеніцилінового ряду на 3-му місяці після ТСГК та продовжують щонайменше до 1 року після трансплантації. Профілактика проводиться незалежно від попереднього застосування пневмококової вакцини.

У пацієнтів з хронічною РТПГ профілактика продовжується до припинення ІСТ. У пацієнтів з високим ризиком пневмококової інфекції (наприклад, реципієнти алогенної ТСГК з РТПГ) застосовується комплексна профілактика пеніциліном та комбінованим лікарським засобом триметоприм/сульфометоксазол (ТМП/СМК).

22) Вакцинація пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями проводиться відповідно до додатка 5 до цього Стандарту.

23) Скринінг стану гуморального імунітету перед ініціацією лікування розглядається за наявності високого ризику розвитку гіпогамаглобулінемії (ВГГГ) (під час діагностики ХЛЛ) та після консультації клінічного імунолога.

24) Профілактична замісна терапія імуноглобуліном (IgG-3Т) за відсутності інфекцій при рівні IgG меншому за 4 г/л здійснюється відповідно до додатка 6 до цього Стандарту.

25) Пацієнтам, які отримують імунну або таргетну терапію, антимікробна профілактика призначається згідно із додатком 10 до цього Стандарту.

Розділ III. Ведення пацієнтів з фебрильною нейтропенією (ФН)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Фебрильна температура визначається як одноразове підвищення температури в порожнині рота вище 38,3° С або температури тіла вище 38,0° С протягом 1 години за відсутності очевидної, не інфекційної причини. Нейтропенію визначають як $ANC \leq 500$ нейтрофілів/мкл, або $ANC \leq 1000$ нейтрофілів/мкл з прогнозованим зниженням до 500 нейтрофілів/мкл чи нижче протягом наступних 48 годин. Ініціальна оцінка ФН має фокусуватись на визначенні потенційних місць і мікроорганізмів, що спричинили інфекцію, лабораторній/радіологічній оцінці (що включає гемограму, визначення функції печінки та нирок, сатурацію крові, аналіз сечі, рентгенографію органів грудної порожнини) та на визначенні ризику пацієнта щодо розвитку пов'язаних з інфекцією ускладнень.

2. Обґрунтування

ФН була визначена як основний фактор ризику для розвитку інфекцій у пацієнтів, які отримують хіміотерапію.

Основою ведення інфекції у пацієнтів з ФН є застосування емпіричної антибіотикотерапії широкого спектра дії при перших ознаках інфекції (тобто лихоманці) для зниження смертності у зв'язку із пізнім початком лікування.

Порожнина рота, стравохід та пазухи носа є поширеними місцями інфекції у пацієнтів з ФН. Пацієнти з тяжкою і тривалою нейтропенією (тобто понад 10 днів) і реципієнти алогенної ТСГК з РТПГ є особливо сприйнятливі до інвазивних грибкових інфекцій. Мукозит обумовлений цитостатичною терапією, яка викликає схильність слизової рота та травного тракту до порушень, порушення природних механізмів захисту в носових проходах та підвищення колонізації.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Початкова оцінка стану пацієнта з ФН здійснюється відповідно до додатка 7 до цього Стандарту та передбачає: збір анамнезу, ретельний огляд ймовірних місць інфекції (ШКТ, шкіра, легені, синуси, вуха, перивагінальна/перианальна зони, урологічне, неврологічне та місце входу ЦВК), визначення потенційних збудників інфекції, визначення ризику розвитку інфекційних ускладнень.

2) Початкова оцінка ризику інфікування пацієнта з ФН здійснюється відповідно до додатка 8 до цього Стандарту. За результатами оцінки призначається початкове емпіричне лікування відповідно до додатка 9 до цього Стандарту.

3) Зразки для мікробіологічного посіву мають бути зібрані під час обстеження пацієнта. Необхідно провести посів двох зразків крові. Для отримання гемокультури є 3 варіанти: один набір може бути взятий з периферичної крові і один набраний з центрального венозного катетера (далі – ЦВК) (бажано); обидва набори можуть бути набрані з периферичної крові або обидва набори можуть бути набрані з венозного катетера.

4) Біопсія з мікробіологічною та гістологічною оцінкою має розглядатись при появі нових або не діагностованих раніше ураженнях шкіри. Культивування вірусів з везикулярних або виразкових уражень шкіри або слизових оболонок можуть ідентифікувати інфекції HSV.

5) У пацієнтів з симптомами респіраторної вірусної інфекції вірусні культури та швидкі тести на вірусні антигени з назофарингеальних виділень можуть бути корисними під час локальних спалахів таких інфекцій. За відсутності уражень або клінічних ознак і симптомів рутинне взяття посівів з передніх відділів носа, ротоглотки, сечі, калу та прямої кишки не проводиться.

6) У пацієнтів з діареєю рекомендується скринінг на визначення ентеральних патогенів включно з ротавірусом та норовірусом у зимові місяці та під час спалахів у місцевості. Симптоми інфекції сечовивідного тракту мають бути оцінені шляхом проведення аналізу сечі та її посівом. Мають бути проведені також посиви з місць запалення судинного доступу або дренажу.

7) У пацієнтів з нейтропенією, які мають ризик інвазивних грибкових інфекцій, але у яких не була раніше виявлена така інфекція після клінічного обстеження та збору культур при тривалій фебрильній нейтропенії, яка не відповідає на антибактеріальні препарати широкого спектра дії, розпочинають емпіричну протигрибкову терапію.

Розділ IV. Лікування локальних інфекцій

1. Положення стандарту

У пацієнтів з нейтропенією або імуноскомпрометованим з інших причин (наприклад, реципієнти ТСГК) необхідно виявляти специфічні для локалізації інфекції порожнини рота та стравоходу, пазух носа, печінки, черевної порожнини, прямої кишки, місць доступу до судин, легенів, шкіри/м'яких

тканин, сечовивідних шляхів та ЦНС з метою проведення своєчасної оцінки за допомогою лабораторних та інструментальних методів та призначення терапії.

2. Обґрунтування

Пацієнти з порушенням клітинного імунітету мають підвищений ризик загальних бактеріальних інфекцій та опортуністичних інфекцій, включаючи гриби (наприклад, *Aspergillus* та інші нитчасті гриби, *Cryptococcus neoformans*, диморфні гриби), *Legionella*, *Pneumocystis jirovecii*, *M. tuberculosis*, нетуберкульозними мікобактеріями, штамами *Nocardia* та вірусними патогенами.

Емпірична антибіотикотерапія має враховувати ендогенну анаеробну флору та зміни у флорі порожнини рота, внаслідок серйозних захворювань або застосуванні антибіотиків. Попередня хронічна інфекція також може активізуватися на тлі нейтропенії. У пацієнтів з довготривалою нейтропенією або у пацієнтів, які отримують супутню терапію високими дозами кортикостероїдів, важливою небезпекою стають інвазивні грибкові інфекції.

Легеневі інфільтрати становлять складну діагностичну проблему у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Неінфекційні причини пульмональних інфільтратів включають застійну серцеву недостатність, набряк легень, крововилив, інфаркт, медикаментозний пульмоніт, променеве ураження, наявність пухлини, облітеруючий бронхіоліт та гострий респіраторний дистрес-синдром. Поширені процеси можуть мати нетипові рентгенологічні прояви, а 2 чи більше легневих процесів можуть існувати одночасно. Ретельний анамнез має включати час появи респіраторних симптомів, контакти з хворими (наприклад, респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз), нещодавню госпіталізацію, подорожі, контакт з тваринами та контакт з водою із системи розподілу (*Legionella*). Спалахи епізодів інфекцій, визваних специфічними патогенами (наприклад, грип, кашлюк) слід враховувати при диференціальній діагностиці та впливати на вибір початкової терапії. Діагностична оцінка та початкова терапія негоспітальної пневмонії повинні враховувати фактори організму та попереднє використання антибіотиків. У лікуванні дорослих із госпітальною пневмонією важливим фактором ризику для специфічних патогенів, що можуть бути стійкими до антибіотиків, є час початку захворювання. Ранній початок госпітальної пневмонії (виникає протягом перших 4 днів після госпіталізації) ймовірно спричинений чутливими до антибіотиків бактеріями та зазвичай має кращий прогноз. Однак, пацієнти із злоякісними новоутвореннями можуть мати ризик інфікування антибіотикорезистентними бактеріями під час попередньої госпіталізації, попереднього прийому антибіотиків та порушеного імунітету незалежно від того, коли почалась пневмонія під час даної госпіталізації.

Більшість інфекцій у черевній порожнині, прямій кишці або печінці виявляються за допомогою клінічних ознак та симптомів (наприклад, біль у животі, перианальний/перианальний біль, діарея) та відхилень від нормальних значень біохімічних показників (наприклад, відхилення показників функції печінки). Удосконалені методи візуалізації зменшили потребу у хірургічному

втручанні. Антимікробна терапія інфекцій ШКТ повинна враховувати високу ймовірність полімікробних збудників і наявність ендогенної анаеробної флори ШКТ. ШКТ і ЦВК є основними воротами системного кандидозу.

Коліт, викликаний *Clostridium difficile*, в основному, є ускладненням антибіотикотерапії та госпіталізації, а також є ускладненням нейтропенії. У разі діареї необхідно виконати щонайменше 2 аналізи калу на токсин *Clostridium difficile*. Додатково, залежно від клінічної ситуації, можна розглянути шлунково-кишкову мультиплексну панель для ідентифікації інших патогенів, включно з аденовірусами (ADV), ротавірусом та норовірусом. Нейтропенічний ентероколіт є серйозним, потенційно небезпечним для життя захворюванням, яке характеризується підвищеною температурою, діареєю і болем у животі. Це ускладнення часто асоціюється з гострою лейкемією, нейтропенією та інтенсивною цитотоксичною терапією.

Ураження шкіри можуть бути проявами системної інфекції. Гангренозна ектіма є найбільш характерним ураженням шкіри, пов'язаної з системною інфекцією *P. Aeruginosa*, *S. aureus*, інфекцією визваною кишковими грамнегативними паличками та нитчастими грибами. Швидко прогресуюча інфекція м'яких тканин із газоутворенням свідчить про клостридіальний міонекроз (або полімікробний некротичний фасцит).

Інфекції, пов'язані з ЦВК є наслідком широко розповсюдженого використання ЦВК у пацієнтів, які проходять інтенсивну або безперевну хіміотерапію. Ризик інфікування залежить від використовуваного судинного доступу (довгострокові імплантовані катетери та короткочасні центральні катетери), тривалості використання катетера та ступеня імуносупресії пацієнта. Інфекції ЦВК поділяють на запалення входу або його розташування, тунельні інфекції, інфекції кишені порту або септичний флебіт.

У пацієнтів з онкозахворюванням ЦНС-інфекції можуть поділятися на хірургічні та нехірургічні. До неінфекційних причин менінгіту відносяться: прийом нестероїдних протизапальних препаратів, ТМП/СМК, карциноматозний менінгіт та сироваткова хвороба.

Емпірична антибіотикотерапія має враховувати ендогенну анаеробну флору та зміни у флорі порожнини рота, що може трапитись при серйозних захворюваннях або застосуванні антибіотиків.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Специфічна оцінка ступеню ризику локальних інфекцій та їх подальше лікування здійснюється відповідно до додатка 10 до цього Стандарту.

2) Рекомендовано у разі наявності клінічних ознак або у період епідемії респіраторних інфекцій для їх діагностики проводити змив з носоглотки та за допомогою мазка з горла або носоглотки проводити швидкий тест.

3) Пацієнтам, що мають виразки слизової оболонки порожнини рота проводиться посів для визначення патогенного мікроорганізму та призначається додаткова противірусна або системна протигрибкова терапія відповідно до результатів.

4) У пацієнтів з високим ризиком грибкових інфекцій проводять ендоскопію пазух носа з біопсією та посівом.

5) При підозрі на інфекцію у черевній порожнині, прямій кишці або печінці необхідно ретельно зібрати анамнез, провести біохімічні аналізи крові (із визначенням показників функції печінки), УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідні та ендоскопічні дослідження.

6) Для оцінки потенційних інфекцій шкіри/м'яких тканин перевіряються усі ділянки та області, включаючи промежину.

7) Пацієнтам з нейтропенією протягом менш, ніж 7 днів та підозрою на легеневу інфекцію проводиться посів крові, рентгенограма грудної клітки та, за можливості, зразок мокротиння для фарбування за Грамом і посіву.

8) Пацієнтам з нейтропенією та іншим особам із імунодефіцитом та симптомами, що вказують на езофагіт, призначають флуконазол та/або ацикловір (5 мг в/в кожні 8 годин у пацієнтів із нормальною функцією нирок).

9) У пацієнтів, які не мають нейтропенії, які отримують ІСТ або потребують госпіталізації (на основі оцінки валідованого індексу тяжкості пневмонії), терапія включає фторхінолон (левофлоксацин 750 мг/день, моксифлоксацин) або бета-лактамний антибіотик (наприклад, високі дози амоксициліну або амоксицилін/клавуланат) плюс макролід (наприклад, азитроміцин).

10) Під час спалахів сезонного грипу для пацієнтів протягом 48 годин після появи симптомів, що вказують на грип (висока температура, нежить, міалгія, сухий кашель) призначається емпірична противірусна терапія інгібіторами нейрамінідази (озельтамівір або занамівір).

11) У пацієнтів з підозрою на пневмонію перед початком лікування або при зміні антибіотиків проводиться посів мокротиння та крові.

12) Для діагностики грибкової пневмонії проводиться аналіз на галактоманан (специфічним для інвазивного аспергільозу), та аналіз на бета-глюкан (виявляє аспергільоз та інші інвазивні грибкові інфекції включно з інвазивним кандидозом, *Pneumocystis jirovecii* та фузаріозом, але зігомікоз дає негативні результати тесту на галактоманан і бета-глюкану у сироватці крові).

13) Якщо клінічний перебіг не свідчить про гострий бактеріальний процес, інфекція не відповідає на початкову антибіотикотерапію та/або неінвазивне тестування дало негативні результати можуть знадобитися інвазивні діагностичні процедури.

14) Пацієнтам із госпітальною пневмонією з пізнім початком або факторами ризику мультирезистентних збудників, незалежно від того, коли пневмонія розвинулась у зв'язку з госпіталізацією, проводиться лікування антибіотиками широкого спектру дії. Початковою схемою є антипсевдомонадний бета-лактамний антибіотик (наприклад, цефтазидим, цефепім, іміпенем/циластатин, меропенем, піперацилін/тазобактам) плюс антипсевдомонадний фторхінолон (наприклад, цiproфлоксацин або левофлоксацин) чи аміноглікозид, плюс або лінезолід, або ванкоміцин. Схему застосування антибіотиків слід переглянути відповідно до результатів посіву.

15) У пацієнтів із тяжким респіраторним захворюванням (наприклад, утруднене дихання, що потребує кисневої підтримки), емпірична терапія має розпочинатись до проведення бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ). В очікуванні результатів БАЛ, початкова схема може включати фторхінолон проти позалікарняних патогенів і ТМП/СМК проти можливого ПЦП. Пацієнти із ПЦП, асоційованою зі СНІДом, кортикостероїди (спочатку преднізолон 40 мг двічі на день, потім дозу поступово зменшувати) слід додати пацієнтам із підозрою на ПЦП і при сатурації ≤ 75 мм рт. ст.

16) У пацієнтів з підозрою на пневмонію слід регулярно проводити посів мокротиння та крові перед початком або зміні антибіотиків. Якщо клінічне покращення настає протягом 48-72 годин після початку терапії, додаткові діагностичні заходи не потрібні; антибіотикотерапію слід продовжувати до завершення нейтропенії та протягом щонайменше 7-14 днів після цього.

17) У пацієнтів з нейтропенією схема лікування має включати антибіотики з антипсевдомонадною дією. Антимікробна терапія інфекцій ШКТ повинна враховувати високу вірогідність полімікробних збудників і наявність ендогенної анаеробної флори ШКТ - рекомендована монотерапія карбапенемами (іміпенем/циластатин, меропенем або ертапенем), піперацилін/тазобактам або поєднання цефтриаксону з метронідазолом.

18) Для лікування підозри на *C.difficile* коліт призначається ванкоміцин або перорально метронідазол. В/в метронідазол може використовуватись у пацієнтів, які не можуть лікуватись пероральними препаратами.

19) Для пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаної з ЦВК, викликаними грибами або нетуберкульозними мікобактеріями та клінічно нестабільними необхідно негайно видалити інфікований катетер.

20) При підозрі на інфекцію ЦНС проводиться консультація лікаря-невропатолога, КТ голови (для виключення внутрішньочерепного крововиливу) та/або МРТ, та люмбальна пункція (за умови відсутності протипоказань). Дослідження спинномозкової рідини включає підрахунок клітин з диференціальними показниками, рівнем глюкози та білка, фарбування за Грамом виявленої бактеріальної культури, криптококового антигена та посів спинномозкової рідини на гриби.

21) При підозрі на менінгіт емпірична терапія включає антипсевдомонадний бета-лактамний антибіотик (наприклад, цефепім, цефтазидим, меропенем) плюс ванкоміцин плюс ампіцилін (для перекриття лістеріозу).

22) У пацієнтів з ризиками щодо *P. aeruginosa* менінгіту (наприклад, нейтропенія, нейрохірургічне втручання протягом останніх 2 місяців, алогенна ТСГК, інфекція *P. aeruginosa* в анамнезі) використовується цефепім (2 г кожні 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок) або меропенем (2 г кожні 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок). Схему лікування антибіотиками слід підбирати на основі результатів бактеріального посіву.

23) Пацієнтам без імунодефіциту з бактеріальним абсцесом головного мозку проводиться початкова терапія цефтриаксоном (2 г кожні 8 годин у

дорослих) плюс метронідазол (7,5 мг/кг кожні 6 – 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок).

24) У пацієнтів з тривалою нейтропенією, які не отримують кортикостероїди або препарати, що виснажують лімфоцити, початкова схема складається з комбінації цефепіму, метронідазолу та вориконазолу (в/в 6 мг/кг кожні 12 годин двома дозами, а потім 4 мг/кг кожні 12 годин).

25) У реципієнтів алогенної ТСГК та інших пацієнтів з ураженням Т-клітин додавання високих доз ТМП/СМК (компонент триметоприму 5 мг/кг кожні 8 годин) має розглядатись для перекриття токсоплазмозу і нокардіозу до встановлення остаточного діагнозу.

Бажані:

26) В усіх випадках підозри або підтвердженої інфекції проводиться консультація лікаря-інфекціоніста.

Розділ V. Лікування інвазивних грибкових інфекцій

1. Положення стандарту

Противірибкова профілактика не має проводитися рутинно в усіх пацієнтів з нейтропенією. Обґрунтуванням противірибкової профілактики є попередження грибкових інфекцій у групі пацієнтів високого ризику, особливо тих, хто має довготривалу нейтропенію або РТПГ після алогенної ТСГК. Вибір противірибкового препарату визначається захворюванням або терапією

2. Обґрунтування

Штами *Candida* є четвертою найпоширенішою причиною нозокоміальних інфекцій кровотоку. *Candida albicans* є найпоширенішим серед штамів *Candida* виділеним із крові. Штам *non-albicans Candida* становить приблизно 50% усіх ізолятів з кровотоку. Штами *Fusarium* і *Scedosporium* є важливими причинами смертності, пов'язаної з інвазивною грибковою інфекцією, при лейкемії та у реципієнтів алогенної ТСГК.

Загальна смертність від кандидемії коливається від 20% до 40%. На цю варіабельність смертності впливає наявність серйозних супутніх захворювань (такої як злоякісне захворювання і нейтропенія), популяція пацієнтів (доросла проти педіатричної) а також хвороби, що потребують тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії. Частота та різноманіття інвазивних кандидозів зросли.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) У пацієнтів з нейтропенією протягом 10 - 14 днів і постійною або рецидивуючою появою температури невідомого походження, яка не відповідає на емпіричні антибактеріальні препарати, проводиться КТ грудної клітки. У пацієнтів з кількома попередніми циклами інтенсивної цитотоксичної хіміотерапії та у пацієнтів, які отримують системну терапію кортикостероїдами, КТ необхідно провести раніше.

2) До діагностики інвазивної грибкової інфекції додаються лабораторні тести з галактоманнаном і бета-глюканом.

3) Лікування кандидемії проводиться ехінокандинами (початкова терапія). Перехід з ехінокандинів на флуконазол проводиться пацієнтам, у яких штами ймовірно чутливі до флуконазолу (наприклад, *Candida albicans*), що є клінічно стабільними та які нещодавно не приймали азоли.

4) При інвазивному фузаріозі терапія включає вориконазол, посаконазол або амфотерицин В. При виявленні штаму *Scedosporium* (стійкі до амфотерицину В) терапія включає ітраконазол, вориконазол або посаконазол.

5) При інвазивному аспергільозі у якості первинної терапії застосовують монотерапію вориконазолом.

6) При муکورмікозі як підтримуючу терапію призначають посаконазол, після отримання контролю над інфекцією за допомогою амофтерицину В та/або хірургічної санації.

7) При фузаріозі призначають вориконазол, посаконазол або ліпідні форми амфотерицину В. Штами *Scedosporium* резистентні до амфотерицину В; терапія загалом включає ітраконазол, вориконазол або посаконазол.

Бажані:

8) В усіх випадках інвазивної грибкової інфекції необхідна консультація лікаря-інфекціоніста, особливо у випадках з рідкісними та резистентними видами грибів.

Індикатори якості медичної допомоги

Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнта (КМП) з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з інфекційними ускладненнями.

Паспорт індикатора якості медичної допомоги

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги:

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями».

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість надання медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинним Стандартам медичної допомоги даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2024 рік- 90%

2025 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється, як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію щодо кількості ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та

онкогематологічними захворюваннями, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з інфекційними ускладненнями. Джерелом інформації є КМП, наданий ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з інфекційними ускладненнями.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

Перелік літературних джерел, використаних при розробці стандартів медичної допомоги

1. Електронний документ Клінічна настанова, заснована на доказах «Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями», 2024 року, https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 серпня 2023 року № 1513 «Про затвердження стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 березня 2024 року № 418 «Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2022 року № 822 «Про затвердження Стандарту «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика»».

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/ закладах надання соціальних послуг/ соціального захисту населення», зареєстрований Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1318/36940.

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2013 року № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 16 січня 2014 року за № 77/24854.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 1999 року № 302 «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в поліклініках (амбулаторіях)».

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 1997 року № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 січня 1996 року № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».

**Директор Департаменту
медичних послуг**

Тетяна ОРАБІНА

Додаток 1
 «Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями»
 (пункт 1 розділу II)

Види антимікробної профілактики, що призначаються в залежності від ризику виникнення інфекцій

| Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком | Види захворювань/терапії | Антимікробна профілактика |
|---|---|---|
| Низький | <ul style="list-style-type: none"> ● Стандартні режими хіміотерапії для більшості солідних пухлин ● Очікувана нейтропенія менш ніж 7 днів | <ul style="list-style-type: none"> ● Бактеріальна – ні ● Грибкова – ні ● Вірусна – ні, крім попередніх епізодів HSV |
| Проміжний | <ul style="list-style-type: none"> ● Аутологічна ТСГК ● Лімфома ● Множинна міелома ● ХЛЛ ● Терапія аналогами пурину (напр. флударабіном, клофарабіном, кладрібіном) ● Очікувана нейтропенія 7-10 днів | <ul style="list-style-type: none"> ● Бактеріальна –профілактика фторхінолоном під час нетропенії ● Грибкова – профілактика під час нейтропенії та при очікуванні мукозиту; профілактика ПЦП ● Вірусна – під час нейтропенії та довше з залежності від ризику |
| Високий | <ul style="list-style-type: none"> ● Алогенна ТСГК включно з кордовою кров'ю ● Гостра лейкемія <ul style="list-style-type: none"> - Індукція - Консолідація/підтримуюча терапія ● Терапія алемтузумабом ● РТПГ помірного та тяжкого ступеню ● Очікувана нейтропенія понад 10 днів | <ul style="list-style-type: none"> ● Бактеріальна –профілактика фторхінолоном під час нейтропенії ● Грибкова –профілактика під час нейтропенії; профілактика ПЦП ● Вірусна – під час нейтропенії та довше з залежності від ризику |

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(пункт 1 розділу II)

Профілактика грибкових інфекцій в залежності від ризику виникнення інфекцій

| Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком | Види захворювань/терапії | Розглядається протигрибкова профілактика з урахуванням особливих факторів ризику пацієнта | Тривалість |
|--|--|---|----------------------------------|
| Від проміжного до високого | ГЛЛ | <ul style="list-style-type: none"> ● Флуконазол¹ або ехінокандини² ● Препарати амфотерицину В³ | До розрішення нейтропенії |
| | МДА (нейтропенія) | <ul style="list-style-type: none"> ● Посаконазол¹ ● Вориконазол¹, флуконазол¹, ехінокандини² або препарати амфотерицину В³ | |
| | ГМЛ (нейтропенія) | | |
| | Аутологічна ТСГК з мукозитом | ● Флуконазол ¹ або ехінокандин ³ | Не застосовується |
| | Аутологічна ТСГК без мукозиту | Профілактика відсутня | |
| | Алогенна ТСГК (нейтропенія) | <ul style="list-style-type: none"> ● Флуконазол¹ або ехінокандин² ● Вориконазол¹, посаконазол¹ або амфотерицин В³ | Продовжується на час нейтропенії |
| | Значна РТПГ з проведенням імуносупресивної терапії | <ul style="list-style-type: none"> ● Посаконазол¹ (категорія 1) ● Вориконазол¹, ехінокандин² або амфотерицин В³ (усі категорії 2В) | До розрішення значної РТПГ |

Примітки:

¹ Ітраконазол, вориконазол і посаконазол є більш потужними інгібіторами печінкових ізоферментів цитохрому Р450 3А4, ніж флуконазол, і можуть значно знижувати кліренс кількох препаратів, що використовуються для лікування раку (наприклад, вінкристин). У деяких випадках, коли стандартна терапія протипоказана через лікарську взаємодію або ризик подовження інтервалу QTc, можливе використання ехінокандинів, амфотерицину В у профілактичних дозах.

² Всі три препарати класу ехінокандинів (мікафунгін, каспофунгін і анідулафунгін) вважаються взаємозамінними.

³ Ліпідна форма амфотерицину В, як правило, є кращою через меншу токсичність.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(пункт 1 розділу II)

Профілактика реактивації вірусів простого (HSV) та оперізуючого (VZV) герпесу/вітрянки

| Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком ¹ | Види захворювань/терапії | Мінімальний тривалість |
|---|--|--|
| Низький | <ul style="list-style-type: none"> Стандартні режими хіміотерапії солідних пухлин | Профілактика не проводиться до епізоду HSV; за потреби, здійснюється під час активної терапії включно з періодами нейтропенії |
| Проміжний | <ul style="list-style-type: none"> Аутологічна ТСГК Лімфома² Множинна мієлома² ХЛЛ² Терапія аналогами пурину (наприклад, флударабіном) | Профілактика HSV ³ розглядається під час активної терапії та можливо довше залежно від ступеню імуносупресії Профілактика VZV ⁴ Розглядається щонайменше 6-12 місяців після аутологічної ТСГК |
| Високий | <ul style="list-style-type: none"> Гостра лейкемія | Профілактика HSV ³ під час активної терапії включно з періодами нейтропенії |
| | <ul style="list-style-type: none"> Інгібітори протеасом | Профілактика VZV ⁴ під час активної терапії включно з періодами нейтропенії |
| | <ul style="list-style-type: none"> Терапія Алемтузумабом Алогенна НСТ РТПГ, що потребує значної ескалації імуносупресії | Профілактика HSV ³ - мінімум 2 місяці після алемтузумабу та доки стане CD4 \geq 200 клітин/мкл Профілактика VZV ⁴ має розглядатись щонайменше протягом 1 року після алогенної ТСГК |

Примітки:

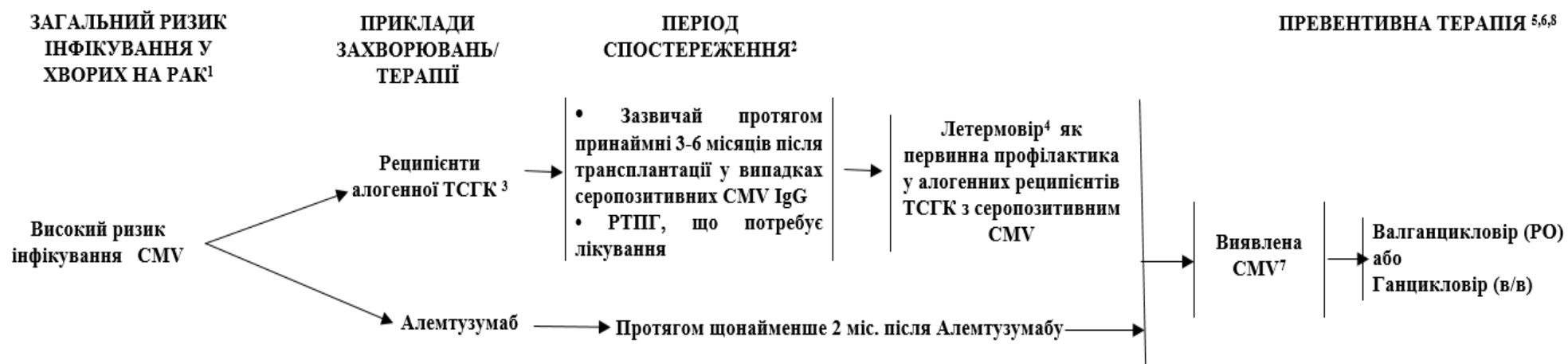
¹ Категорії ризику ґрунтуються на кількох факторах, включаючи основну злякисність, ремісію захворювання, тривалість нейтропенії, попередній вплив хіміотерапії та інтенсивність ІСТ.

² Це гетерогенне захворювання. Таким чином, методи лікування та тип злякисної пухлини впливають на рівень ризику.

³ Профілактика ВПГ показана серопозитивним дітям.

⁴ Для педіатричних пацієнтів профілактика VZV зазвичай не проводиться, якщо в анамнезі немає повторних інфекцій оперізуючого лишая або після першого оперізуючого лишая під час мієлосупресивної терапії, навіть якщо вони є серопозитивними або вакцинованими дітьми.

ПРОФІЛАКТИКА ІНФІКУВАННЯ ТА РЕАКТИВАЦІЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСУ (CMV)



Примітки:

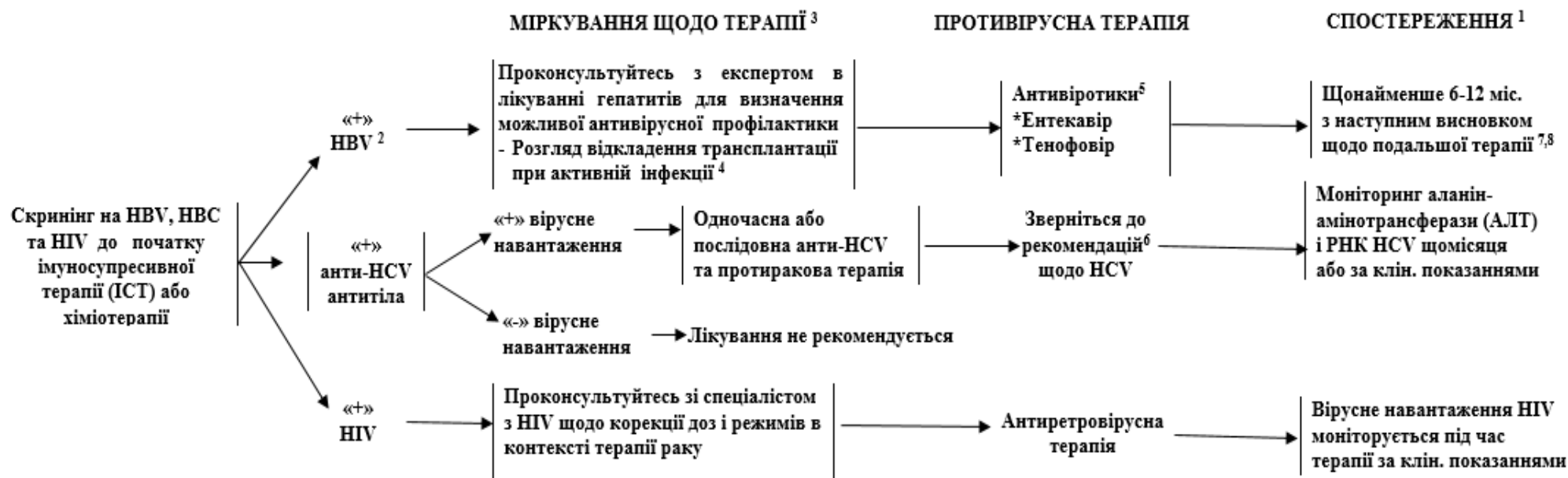
- Категорії ризику базуються на кількох факторах, включаючи основну злоякісність, ремісію захворювання, тривалість нейтропенії, попередній вплив хіміотерапії та інтенсивність ІСТ.
- Спостереження за CMV складається з щотижневого моніторингу за допомогою ПЛР (порогові значення лікування відрізняються в окремих місцях).
- Можуть існувати підгрупи з підвищеним ризиком трансплантації та вимагати інших стратегій ведення.
- Можливість використання летермовіру у пацієнтів із високим ризиком до 100-го дня після ТСГК, а також продовжують нагляд за CMV. Летермовір не охоплює HSV та VZV, тому профілактику HSV/VZV слід продовжувати.
- Превентивна терапія визначається як призначення противірусних засобів безсимптомним пацієнтам з лабораторними маркерами вірусемії з метою запобігання захворюванню на CMV у пацієнтів із високим ризиком. Тривалість противірусної терапії становить не менше 2 тижнів і до зникнення CMV.
- Терапію починають з перорального валганцикловіру або ганцикловіру, якщо немає проблем із всмоктуванням або токсичністю, і її слід продовжувати як мінімум до негативної ПЛР. Вибір препарату може залежати від переваг установи та/або занепокоєння щодо мієлосупресії та нефротоксичності.
- Розгляньте можливість тестування на стійкість до летермовіру, якщо виявлено клінічно значущу проривну інфекцію.
- Для рефрактерних або резистентних інфекцій рекомендується консультація інфекціоніста.

У пацієнтів, які отримують противірусну профілактику ганцикловіром задля попередження реактивації CMV додаткова профілактика ацикловіром не проводиться.

Для профілактики інфікування та реактивації CMV проводять рутинне спостереження, яке складається з щотижневого моніторингу за допомогою ПЛР під час терапії алемтузумабом та щонайменше через 2 місяці після закінчення лікування. Після підтвердження CMV віремії (визначається як позитивний результат ПЛР на CMV у ≥ 2 послідовних зразках, отриманих протягом 1 тижня), рекомендується превентивна терапія зокрема пероральним валганцикловіром або в/в ганцикловіром протягом 2 тижнів та доки CMV більше не буде виявлятися.

Для профілактики та лікування CMV можна вводити додаткову терапію в/в Ig через день від 3 до 5 доз.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕАКТИВАЦІЇ ТА ІНФІКУВАННЯ ВІРУСАМИ ГЕПАТИТУ В (HBV), ГЕПАТИТУ С (HCV) ТА ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ (ВІЛ)



Примітки:

1. Розгляньте тестування на стійкість до летермовіру, якщо виявлено клінічно значущу проривну інфекцію.
2. Високий ризик HBV визначається як пацієнти з HBsAg+ серологічним дослідженням або HBcAb+ серологічним дослідженням або зі збільшенням вірусного навантаження HBV у пацієнтів, яким планується аlogenна ТСГК або В-клітинна терапія.
3. Діагностичний моніторинг і лікування ВГВ, ВГС та ВІЛ є галузями, що розвиваються; при веденні всіх пацієнтів з реактивацією або захворюванням слід звернутися до гастроентеролога.
4. Хронічний гепатит на основі біопсії або активної реплікації вірусу (тобто високий рівень HBsAg+ та/або HBeAg+ або збільшення вірусного навантаження HBV). Біопсія повинна бути виконана при клінічній підозрі на захворювання. У разі цирозу перегляньте рішення про трансплантацію.
5. За певних обставин можна розглянути ламівудин (6-разово) після консультації фахівця.
6. Терапію повинен призначати спеціаліст з досвідом лікування HCV.
7. Якщо вірусне навантаження постійно не визначається, лікування вважається профілактичним. Якщо вірусне навантаження не знижується або ПЛР, яку раніше не виявляли, стає позитивною, припиніть терапію антитілами до CD20.
8. Тривалість терапії може залежати від різних факторів. Наприклад, у пацієнтів, які отримують ритуксимаб, ризик реактивації продовжується після завершення лікування та підвищується, якщо лікування припиняється занадто рано.

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 20 пункту 3 розділу II)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ІНФІКУВАННЯ *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* (*PNEUMOCYSTIS CARINII*)*



Примітки:

- Категорії ризику ґрунтуються на кількох факторах, включаючи основне злоякісне новоутворення, стан ремісії захворювання, тривалість нейтропенії, попередній вплив хіміотерапії та інтенсивність ІСТ.
- Ризик пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii* (ПЦП), пов'язаний із добовою дозою та тривалістю терапії глюкокортикостероїдами.
- Профілактику ПЦП слід продовжувати до одужання від лімфоцитопенії. еє ТМП/СМК при належному дозуванні може проявляти активність проти інших патогенів, включаючи *Nocardia*, *Toxoplasma* та *Listeria*.
- Розгляньте можливість десенсибілізації ТМП/СМК, якщо потрібна профілактика ПЦП у пацієнтів з непереносимістю ТМП/СМК.

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 10 пункту 3 розділу II)

ВАКЦИНАЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Загальні рекомендації

- Живі вакцини НЕ слід вводити під час хіміотерапії, радіотерапії з приводу злякисних захворювань або періодів значної імуносупресії, таких як лікування РТПГ, щонайменше протягом 3 місяців після припинення терапії та доки вони не стануть імунокомпетентними.
- Вакцинацію не проводять в один день з цитотоксичною терапією. Пацієнти, вакциновані менш ніж за 2 тижні до початку цитотоксичної терапії або ІСТ, або під час отримання таких препаратів, можуть мати обмежений ефект від вакцинації - проводиться ревакцинація щонайменше за 3 місяці після припинення терапії, після відновлення імунної компетентності.
- Пацієнтам, які отримують ІСТ живі вакцини протипоказані під час лікування та у період щонайменше від 6 до 12 місяців, але деякі вакцини (наприклад, проти грипу) можуть безпечно вводитись.
- Пацієнтам з неопластичними захворюваннями призначають вакцини проти грипу та пневмококову і менінгококову вакцини.
- Реципієнтам ТСГК призначають інактивовані вакцини проти дифтерії/правцю/ацелюлярного кашлюку, проти гепатиту А і В та поліомієліту.
- Жива вакцина проти вітряної віспи може вводитись через 2 роки після трансплантації, якщо пацієнт є серонегативним. Вакцинація полісахаридною пневмококовою вакциною проводиться у термін від 6 до 12 місяців після припинення ІСТ у реципієнтів алогенної ТСГК, з ревакцинацією через 5 років.
- Перед застосування вакцин для подорожей проводиться консультація лікаря інфекціоніста.
- Всі хто проживає разом із пацієнтами з раком мають бути вчасно вакциновані.

Вакцинація проти грипу

- Пацієнти з гематологічними або солідними злякисними пухлинами мають щорічно отримувати інактивовану або рекомбінантну вакцину проти грипу.²

Пневмококова вакцинація

- Кон'югована пневмококова вакцина має застосовуватись у дорослих з вперше діагностованим раком, які раніше не були щеплені пневмококовою вакциною, з наступним введенням полісахаридної пневмококової вакцини щонайменше через 8 тижнів.
- Реакція пневмококових антитіл на деякі серотипи знижувалася при одночасному введенні менінгококової кон'югованої вакцини. Таким чином, ці вакцини не мають застосовуватись разом.

Вакцинація проти папіломавірусу людини (HPV)

- Рекомбінантна 3-дозова вакцина проти HPV має пропонуватись пацієнтам обох статей до 26-річного віку та може розглядатись у пацієнтів віком до 45-років.

Вакцина Дифтерія/Правець/Кашлюк

- Вводиться кожні 10 років

РЕКОМЕНДАЦІ ЩОДО ГРАФІКУ ВАКЦИНАЦІЇ ПІСЛЯ АУТОЛОГІЧНОЇ ТА АЛОГЕННОЇ ТСГК

| Інактивовані, субдиночні або токсодні вакцини | Рекомендований час після НСТ | Кількість доз |
|--|--|---------------|
| Дифтерія/Правець/Кашлюк | 6 -12 місяців | 3 |
| Haemophilus influenzae тип В | 6 – 12 місяців | 3 |
| Пневмококова вакцинація: 3 дози з проміжком 4-8 тижні | 6 – 12 місяців | 3 |
| Гепатит А | 6 – 12 місяців | 2 |
| Гепатит В | 6 – 12 місяців | 3 |
| Менінгококова кон'югована вакцина | 6 – 12 місяців | 1-2 |
| Грип (ін'єкційна) | 4 – 6 місяців | 1, щороку |
| Інактивована Поліомієлітна вакцина | 6 – 12 місяців | 3 |
| Вакцина проти папіломавірусу людини (HPV) | >6-12 місяців Для пацієнтів до 26-річного віку, розглядається до 45 років | 3 |
| Живі вакцини | Рекомендований час після ТСГК | Кількість доз |
| Кір/свинка/краснуха | ≥ 24 місяці | 1 - 2 |
| Вакцина проти вітряної віспи | ≥ 24 місяці, якщо немає РТПГ або продовження імуносупресії та пацієнт був серонегативним на вітряну віспу до трансплантації | 2 |

Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 24 пункту 3 розділу II)

Особливості призначення внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ)

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|--|--|--|---|
| <p><i>Вторинні імунодефіцити (ВІД) та пов'язані з ними патологічні стани, що є асоційованими з вторинною ВГГГ, а саме - внаслідок онкогематологічного/онкологічного захворювання, хіміотерапії (ХТ) та імуносупресивної терапії (ІСТ), в тому числі у зв'язку з ТСГК, лікуванням моноклональними антитілами, інгібіторами БТК та протеосом</i></p> | <p>Замісна терапія у пацієнтів, які страждають від тяжких (потребують госпіталізації та в/в терапії антибіотиками) або повторних (від 2 і більше за 6 міс.) інфекцій при неефективному протимікробному лікуванні та доведеному порушенні утворення специфічних антитіл (неспроможність досягнення принаймі двократного підвищення титру IgG проти пневмококового полісахариду та вакцин проти поліпептидних антигенів) або рівні IgG сироватки <4 г/л.</p> <p>Контроль рівню IgG сироватки для детекції гіпогамглобулінемії (ГГГ) – перед початком ХТ та ІСТ з повторними плановими контролем щонайменше 1 раз на 6 міс. та додатковими контролюями</p> | <p><i>0,2 - 0,4 г/кг кожні 3 – 4 тижні.</i></p> <p>При ХЛЛ/ЛМЛ та В-НХЛ – дози та режим дещо відрізняються (див. нижче)</p> <p>Доза має індивідуально піддаватися корекції залежно від похідного рівню IgG сироватки та досягнутого протективного антиінфекційного ефекту: при персистенції інфекцій – збільшуватися, при відсутності – може бути зменшена.</p> <p>Коли замісну терапію IgG (IgG-3Т) розпочато, вона має бути продовженою до досягнення та стабілізації IgG сироватки на рівні, який забезпечує оптимальний антиінфекційний протективний ефект, а саме - щонайменше 5 г/л, для чого необхідно зробити принаймі 6 введень ВВІГ, з контрольним визначенням рівню сироваткового IgG через 3-4 тижні після останнього, 6-го введення. За</p> | <p>Хоча застосування IgG-3Т знижує інфекційну морбідність у пацієнтів з ВІД/ВГГГ, однак виникнення інфекційних ускладнень не може бути виключеним і, в такому випадку пацієнт має, одночасно із продовженням IgG-3Т (зі збільшенням дози ВВІГ до максимально рекомендованої) отримувати відповідне специфічне протимікробне лікування, що надається відповідно до типу та локалізації інфекційних ускладнень (антибіотики, антивіротики, антимікотики, тощо).</p> |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|---|--|--|--|
| | <p>при кожному епізоді тяжкої або повторної інфекції.</p> <p>Контроль рівню IgG сироватки для детекції ВГГГ у пацієнтів з високим ризиком розвитку ВГГГ (ті, які мали ГГГ до початка ХТ/ІСТ або продемонстрували її на попередніх етапах терапії, пацієнти з ХЛЛ, ММ, В-НХЛ, гістіоцитарними неоплазіями, реципієнти ТСГК, терапії моноклональними анти-В-клітинними антитілами та алемтузумабом) контроль рівню сироваткового IgG проводиться 1 раз на 1 міс. протягом всього періоду ХТ/ІСТ та продовжується на період від 6 до 24 міс. (залежно від типу лікування) по її закінченні.</p> | <p>результатом цього визначення приймається рішення стосовно закінчення або продовження IgG-ЗТ.</p> | |
| <p><i>Хронічна лімфоцитарна лейкемія/Лімфома з малих лімфоцитів (ХЛЛ/ЛМЛ)</i></p> | <p>Замісна терапія при повторних синопульмональних інфекціях, що потребують в/в терапії антибіотиками або госпіталізації та з ГГГ на рівні IgG сироватки <5 г/л</p> <p>Імуномодуюча терапія при імунних цитопеніях:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Аутоімунна гемолітична анемія (діагноз має бути підтверджено підрахунком ретикулоцитів, | <p><i>0,3 – 0,5 г/кг кожні 4 тижні</i></p> <p>Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 5 г/л</p> | <p>ІВВІГ застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться відповідно до наявних показань</p> <p>Терапія ВВІГ розглядається на альтернативній основі з терапією глюкокортикостероїдами, ритуксимабом, циклоспорином, спленектомією, агоністами тромбоектину або БТК-інгібіторами у випадку стероїд-резистентної або</p> |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|-------------------------------|--|---|---|
| | <p>визначенням гаптоглобіну та пробою Кумбса; у випадку використання в терапії ХЛЛ флударабіну, в цьому випадку його застосування має бути припинено);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Імунна тромбоцитопенічна пурпура (діагноз має бути підтверджено дослідженнями кісткового мозку для виключення не імунного характеру тромбоцитопенії); - Парціальна червоноклітинна аплазія (діагноз має бути підтверджено дослідженнями кісткового мозку та проведені тести на парвовірус В19, герпес-віруси та токсичність медикаментів). | | рецидивуючої аутоімунної гемолітичної анемії |
| | Імуномодуюча терапія при ритуксимаб-асоційованій нейтропенії, резистентній до лікування Г-КСФ | <i>1,6 – 2 г/кг розділені на 1-2 або 4-5 днів</i> | Ритуксимаб-асоційована нейтропенія зазвичай виникає у період від декількох тижнів до декількох місяців після останнього застосування ритуксимабу; спостерігається у більш ніж 20% пацієнтів і може бути глибокою, але зазвичай не супроводжується інфекційними ускладненнями. Вона може зникати спонтанно, або – після короткого курсу Г-КСФ. |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|--|--|---|---|
| | | | У випадку резистентності цієї нейтропенії до Г-КСФ, вона зазвичай добре відповідає на терапію ВВІГ |
| <i>Множинна мієлома (ММ)</i> | Замісна терапія у пацієнтів з тяжкими та/або повторними інфекціями та/або ГГГ (IgG сироватки <4 г/л) | <i>0,2 - 0,4 г/кг кожні 3-4 тижні</i> Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 4 г/л | У випадку інфекційних ускладнень ВВІГ застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться у відповідності до наявних показів |
| <i>В-Неходжкінські лімфоми (В-НХЛ)</i> | Замісна терапія при тяжких та/або повторних інфекціях з ГГГ (IgG сироватки <5 г/л), яка зазвичай спостерігається у випадку застосування в лікуванні анти-CD20 моноклональних антитіл | <i>0,3 – 0,5 г/кг кожні 4 тижні</i> Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 5 г/л | ВВІГ застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться відповідно до наявних показів |
| | Імуномодуюча терапія при ритуксимаб-асоційованій нейтропенії, резистентної до лікування Г-КСФ | <i>1,6 – 2 г/кг розділені на 1-2 або 4-5 днів</i> | Ритуксимаб-асоційована нейтропенія зазвичай виникає у період від декількох тижнів до декількох місяців після останнього застосування ритуксимабу; спостерігається у більш ніж 20% пацієнтів і може бути глибокою, але зазвичай не супроводжується інфекційними ускладненнями. Вона може зникати спонтанно або після короткого курсу Г-КСФ. У випадку резистентності цієї нейтропенії до Г-КСФ, вона зазвичай добре відповідає на терапію ВВІГ. |
| <i>ТСГК</i> | Замісна терапія у реципієнтів алогенної ТСГК при тяжкій (IgG | <i>0,5 г/кг кожні 3-4 тижні</i> | Альтернативної ВВІГ терапії не існує |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|--|--|--|--|
| | <p>сироватки <4 г/л) ГГГ та/або тяжких та/або повторних інфекціях</p> <p>Замісна терапія у реципієнтів аутологічної ТСГК при тяжкій (IgG сироватки <4 г/л) ГГГ та/або важких та/або повторних інфекціях</p> | <p>Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 4 г/л</p> | |
| | <p>Профілактика ГГГ у післятрансплантаційний період:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у реципієнтів алогенної ТСГК з кордової (пуповинної) крові; - реципієнтів алогенної ТСГК з хронічною РТПГ за наявності тяжких та/або повторних, переважно синопульмональних інфекцій | <p>Тривалість застосування ВВІГ визначається індивідуально залежно від імунної реконституції та наявності/стабільної (протягом щонайменше 3-4 міс.) відсутності повторних інфекцій</p> | |
| <p><i>Терапія інгібіторами ключових імунних точок: пембролізумаб, атезолізумаб, дурвалумаб</i></p> | <p>Імуномодуюча терапія імуноопосередкованих органних ускладнень терапії:</p> | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Міокардит, резистентний до глюкокортикостероїдів; | <p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p> | <p>ВВІГ застосовується у випадку стероїдної резистентності на альтернативній основі з різними ІСТ та плазмаферезом</p> |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Бульозний дерматит, тяжкий ступінь; | <p>1 г/кг/день, протягом 2-х днів, з повторенням циклів щомісячно, до повного зникнення</p> | <p>ВВІГ застосовується в додаток до ритуксимабу на альтернативній основі з преднізолоном/метилпреднізолоном</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> - Синдром Стивена-Джонса/Токсичний епідермальний некроліз; | <p>1 г/кг/день, протягом 3-4 днів</p> | <p>ВВІГ застосовується на альтернативній основі з преднізолоном/ метилпреднізолоном та іншою ІСТ</p> | |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|--|---|---|---|
| | - Міозит, важкого ст.; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | ВВІГ застосовується у випадку стероїдрезистентності на альтернативній основі з мофетила мікофенолатом чи ритуксимабом |
| | - Міастенія, гравіс важкого ст; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | ВВІГ застосовується як 1-ша лінія терапії на альтернативній основі з плазмаферезом |
| | - Синдром Гієна-Барре, середнього та важкого ст.; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | |
| | - Енцефаліт, важкий або прогресуючий; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | |
| | - Демієлінізуючі ураження ЦНС; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | |
| | - Пневмоніт, важкий; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | ВВІГ застосовується у випадку стероїдрезистентності на альтернативній основі з мофетила мікофенолатом чи інфліксимабом |
| <i>Вірусні інфекції:</i> - Цитомегаловірусна (CMV) інфекція (в першу чергу – CMV-пневмонія) | ВВІГ застосовується в комплексі противірусної терапії | 0,4 г/кг щоденно, протягом 3-5 днів | ВВІГ застосовується додатково до противірусної терапії ганцикловіром (за показаннями). CMV-специфічний ВВІГ не є ефективнішим за стандартний ВВІГ |
| - Респіраторно-синцитіальна вірусна (RSV) пневмонія | ВВІГ застосовується в комплексі противірусної терапії | 0,4 г/кг щоденно, протягом 3-5 днів | ВВІГ застосовується разом із рибавірином. |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|---|---|--|--|
| | | | Можуть також розглядатись патоген-специфічний імуноглобулін або моноклональні антитіла |
| - Парвовірус-В19 (PRV-В19) інфекція (в т.ч. PRV-В19-асоційована парціальна червоноклітинна аплазія) | Противірусна терапія | 0,4-0,5 г/кг щоденно, протягом 5 днів | Альтернативи ВВІГ не існує |

Додаток 7
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними
та онкогематологічними захворюваннями»
(підпункт 1 пункту 3 розділу III)

Початкова оцінка стану пацієнта з фебрильною нейтропенією

Клінічні прояви
Температура:

*одноразово
температурний
еквівалент $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
орально

або
еквівалент $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
орально протягом
1 години
нейтропенія
<500 нейтрофілів/мкл

або
<1000 нейтрофілів/мкл
з визначеним
зниженням до <500
нейтрофілів/мкл за
наступні 48 год

Початкова оцінка

* Повний анамнез та фізикальне обстеження, включно з
додатковим анамнезом щодо:
- основних коморбідних захворювань
- типу і часу від останньої хіміотерапії
- нещодавня антибіотикотерапія/
профілактика
- медикаменти
- використання пристроїв
*Важливі епідеміологічно дані
(напр. вживання марихуани, паління цигарок, вейпінг,
вживання ін'єкційних наркотиків)
*Лабораторне/радіологічне обстеження
- ЗАК з формулою крові, біохімічні аналізи крові (наприклад,
загальний білірубін, альбуміну, АЛТ, АСТ, сечовина крові,
азот, креатинін, електроліти).
- Сатурація крові та аналіз сечі мають розглядатись, в
залежності від симптомів.
- Рентгенографія грудної клітини має бути зроблена для всіх
пацієнтів з респіраторними ознаками або симптомами (однак,
рентгенологічні результати можуть бути й відсутніми у
пацієнтів з нейтропенією та легеневою інфекцією

Мікробіологічна оцінка

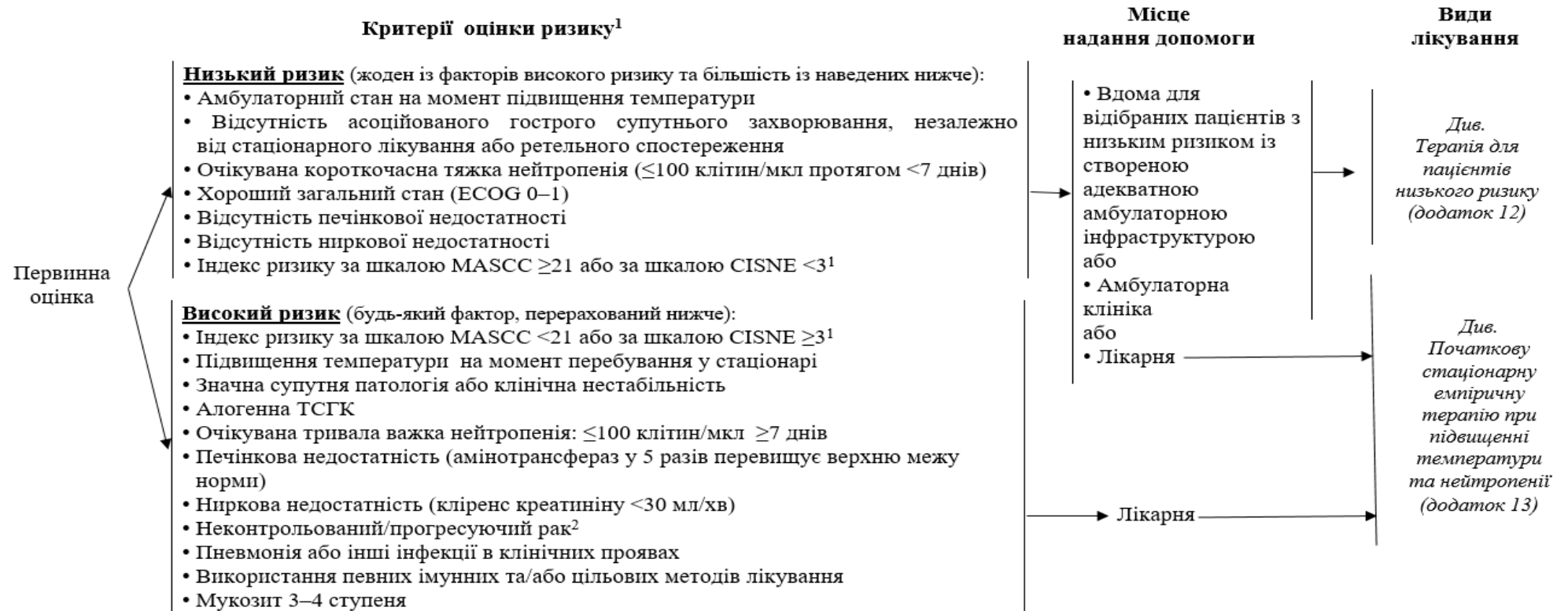
*Посів крові x 2 сети (один сет складається
флаконів)
- один периферичний + один з катетеру
(надається перевага)

*Посів сечі (лише за наявності симптомів ас
аномалій у аналізі сечі будьте обережні при
трактовці за наявності сечового катетера)
*Діагностика спеціальних місць:
- дослідження діареї (*Clostridioides difficile*
[*C.difficile*], скринінг на ентеральні
патогени)
- шкіра (аспірат/біопсія дефекту шкіри
або дренажу)

*Вірусна діагностика:
- PCR та/або прямі (DFA)-базовані
флуоресцентні тести на антитіла з
везикулярних/виразкових уражень шкіри аб
слизових;
- Горло або носоглотка на респіраторні
вірусні симптоми, особливо під час
спалахів

Додаток 8
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 2 пункту 3 розділу III)

ПОЧАТКОВА ОЦІНКА РИЗИКУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ФЕБРИЛЬНОЮ НЕЙТРОПЕНІЄЮ



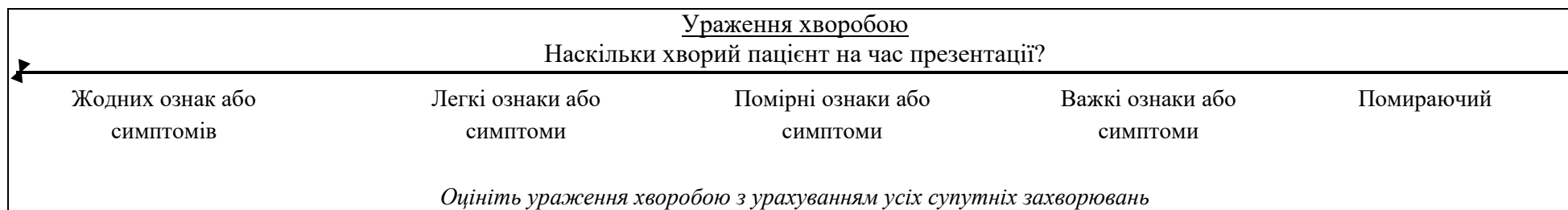
¹ Категорія ризику стосується ризику серйозних ускладнень, включаючи смертність, у пацієнтів з фебрильною нейтропенією.

² Неконтрольований/прогресуючий рак визначається як будь-які пацієнти з лейкоемією без повної ремісії або пацієнти з іншими видами раку та ознаками захворювання прогресування після більш ніж 2 курсів хіміотерапії

ШКАЛА ОЦІНКИ РИЗИКУ

Використання шкали індексу ризику MASCC

- Використовуючи візуальну шкалу, оцінюється враження пацієнта хворобою на час первинної клінічної оцінки. Відсутність ознак чи симптомів або слабкі ознаки чи симптоми оцінюються як 5 балів; помірні ознаки чи симптоми оцінюються як 3 бали. Вони є взаємовиключні. Жодні бали не нараховуються за серйозні ознаки чи симптоми або у помираючих.
- Виходячи з віку пацієнта, медичного анамнезу, наявних клінічних симптомах та місці лікування (госпіталізація/амбулаторно при підвищенні температури), підраховуються інші фактори моделі та підсумуйте.
- Шкала оцінки ризику MASCC є прийнятною лише для дорослих. Вона не застосовується для педіатричних пацієнтів.



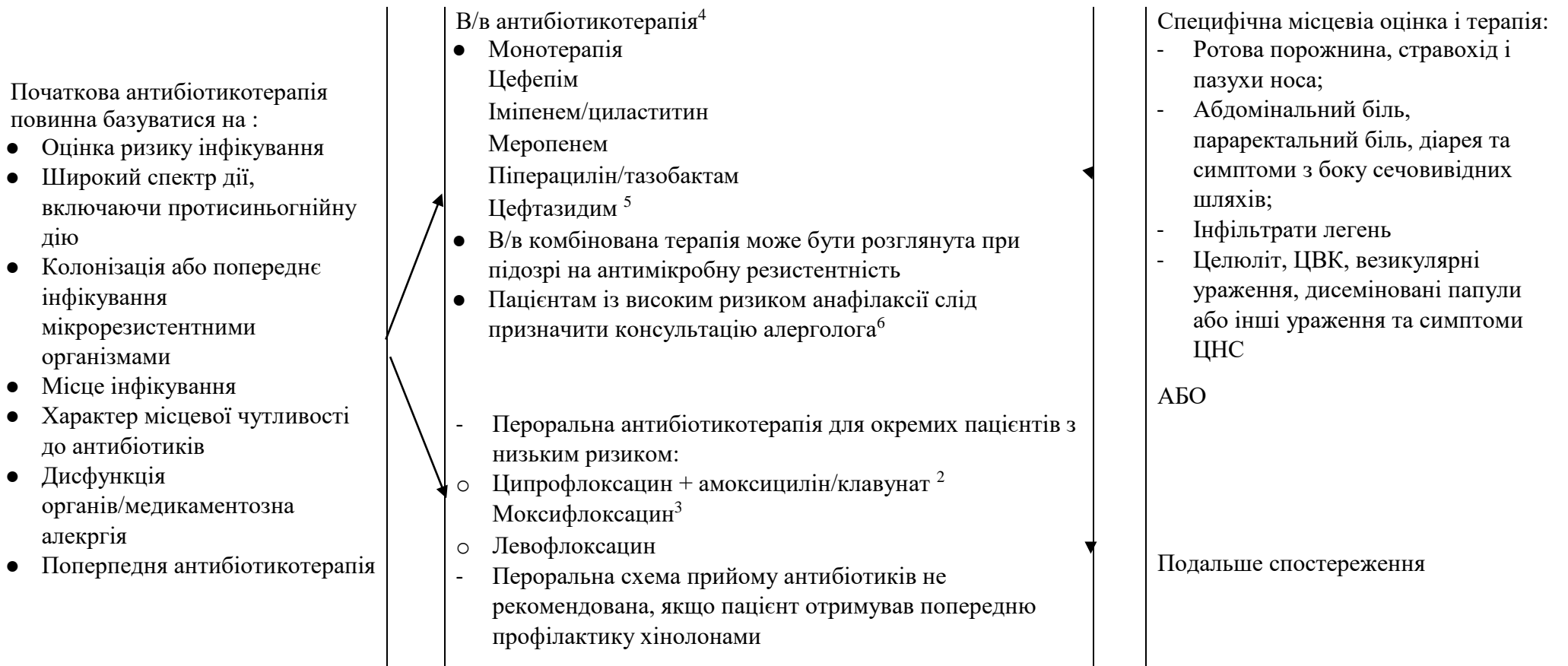
| Показник індексу ризику MASCC/модель | | |
|--|-----------------------|-------------|
| | Характеристика | бали |
| • Тягар хвороби | | |
| - Відсутність симптомів або слабкі симптоми | | 5 |
| - Помірні симптоми | | 3 |
| • Відсутність гіпотонії | | 5 |
| • Немає ХОЗЛ | | 4 |
| • Солідна пухлина або гематологічна злоякісна пухлина без попередньої грибкової інфекції | | 4 |
| • Відсутність зневоднення | | 3 |
| • Амбулаторний статус | | 3 |
| • Вік <60 років | | 2 |

| <u>Модель шкали CISNE</u> | | |
|---------------------------------------|-------------------------|-------------|
| | Характерні точки | бали |
| ECOG PS ≥ 2 | | 2 |
| Гіперглікемія, викликана стресом | | 2 |
| ХОЗЛ | | 1 |
| Хронічні серцево-судинні захворювання | | 1 |
| Мукозит NCI ступеня ≥ 2 | | 1 |
| Моноцити <200/мкл | | 1 |

Додаток 9
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 2 пункту 3 розділу III)

ПОЧАТКОВА ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФЕБРИЛЬНОЮ НЕЙТРОПЕНІЄЮ

| ІНДИКАТОР | ОЦІНКА | СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ | НАГЛЯД |
|--|---|---|---|
| Пацієнт низького ризиків з фебрильною нейтропенією | <ul style="list-style-type: none"> - Ретельний огляд - Перегляд результатів лабораторних досліджень: немає критичних значення - Перегляд соціальних критеріїв домашньої терапії <ul style="list-style-type: none"> ○ Пацієнт дає згоду на терапію вдома ○ Цілодобова доглядальниця вдома ○ Телефон ○ Доступ до відділень невідкладної допомоги ○ Адекватна домашня обстановка ○ Відстань приблизно за 1 год досягнення медичного центру або кабінету лікаря - Доступність пероральної антибіотикотерапії <ul style="list-style-type: none"> ○ Відсутність нудоти і блювоти ○ Здатність переносити пероральні препарати ○ Не було попередньої профілактики фторхінолонами | <ul style="list-style-type: none"> • В/в антибіотики вдома • Щоденне в/в введення препарату тривалої дії ± пероральна терапія Дім або амбулаторія • Лише пероральна терапія¹: Ципрофлоксацин плюс амоксицилін/клавуланат² Левофлоксацин Моксифлоксацин³ АБО Розгляньте період спостереження (2–12 годин) з метою: <ul style="list-style-type: none"> • Підтвердити статус низького ризику та забезпечити стабільність пацієнта • Спостерігати за введенням першої дози антибіотиків і стежити за реакцією • Організувати план виписки додому та подальше спостереження • Забезпечити навчання пацієнтів • Телефонний контроль протягом 12–24 годин | <p>Щоденне спостереження за пацієнтом</p> <ul style="list-style-type: none"> • Щоденна оцінка (в клініці або вдома) протягом перших 72 годин для оцінки ефекту, токсичності та побічної дії; щоденний телефонний зв'язок. • Причини для повернення в клініку: <ul style="list-style-type: none"> - Будь-який позитивний посів з крові або іншого стерильного джерела - Нові ознаки/симптоми, про які повідомив пацієнт - Стійка або повторна поява підвищеної температури протягом 3–5 днів - Неможливість продовжувати призначену схему лікування антибіотиками (тобто пероральна непереносимість) - Відвідування кабінету для в/в введення антибіотиків |



¹ Критерії для прийому пероральних антибіотиків: відсутність нудоти чи блювання, пацієнт здатний переносити пероральні препарати та пацієнт не прохочі попередньої профілактики фторхінолонами.

² Використовуйте кліндаміцин замість амоксициліну/клавулату для пацієнтів з алергією на пеніцилін.

³ Недостатня активність проти *Pseudomonas*. Рекомендовано для пацієнтів з низьким ризиком, яким може не потрібне покриття *Pseudomonas*

⁴ Вибір антибіотика може залежати від чутливості та індивідуальних особливостей пацієнта

⁵ Незначне покриття граммпозитивними мікроорганізмами та підвищена кількість проривних інфекцій обмежують ефективність

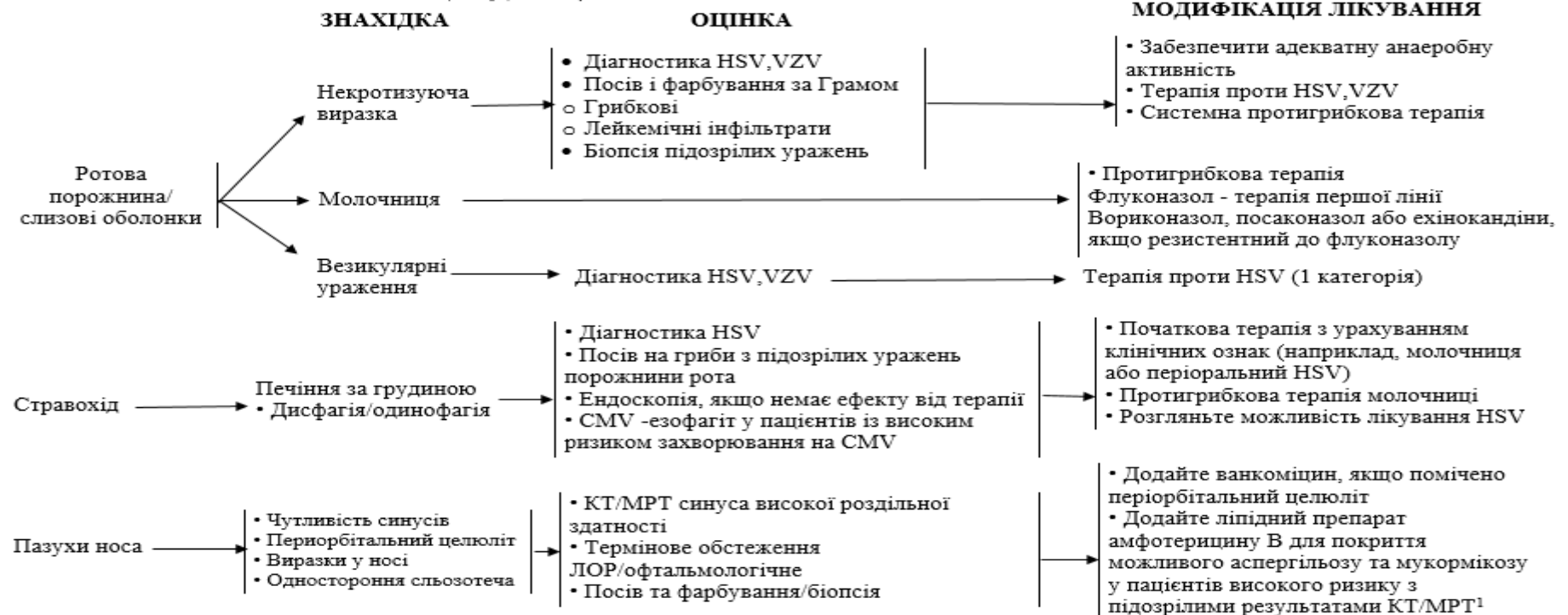
⁶ При тяжкій алергії на беталактами розгляньте ванкомицин і азтреонам

Додаток 10

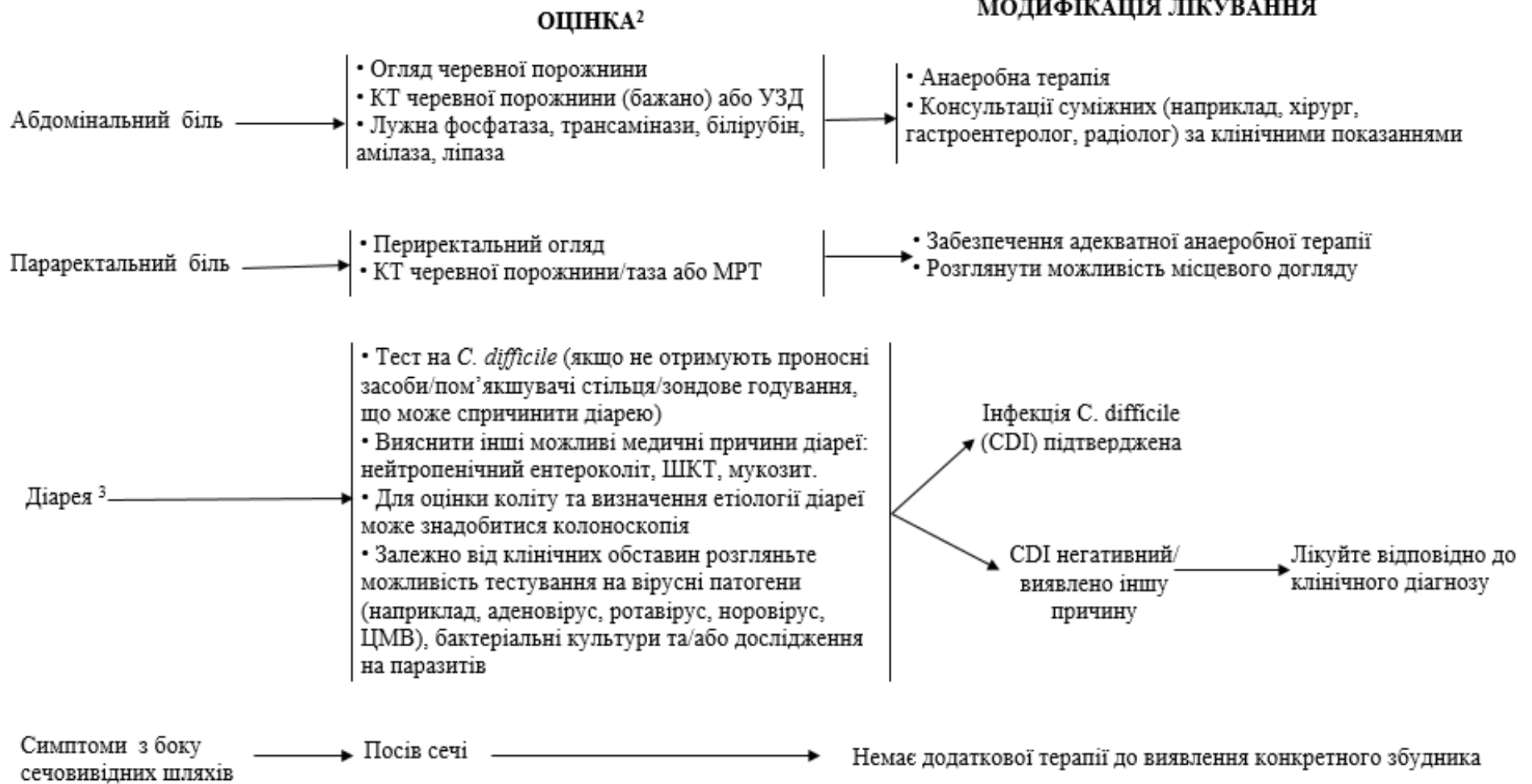
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями»
(підпункт 25 пункту 3 розділу II)

Особливості призначення терапії відповідно до локалізації вогнища інфекції

ПОЧАТКОВА КЛІНІЧНА ПРЕЗЕНТАЦІЯ (ДЕНЬ 0)



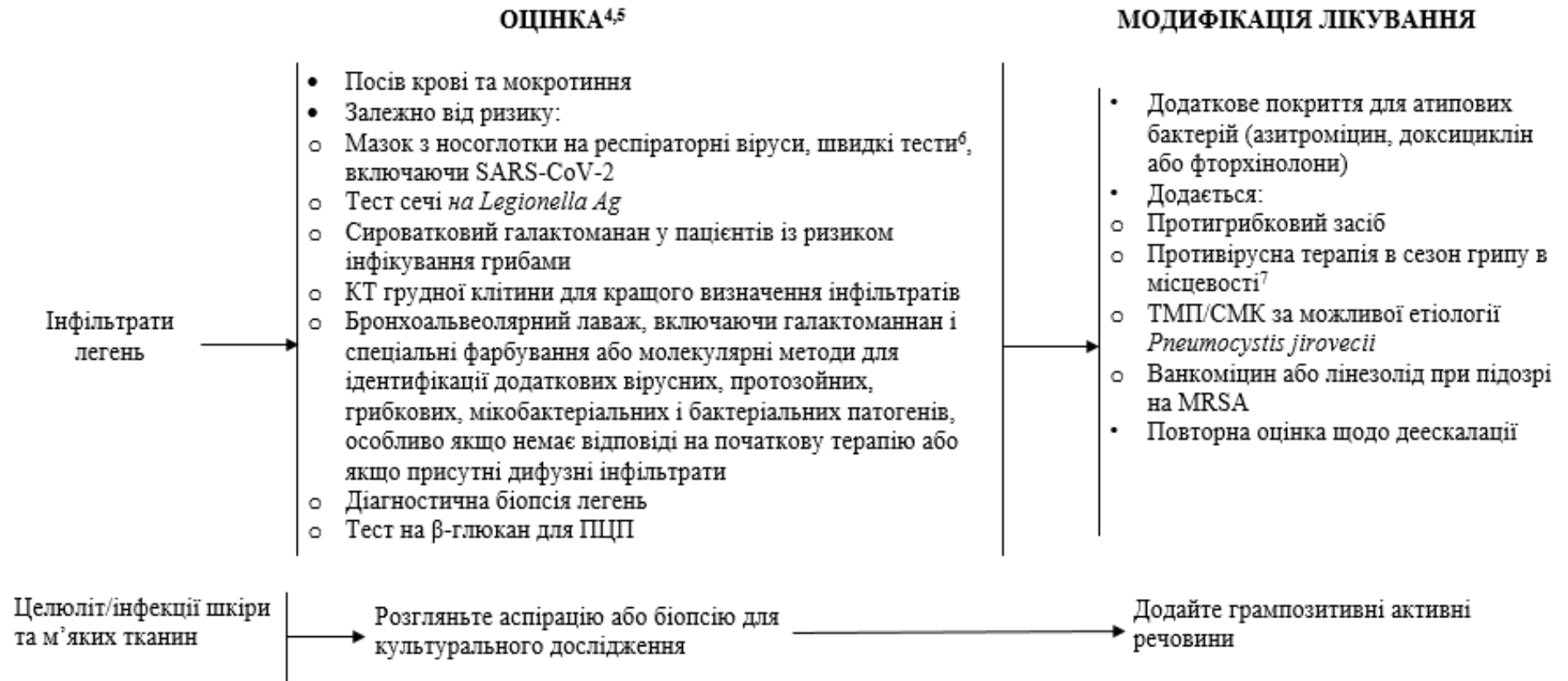
¹ Посаконазол можна розглянути для пацієнтів з інвазивними рефрактерними інфекціями або з непереносимістю препаратів амфотерицину В. Посаконазол не схвалений FDA як первинна або вторинна терапія рефрактерних інвазивних грибкових інфекцій.



² Лабораторні дослідження включають антигени ЦМВ/ПЛР і КТ черевної порожнини/тазу.

³ Діарею, спричинену хімотерапією, або діарею, спричинену прийомом антибіотиків, можна сплутати зі справжнім CDI.

Усі пацієнти з фебрильною нейтропенією повинні отримувати антибіотики широкого спектру дії !!!



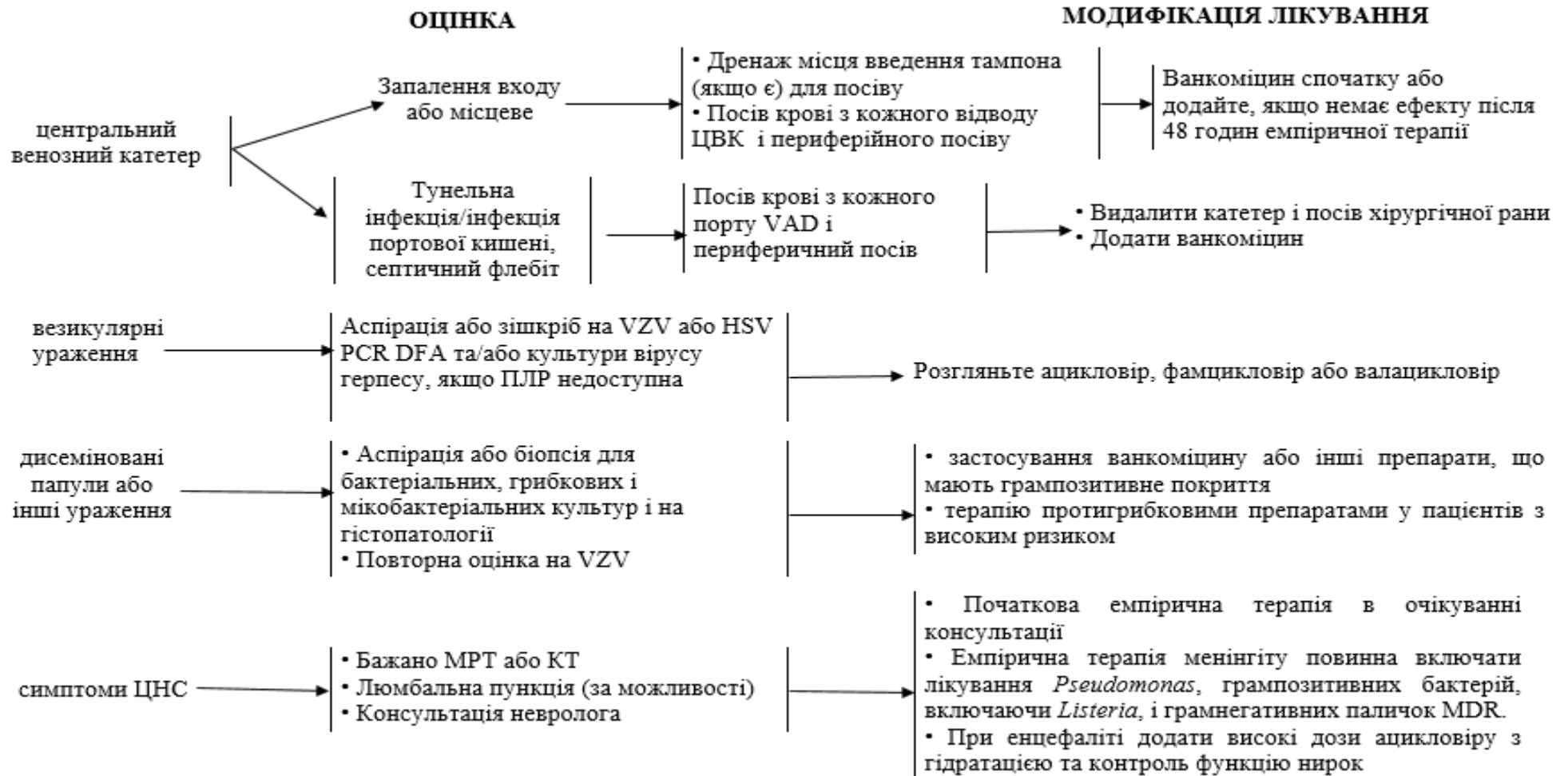
^{4.} Інші діагнози, які слід розглянути, включають набряк легенів, крововилив і токсичність ліків.

^{5.} Оцініть наявність пневмонії, отриманої за допомогою медичного закладу, та/або резистентних збудників.

^{6.} Швидкі імунофлуоресцентні тести на вірусний антиген можуть дати негативний результат на H1N1.

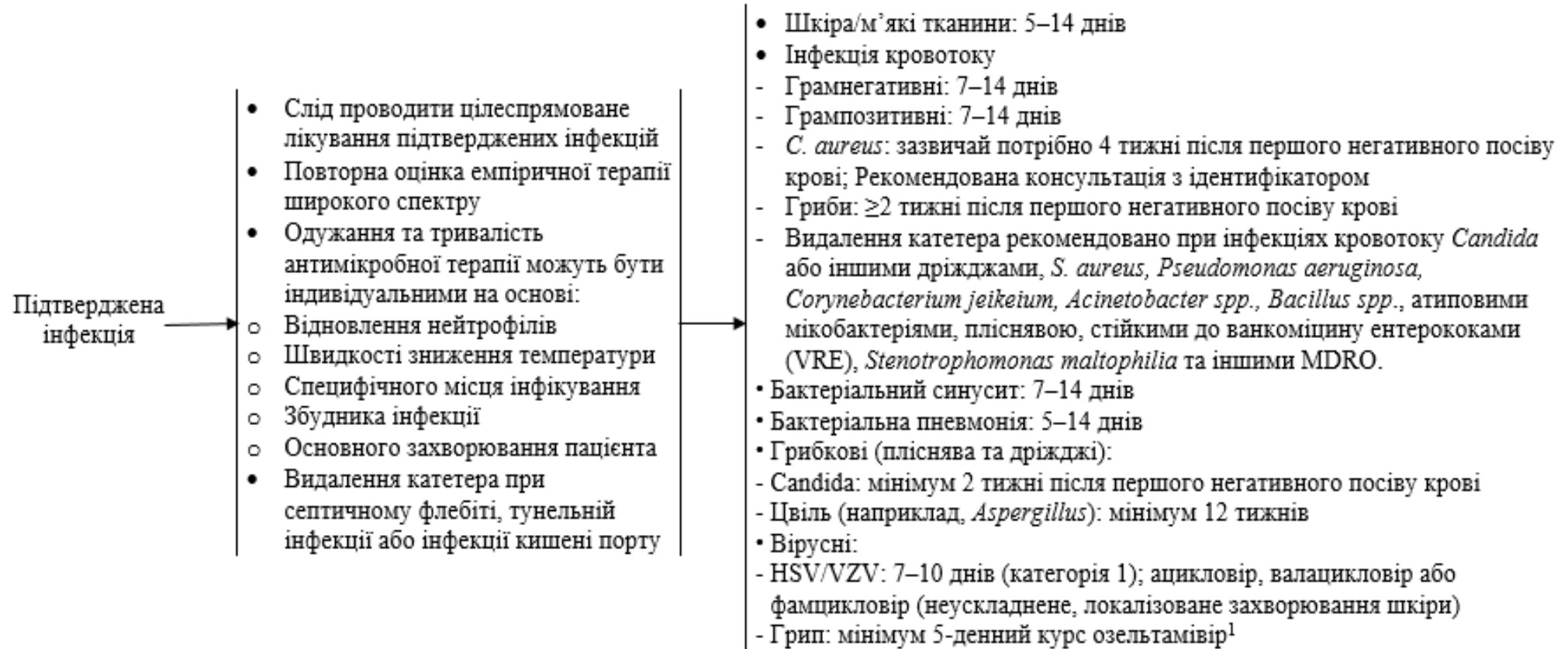
^{7.} Сприйнятливість штамів грипу до противірусних препаратів є різною і її неможливо передбачити на основі попередніх спалахів грипу. У випадках сезонного грипу та пандемічних штамів (наприклад, H1N1) необхідно ознайомитись із моделями сприйнятливості та вказівками щодо відповідного противірусного лікування.

Усі пацієнти з фебрильною нейтропенією повинні отримувати антибіотики широкого спектру дії !!!



МІНІМАЛЬНА ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПРИ ПІДТВЕРДЖЕНІЙ ІНФЕКЦІЇ

Це загальні вказівки для пацієнтів з неускладненим захворюванням і, можливо, потребуватимуть перегляду для окремих пацієнтів. Тривалість лікування може бути змінена залежно від тяжкості інфекції та факторів пацієнта.



¹. Мінімальний 5-денний курс є стандартним, базується на даних, отриманих від амбулаторних та інших здорових осіб з неушкодженою імунною системою; деякі центри розглядають триваліші курси або більш високі дози (наприклад, 150 мг) для людей з ослабленим імунітетом, але немає доведеної користі від тривалої терапії

ІМУННА І ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|--|---------------|---|---|--|
| ТАБЛИЦЯ 1. ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ | | | | |
| Інгібітори шляху убіквітин-протеасоми | Бортезоміб | ММ, ЛМЗ | - Інфекції дихальних шляхів - VZV - HBV - PML | <ul style="list-style-type: none"> • Рекомендована профілактика VZV • VZV- вакцинація при VZV-серонегативності пацієнта хоча б за 1 місяць до початку • Розгляд вакцинації проти VZ у VZV-серонегативних пацієнтів • Викликана медикаментом нейтропенія і пневмоніт • Може траплятись подовження QT |
| | Карфілзоміб | ММ | | |
| Інгібітори тирозинкінази Брутона | Акалабрутиніб | ХЛЛ, ЛМЗ | - VZV - ПЦП - HBV - Опортуністичні грибкові інфекції | <ul style="list-style-type: none"> • Розглядається профілактика HSV/VZV і ПЦП у пацієнтів з додатковими факторами ризику • Спричинена медикаментом нейтропенія |
| | Ібрутиніб | ХЛЛ, ЛМЗ, МВ, ЛМарг3, РТПГ | | |
| Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL | Бозутиніб | ХМЛ | - VZV - HBV | <ul style="list-style-type: none"> • Препарати другої генерації асоціюються з вищим ризиком спричиненого ліками панкреатиту або з гепатотоксичністю • Може траплятись подовження QT • Викликана медикаментом нейтропенія • Спричинений медикаментом випіт у плевру |
| | Нілотиніб | | | |
| | Іматиніб | ХМЛ, ОЛЛ, ГІСТ, агресивний СМ,ДФСП, гіпереозинофільний синдром та/або хронічна еозинофільна лейкемія, МДС, ХМПЗ | | |
| Інгібітори фосфатиділінозитол-3-кінази | Алпелісіб | РМЗ | -CMV -VZV -PML -Опортуністичні грибкові інфекції -ПЦП | <ul style="list-style-type: none"> • Розглядається моніторинг CMV у CMV-серопозитивних пацієнтів • Розглядається профілактика ПЦП • Може траплятись подовження QT • Спричинена медикаментом нейтропенія • Спричинені медикаментом пневмоніт, коліт та гепатит |
| Інгібітори mTOR | Еверолімус | РМЗ, НЕП, НКК | - VZV - HBV - HCV - PML - ПЦП - ТВ | <ul style="list-style-type: none"> • Скринінг на латентний ТВ, лікування за показаннями • Розглядається профілактика ПЦП у пацієнтів з додатковими факторами ризику • Викликані медикаментом пневмоніт і стоматит • Асоціюється з затримкою у заживленні ран |

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|--------------------------------|--------------|-----------------------|---|--|
| Інгібітор Янус-кінази (JAK) | Руксолітиніб | РТПГ, мієлофіброз, СП | - CMV - HBV - HSV - Опортуністичні грибкові інфекції - ПЦП - PML - TB, - VZV | <ul style="list-style-type: none"> ● Скринінг на латентні TB і HBV, лікування за показаннями ● Розглядається профілактика ПЦП (в залежності від додаткових факторів ризику) та профілактика HSV/VZV ● Моніторинг на синдром відміни з поступовою відміною ● Спричинена медикаментом нейтропенія |
| Інгібітори BRAF кінази | Дабрафеніб | Меланома, НеДРЛ, РЦЗ | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Викликана медикаментом висипка (включно з серйозними реакціями гіперчутливості), лихоманка, артралгії, нейтропенія та лімфоцитопенія ● Про викликані медикаментом пневмоніт та інтерстиціальне захворювання легень повідомлялось при одиночній та комбінованій терапіях (напр. інгібіторами BRAF-кінази + інгібіторами MEK-кінази) ● Викликана ліками гепатотоксичність, особливо з вемурафенібом ● Профіль побічних ефектів особливо проявляється у комбінації з терапією інгібіторами MEK-кінази ● Може траплятись подовження QT |
| | Вемурафеніб | Меланома | | |
| Інгібітори MEK кінази | Кобіметиніб | Меланома | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Викликана медикаментом висипка (включно з серйозними реакціями гіперчутливості) та лихоманка ● Викликана ліками гепатотоксичність, нейтропенія та лімфоцитопенія ● Про викликані медикаментом пневмоніт та інтерстиціальне захворювання легень повідомлялось при одиночній та комбінованій терапіях (напр. інгібіторами BRAF-кінази + інгібіторами MEK-кінази) ● Профіль побічних ефектів особливо проявляється у комбінації з терапією інгібіторами BRAF-кінази ● Може траплятись подовження QT |
| | Траметиніб | Меланома, НеДКРЛ, РЦЗ | | |
| Інгібітори маркера В-клітинної | Венетоклакс | ГМЛ, ХЛЛ/ЛМЛ | Немає значного підвищення | <ul style="list-style-type: none"> ● Викликана ліками нейтропенія та лімфоцитопенія |

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|---|-----------------------|--|--|---|
| лімфоми BCL-2 | | | інфекційного ризику | |
| Інгібітори FTL3 (FMS-подібної тирозин-кінази) | Мідостаурин | ГМЛ, лейкемія тучних клітин, СМ | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Моніторинг на диференціаційний синдром при гілтеритинібі ● Викликана нейтропенія ● Спричинений ліками пневмоніт ● Може траплятись подовження QT |
| Багатоцільові інгібітори протеїн-кіназ | Пазопаніб | НKK, МТС | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Токсичність препаратів відрізняється, однак включає спричинену ліками нейтропенію, лімфоцитопенію, висипку на шкірі, гепатотоксичність та GI ефекти включно з перфорацією ● Асоціюється з затримкою заживлення ран ● Може траплятись подовження QT |
| | Регорафеніб | КРР, ГІСП, ГЦК | | |
| | Сорафеніб | ГЦК, НКР, РЦЗ | | |
| | Сунітиніб | ГІСП, РПЗ, НКК | | |
| ALK інгібітори | Алектиніб | НеДКРЛ | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Спричинені ліками пневмоніт та гепатотоксичність ● Утворення кіст у нирках з потенційною вторинною інфекцією спостерігалось з крізотинібом ● Може траплятись подовження QT |
| Інгібітори CDK4/6 | Палбоцикліб | РМЗ | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Спричинені ліками нейтропенія, гепатотоксичність та висипка ● Може траплятись подовження QT |
| | Рибоцикліб | РМЗ | | |
| ТАБЛИЦЯ 2. МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА І ГІБРИДНІ БІЛКИ | | | | |
| Таргет CD20 | Обінутузумаб | ХЛЛ, ФЛ | <ul style="list-style-type: none"> * HBV (високий ризик) * HCV * HSV/VZV * PML | <ul style="list-style-type: none"> ● Скринінг на HBV с, лікування за показаннями ● Розглядається профілактика VZV/HSV ● Розглядається профілактика ПЦП, особливо якщо одночасно проводиться терапія, що підвищує ризик ПЦП Викликана ліками нейтропенія, лімфоцитопенія і гіпогаммаглобулінемія |
| | Офатумумаб | ХЛЛ | | |
| | Ритуксимаб | | | |
| Таргет CD22 | Інотузумаб озогаміцин | ГЛЛ (В-клітинна) | Обмежені дані щодо специфічних інфекцій | <ul style="list-style-type: none"> ● Ризик VOD/гепатотоксичності (інотузумаб) Може траплятись подовження QT |
| Таргет CD30 | Брентуксимаб ведотин | CD30+ лімфома Ходжкіна, анапластична велико- | <ul style="list-style-type: none"> * PML * CMV * ПЦП * HSV/VZV | <ul style="list-style-type: none"> ● Розглядається моніторинг CMV у серопозитивних на CMV пацієнтів ● Розглядається профілактика ПЦП і HSV/VZV Викликана медикаментом нейтропенія і лімфоцитопенія |

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|--|--------------------------|--|--|---|
| | | клітинна Т-клітинна лімфома | | |
| Таргет CD33 | Гемтузумаб озогаміцин | ГМЛ | * Бактеріальні інфекції * Опортуністичні грибкові інфекції * ПЦП | <ul style="list-style-type: none"> ● Спричинена ліками VOD/гепатотоксичність, нейтропенічний коліт та інтерстиціальний пневмоніт ● Може траплятись подовження QT |
| Таргет CD52 | Алемтузумаб | ХЛЛ, апластична анемія, ГМ/СС, Т-клітинна пролімфоцитарна лейкемія, Т-великоклітинна лімфолейкемія із грануловмістких клітин | * <i>Nocardia</i> * ТВ * <i>Listeria</i> * HSV/VZV * CMV * ADV * BKV * PML * Опортуністичні грибкові інфекції | <ul style="list-style-type: none"> ● Розглядається моніторинг CMV у серопозитивних на CMV пацієнтів ● Рекомендується профілактика ПЦП, якщо CD4 < 200 ● Рекомендується профілактика HSV/VZV ● Ризик подовженої лімфоцитопенії |
| Інгібітор ендотеліального ростового фактору судин (VEGF) | Бевацизумаб | Рак шийки матки, колоректальний, яєчників; НКК, НеДКРЛ, гліобластома | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Викликана ліками нейтропенія, перфорація товстої кишки та ГІ геморагії ● Асоціюється з порушенням заживлення ран |
| | Афліберсепт | КРР | | |
| Інгібітор рецептору VEGF | Рамуцирумаб | КРР, рак шлунку, печінки; НеДКРШ | | |
| Інгібітор рецептору епідермального ростового фактору (EGFR/HER1) | Панітумумаб | КРР | | <ul style="list-style-type: none"> ● Уникати сонячного опромінення; використання сонячного екрану ● Консультація дерматолога при значній висипці ● Спричинена ліками нейтропенія, значна висипка та акнеформні ураження на шкірі включно з акне-подібним дерматитом і інтерстиціальний пневмоніт |
| Інгібітор HER2 | Пертузумаб | Рак молочної залози | Бактеріальні інфекції | <ul style="list-style-type: none"> ● Ризик щодо інфекцій шкіри та нігтів ● Викликана ліками висипка включно з акнеформним дерматитом. |

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|---|---------------|--|--|---|
| ТАБЛИЦЯ 3. ІНГІБІТОРИ КОНТРОЛЬНИХ ТОЧОК (МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА) | | | | |
| Інгібітори програмованої смерті-1 (PD-1). | Пембролізумаб | Рак шийки матки, шлунку, голови/шиї, уротеліальний, колоректальний, молочної залози, плоскоклітинний рак шкіри, стравоходу, ендометрію, клітин Меркеля; НеДКРЛ, НКК, лімфома Ходжкіна, ВКВЛ тимусу, меланома; інші солідні пухлини | Підвищений ризик інфекцій від СРІs розцінюється як переважно виникаючий через імуносупресивне лікування їхніх ігАЕС (напр. кортикостероїдами та/або антагоністами TNF-альфа, однак зростаюча інформація передбачає, що імунна дизрегуляція від СРІs може напряму підвищувати інфекційні ризики | <ul style="list-style-type: none"> ● Приклади ігАЕС: коліт, гепатит, пневмоніт, тиреоїдит, міозит, міастенія гравіс, висипка та багато інших. ● Про реактивацію латентного ТВ або HBV, а також інвазивні грибові інфекції тому повідомлялось з та без додаткової імуносупресії при лікуванні ігАЕС ● Скринінг на HBV та ТВ, лікування за показаннями ● На основі епідеміологічних факторів може бути показаний скринінг на <i>Coccidioides</i> і <i>Strongyloides</i> ● Профілактика ПЦП показана, якщо використовуються високі дози стероїдів |
| Інгібітор PD-1 Інгібітор ліганду PD-1 (PD-L1) | Атезолізумаб | Рак легень (дрібноклітинний), уротеліальний, печінки, молочної залози; НеДКРЛ, меланома | | |
| Інгібітор ліганду PD-1 (PD-L1) | Дурвалумаб | Дрібноклітинний рак легень, НКК | | |

Загальна частина

Назва діагнозу: Злоякісні новоутворення

Коди стану або захворювання. НК 025:2021 «Класифікатор хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я»:

Злоякісні новоутворення (C00-C96)

Розробники:

| | |
|--|--|
| Дубров Сергій Олександрович Крячок Ірина Анатоліївна | перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи; завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології держаного некомерційного підприємства «Національного інституту раку», заступник голови робочої групи з клінічних питань; |
| Климнюк Григорій Іванович | завідувач науково-дослідного відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи; |
| Лісний Іван Іванович | завідувач науково-дослідного відділення анестезіології та інтенсивної терапії державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку», заступник голови робочої групи; |
| Безносенко Андрій Петрович | завідувач науково-дослідного відділення пухлин органів черевної порожнини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |
| Горобець Анастасія Олександрівна Земсков Сергій Володимирович | доцент кафедри педіатрії № 1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; проректор закладу вищої освіти з наукової роботи та інновацій Національного медичного університету імені О.О. Богомольця; народний депутат України (за згодою); |
| Зуб Валерій Олексійович Кондрацький Юрій Миколайович | завідувач відділення пухлин стравоходу і шлунку державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |
| Павлик Сергій Володимирович | завідувач відділення дитячої онкології державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |
| Солодяннікова Оксана Іванівна | завідувач науково-дослідного відділення ядерної медицини державного некомерційного підприємства «Національний інститут раку»; |

Швець
Олег Віталійович президент Всеукраїнської громадської організації
«Асоціація дієтологів України» (за згодою).

Методичний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко
Оксана Іванівна начальник відділу стандартизації медичної
допомоги Державного підприємства «Державний
експертний центр Міністерства охорони здоров'я
України»;

Шилкіна
Олена Олександрівна заступник начальника відділу стандартизації
медичної допомоги Державного
підприємства «Державний експертний центр
Міністерства охорони здоров'я України».

Рецензенти:

Дягіль
Ірина Сергіївна завідувач відділу радіаційної гематології
Державної установи «Національний науковий
центр радіаційної медицини, гематології та
онкології Національної академії медичних наук
України»;

Клименко
Сергій Вікторович керівник Центру гематології, хіміотерапії
гемобластозів та трансплантації кісткового мозку
клінічної лікарні «Феофанія» Державного
управління справами, завідувач кафедри клінічної
лабораторної діагностики Національного
університету охорони здоров'я України імені
П.Л. Шупика.

Дата оновлення стандартів - 2029 рік

Скорочення

| | |
|---------|--|
| ADV | Аденовірус |
| ANC | Абсолютна кількість нейтрофілів |
| BKV | BK-вірус |
| CMV | Цитомегаловірус |
| HBV | Вірус гепатиту В |
| HCV | Вірус гепатиту С |
| HHV-8 | Герпес-вірус людини 8 типу |
| HSV | Вірус простого герпеса |
| IgG | Імуноглобулін G |
| IgG-3T | Замісна терапія імуноглобуліном G |
| irAES | Імуно-обумовлені побічні ефекти |
| L-AmB | Ліпосомальна форма амфотерицину В |
| MASCC | Мультинаціональна асоціація з терапії супроводу при раку |
| MRSA | Метицилінрезистентний стафілокок |
| PRV-B19 | Парвовірус В19 |
| RSV | Респіраторно-синцитіальний вірус |
| TNF | Фактор некрозу пухлини |
| VOD | Вено-оклюзивне захворювання печінки |
| VZV | Вірус оперізуючого лишая |
| БАЛ | Бронхоальвеолярний лаваж |
| в/в | Внутрішньовенно |
| ВГГГ | Вторинна гіпогамаглобулінемія |
| ВІЛ | Вірус імунодефіциту людини |
| ВКВЛ | Великоклітинна В-лімфома |
| В-КТТ | В-клітинна таргетна терапія |
| В-НХЛ | В-неходжкінська лімфома |
| ВРЕ | Ванкоміцинрезистентний ентерокок |
| ГГГ | Гіпогамаглобулінемія |
| ГІТ | Гастроінтестинальний тракт |
| ГЛЛ | Гостра лімфобласна лейкемія |
| ГМ/СС | Грибовидний мікоз/синдром Сезарі |
| Г-КСФ | Гранулоцитарно колонієстимулюючий фактор |
| ГМЛ | Гостра мієлоїдна лейкемія |
| ГЦК | Гепатоцелюлярна карцинома |
| ЗОЗ | Заклад охорони здоров'я |
| ІСТ | Імуносупресивна терапія |
| КРР | Колоректальний рак |

| | |
|---------|--|
| КСФ | Колонієстимулюючий фактор |
| КТ | Комп'ютерна томографія |
| ЛМаргЗ | Лімфома маргінальної зони |
| ЛМЗ | Лімфома мантійної зони |
| ЛМЛ | Лімфома з малих лімфоцитів |
| МВ | Макроглобулінемія вальденстрема |
| МДС | Мієлодиспластичний синдром |
| ММ | Множинна мієлома |
| МРТ | Магнітнорезонансна томографія |
| МТС | М'яко-тканинна саркома |
| НеДКРЛ | Не-дрібноклітинний рак легень |
| НЕП | Нейроендокринні пухлини |
| НКК | Нирково-клітинна карцинома |
| НХЛ | Неходжкінська лімфома |
| ПЛР | Полімеразна ланцюгова реакція |
| ПМЛ | Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія |
| ПЦП | Пневмоцистна пневмонія, викликана <i>Pneumocystis jiroveci</i> |
| РМЗ | Рак молочної залози |
| РПЗ | Рак підшлункової залози |
| РТПГ | Реакція «трансплантат проти господаря» |
| РЩЗ | Рак щитоподібної залози |
| СП | Справжня поліцитемія |
| ТВ | Туберкульоз |
| ТМП/СМК | Триметоприм/сульфаметоксазол |
| ТСГК | Трансплантація стовбурових гемопоетичних клітин |
| УЗД | Ультразвукова діагностика |
| ХЛЛ | Хронічна лімфоцитарна лейкемія |
| ХЛЛ/ЛМЛ | Хронічний лімфолейкоз/лімфома з малих лімфоцитів |
| ХМЛ | Хронічна мієлолейкемія |
| ХМПЗ | Хронічне мієлопроліферативне захворювання |
| ХТ | Хіміотерапія |
| ЦВК | Центральний венозний катетер |
| ЦНС | Центральна нервова система |
| СРБ | С-реактивний білок |
| ШКТ | Шлунково-кишковий тракт |

Розділ I. Організація надання медичної допомоги пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень

1. Положення стандарту медичної допомоги

Медична допомога пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень надається у закладах охорони здоров'я (далі – ЗОЗ), або підрозділах ЗОЗ, що надають спеціалізовану онкологічну та онкогематологічну допомогу.

Надання медичної допомоги пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з приводу інфекційних ускладнень потребує міждисциплінарної співпраці та інтегрованого ведення пацієнтів мультидисциплінарною командою фахівців, яка спеціалізується на злоякісних новоутвореннях та включає лікаря-гематолога або онколога, рентгенолога, мікробіолога, інфекціоніста, анестезіолога, патологоанатома та, за потреби - інших фахівців. Лікарі загальної практики – сімейні лікарі, лікарі інших спеціальностей повинні бути обізнаними щодо основних факторів ризику та початкових клінічних проявів інфекційних ускладнень в онкологічних та онкогематологічних пацієнтів з метою їх раннього виявлення та скерування пацієнтів до ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, а також сприяють виконанню усіх рекомендацій фахівців онкологічного профілю з профілактики та своєчасної діагностики інфекційних ускладнень під час протипухлинного лікування, у перервах між його елементами та по його закінченню.

Усі можливі варіанти профілактики та лікування повинні обговорюватися з пацієнтом у такий спосіб, який буде йому зрозумілим та буде враховувати його індивідуальний культурний та освітній рівень. Особливо важливим є обговорення додаткових ризиків, що виникають при несвоєчасному та/або неадекватному лікуванню інфекційних ускладнень.

2. Обґрунтування

Відповідна профілактика, своєчасна діагностика та початок адекватного лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями сприяє зниженню захворюваності та смертності у зв'язку з інфекціями, покращенню якості життя та підвищенню виживання пацієнтів. Смертність від інфекційних ускладнень цих пацієнтів в сучасних умовах може сягати від 10-30% при інтенсивній хіміотерапії до 50% при трансплантації стовбурових гемопоетичних клітин (далі – ТСКК). Відповідно, адекватні профілактика та лікування цих ускладнень може покращити кінцевий результат лікування таких пацієнтів. Ефективна взаємодія між учасниками процесу вважається найкращою практикою профілактики та лікування інфекційних ускладнень, а також неодмінною умовою складової скоординованої допомоги.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Пацієнти з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з підозрою на інфекційні ускладнення з метою встановлення діагнозу та

призначення лікування направляються до ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу.

2) Існують локально узгоджені письмові документи, що координують та інтегрують медичну допомогу для забезпечення профілактики, діагностики, визначення групи ризику та лікування інфекційних ускладнень у пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями.

3) Існує задокументований індивідуальний план профілактики та діагностики інфекційних ускладнень, узгоджений з пацієнтом, членами родини/особами, які здійснюють догляд.

Бажані:

4) Надання інформації пацієнтам, які перенесли лікування, щодо можливих віддалених побічних ефектів лікування, необхідності проведення періодичних обстежень у зв'язку з високою небезпекою виникнення рецидиву, а також рекомендацій щодо способу життя, режиму харчування та фізичних навантажень.

Розділ II. Визначення факторів інфекційного ризику та профілактика інфекційних ускладнень у пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями

1. Положення стандарту медичної допомоги

Ризик розвитку інфекцій - низький, проміжний та високий – визначається за такими факторами, як базове захворювання, статус (активне захворювання чи ремісія захворювання), тривалість нейтропенії, попереднє використання хіміотерапії та інтенсивність імуносупресивної терапії.

За результатами визначення групи інфекційного ризику пацієнтам може бути призначена профілактична антибактеріальна/протигрибкова/противірусна терапія відповідно до додатків 1, 2, 3 до цього Стандарту.

Вакцинація та мінімізація потенційного впливу умовно-патогенних мікроорганізмів, які можуть бути небезпечними для пацієнтів з ослабленим імунітетом внаслідок раку, є додатковими компонентами профілактики інфекційних захворювань.

2. Обґрунтування

Ряд злоякісних захворювань за своєю сутністю асоційовані з імунними дефектами. Пацієнти з гематологічними злоякісними захворюваннями можуть мати нейтропенію внаслідок інфільтрації кісткового мозку злоякісними клітинами або внаслідок дисфункції кісткового мозку. Ознаки та симптоми інфекції можуть часто бути відсутніми або послабленими за відсутності нейтрофілів, однак температура лишається ранньою ознакою, хоча і неспецифічною. Первинними місцями інфекції є шлунково-кишковий тракт (ШКТ), синуси, легені та шкіра. Інфікування на ранніх етапах фебрильної нейтропенії є бактеріальними, в той час, як резистентні до антибіотиків бактерії, дріжджі, інші гриби та віруси є частою причиною повторних інфекцій. Імунітет слизових порушується хіміотерапією та радіотерапією. Опромінення селезінки

призводить до функціональної аспленії, яка обумовлює схильність пацієнта до пневмококового сепсису.

Пацієнти з онкологічними захворюваннями та нейтропенією, індукованою хіміотерапією, мають ризик тяжких бактеріальних інфекцій. Фторхінолони є найчастіше використовуваними профілактичними антибактеріальними препаратами у дорослих з нейтропенією індукованою хіміотерапією. Пацієнти, яким проводиться аlogenна ТСГК, мають високий ризик пневмококового сепсису внаслідок функціональної аспленії та порушеного В-клітинного імунітету. Пневмококовий сепсис частіше спостерігається у пізньому трансплантаційному періоді – від 3 місяців до 1 року після ТСГК.

Інфекції HSV та VZV є поширеним у пацієнтів з ХЛЛ, які отримують алемтузумаб із моноклональним антитілом. Реактивація та інфікування HSV відбувається у 60% - 80% реципієнтів ТСГК та у пацієнтів (без профілактики) з гострим лейкозом на індукційній або реіндукційній терапії, які є серопозитивними щодо HSV. Серед реципієнтів аlogenної ТСГК інфікування HSV найімовірніше виникне протягом першого місяця після трансплантації, але можуть виникнути і на пізніших стадіях під час інтенсивної імуносупресії. Порушення клітинного імунітету є основним фактором ризику реактивації вірусу VZV. Реципієнти аlogenної ТСГК з інфекцією VZV в анамнезі, у яких не проводилась противірусна профілактика, близько 30% мали реактивацію захворювання VZV.

Пацієнти з онкогематологічними захворюваннями мають вищий ризик розвитку інфекційних ускладнень, ніж пацієнти з солідними пухлинами. Грипозна інфекція спричиняє значну захворюваність та смертність у пацієнтів зі злоякісним новоутворенням. ТСГК-пацієнти можуть втрачати імунітет до патогенів після трансплантації.

Рекомендації щодо вакцинації у пацієнтів з гематологічними злоякісними захворюваннями та ТСГК-пацієнти є більш ширшими, ніж рекомендації для загальної популяції пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями. У будь-якого пацієнта з ослабленим імунітетом живі вакцини, включаючи живу ослаблену вакцину проти грипу, можуть сприяти захворюванню, тому їх не слід вводити під час хіміотерапії або періодів значної імуносупресії, таких як лікування РТПГ. Ефективність і безпеку кожної вакцини слід ретельно оцінювати, щоб оптимізувати схему лікування у кожному конкретному випадку.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Пацієнтам з низьким ступенем ризику інфекцій (з солідними пухлинами, які отримують стандартні режими хіміотерапії та тривалість нейтропенії до 7 днів) антимікробна профілактика рутинно не проводиться.

Для серопозитивних пацієнтів вірусу простого герпеса (HSV), які належать до цієї категорії, проводиться профілактика протигерпетичними засобами (ацикловір, фамцикловір, валацикловір).

2) Пацієнтам із проміжним ступенем ризику (тривалість нейтропенії 7 - 10 днів (абсолютна кількість нейтрофілів < 1000 нейтрофілів/мкл)), пацієнти

з лімфоною, ММ, ХЛЛ, реципієнти аутологічної ТСГК або ті, хто отримує лікування схемами, що включають аналоги пуринів (найчастіше - НХЛ чи ХЛЛ) профілактика проводиться у період нейтропенії антибактеріальними засобами, такими, як фторхінолони (перевага надається левофлоксацину).

Противірусні лікарські засоби призначаються на час нейтропенії та для реципієнтів аутологічної ТСГК щонайменше протягом 1 місяця після ТСГК; одночасно проводиться антивірусна профілактика вірусу оперізуючого герпесу (VZV) протягом 6-12 місяців після ТСГК.

Противірусні лікарські засоби призначаються на час періоду нейтропенії та при очікуваному мукозиті (останнє відноситься до аутологічної ТСГК) у пацієнтів з проміжним ризиком. Пацієнтам з проміжним ризиком проводиться профілактика пневмоцистної пневмонії (ПЦП).

3) Пацієнти з високим ступенем ризику інфекційних ускладнень (нейтропенія понад 10 днів, отримання інтенсивної індукційної/консолідаційної хімотерапії гострих лейкемій (ГЛЛ або ГМЛ)), пацієнти, які отримують лікування алектумабом, реципієнти алогенної ТСГК та ті, хто має РТПГ після алогенної ТСГК, НХЛ (особливо при Т-клітинних підтипах) під час нейтропенії проводиться профілактика антибактеріальними лікарськими засобами (наприклад, фторхінолонами), профілактика противірусними лікарськими засобами (пацієнтам з ГЛЛ та ГМЛ/МДС) та антивірусна профілактика (включно з VZV) протягом 1 року після ТСГК.

4) Пацієнтам зі зляканим новоутворенням з проміжним або високим ризиком антимікробна профілактика проводиться фторхінолонами (перевага надається левофлоксацину). У пацієнтів, які не переносять фторхінолони, може бути розглянутий ТМП/СМК чи пероральний цефалоспорин третього покоління. При резистентності до пеніцилінів або їх індивідуальній непереносимості використовується ТМП/СМК.

5) Противірусна профілактика не проводиться рутинно усім пацієнтам з нейтропенією та реципієнтам аутологічної ТСГК без проявів мукозиту.

6) Пацієнтам з хронічною тяжкою нейтропенією проводиться профілактика противірусними лікарськими засобами (перевагу надають посаконазолу або вориконазолу).

7) Превентивні заходи проти інфікування та реактивації HSV, VZV, цитомегаловірусу (CMV), вірусами гепатиту В (HBV), вірусами гепатиту С (HCV) та вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) проводяться відповідно до додатка 3 до цього Стандарту.

8) Пацієнтам із серопозитивним HSV результатом перед алогенною ТСГК та пацієнтам, які продовжують отримувати системну імуносупресивну терапію (ІСТ) противірусну профілактику проводять протягом 1 року після трансплантації вищими дозами противірусних препаратів.

9) Пацієнтам, які отримують інтенсивну ІСТ, включно з ТСГК та донорам перед лікуванням проводиться скринінг на HBV, HCV та ВІЛ. На початковому етапі проводиться оцінка HBsAg, HBcAb і HBsAb.

10) Пацієнтам, які раніше не були хворі на HBV (тобто негативних на HBsAg, HBsAb і HBcAb) проводиться вакцинація проти HBV відповідно до додатка 5 до цього Стандарту.

11) Усім реципієнтам аlogenної ТСГК спостереження проводиться протягом 6-12 місяців після трансплантації або під час РТПГ.

12) У пацієнтів з позитивним тестом на HBsAg та/або HBcAb для з'ясування вірусного навантаження проводиться визначення базового кількісного дослідження ПЛР на ДНК HBV. Під час протипухлинної терапії вірусне навантаження HBV контролюється за допомогою ПЛР щомісяця, а потім кожні 3 місяці після завершення лікування. Якщо вірусне навантаження залишається невизначеним, то профілактика противірусними препаратами продовжується до 12 місяців після завершення протипухлинної терапії.

13) Моніторинг рівня АЛТ і вірусного навантаження HCV проводиться щомісяця або за клінічними показаннями як частина спостереження.

14) Пацієнтам, яким проводиться алогенна ТСГК, слід уникати трансплантатів від HBsAg-позитивних або ДНК-позитивних до HBV донорів, за можливості. Донорам, які не контактували з HBV перед збором гемопоетичних клітин пропонується вакцинація проти HBV.

15) У HBsAg-позитивних чи HBcAb-позитивних пацієнтів проводиться визначення початкової кількісної ПЛР ДНК HBV. У кандидатів на алогенну ТСГК з ознаками активної HBV інфекції (хронічний гепатит за даними біопсії, або позитивний HBsAg, або високий рівень ДНК HBV) трансплантація, за можливості, відкладається на час проведення противірусної терапії протягом 3–6 місяців до стабілізації стану.

16) У кандидатів на ТСГК, які є HBsAg-позитивними або HBcAb-позитивними, але без ознак активного процесу HBV, проводиться противірусна профілактика (починаючи незадовго до процедури трансплантації).

17) У реципієнтів аlogenної ТСГК з РТПГ або з частими реактиваціями HSV перед трансплантацією період профілактики довший (початковими препаратами вибору є ацикловір, фамцикловір або валацикловір).

18) Пацієнтам після реактивації HSV проводиться профілактика HSV протягом усіх майбутніх епізодів нейтропенії, викликаній цитотоксичною терапією.

19) Для ВІЛ-позитивних пацієнтів зі злякисним новоутвореннями проводиться консультація лікаря-інфекціоніста щодо призначення антиретровірусної терапії. Вірусне навантаження ВІЛ інфекції контролюється щомісяця під час терапії та потім за клінічними показаннями.

20) Профілактику ПЦП проводять відповідно до додатка 4 до цього Стандарту.

21) Реципієнтам аlogenної ТСГК та пацієнтам з функціональною аспленією (опромінення селезінки) профілактику пневмококової інфекції починають антибіотиком пеніцилінового ряду на 3-му місяці після ТСГК та продовжують щонайменше до 1 року після трансплантації. Профілактика проводиться незалежно від попереднього застосування пневмококової вакцини.

У пацієнтів з хронічною РТПГ профілактика продовжується до припинення ІСТ. У пацієнтів з високим ризиком пневмококової інфекції (наприклад, реципієнти алогенної ТСГК з РТПГ) застосовується комплексна профілактика пеніциліном та комбінованим лікарським засобом триметоприм/сульфометоксазол (ТМП/СМК).

22) Вакцинація пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями проводиться відповідно до додатка 5 до цього Стандарту.

23) Скринінг стану гуморального імунітету перед ініціацією лікування розглядається за наявності високого ризику розвитку гіпогамаглобулінемії (ВГГГ) (під час діагностики ХЛЛ) та після консультації клінічного імунолога.

24) Профілактична замісна терапія імуноглобуліном (IgG-3Т) за відсутності інфекцій при рівні IgG меншому за 4 г/л здійснюється відповідно до додатка 6 до цього Стандарту.

25) Пацієнтам, які отримують імунну або таргетну терапію, антимікробна профілактика призначається згідно із додатком 10 до цього Стандарту.

Розділ III. Ведення пацієнтів з фебрильною нейтропенією (ФН)

1. Положення стандарту медичної допомоги

Фебрильна температура визначається як одноразове підвищення температури в порожнині рота вище 38,3° С або температури тіла вище 38,0° С протягом 1 години за відсутності очевидної, не інфекційної причини. Нейтропенію визначають як $ANC \leq 500$ нейтрофілів/мкл, або $ANC \leq 1000$ нейтрофілів/мкл з прогнозованим зниженням до 500 нейтрофілів/мкл чи нижче протягом наступних 48 годин. Ініціальна оцінка ФН має фокусуватись на визначенні потенційних місць і мікроорганізмів, що спричинили інфекцію, лабораторній/радіологічній оцінці (що включає гемограму, визначення функції печінки та нирок, сатурацію крові, аналіз сечі, рентгенографію органів грудної порожнини) та на визначенні ризику пацієнта щодо розвитку пов'язаних з інфекцією ускладнень.

2. Обґрунтування

ФН була визначена як основний фактор ризику для розвитку інфекцій у пацієнтів, які отримують хіміотерапію.

Основою ведення інфекції у пацієнтів з ФН є застосування емпіричної антибіотикотерапії широкого спектра дії при перших ознаках інфекції (тобто лихоманці) для зниження смертності у зв'язку із пізнім початком лікування.

Порожнина рота, стравохід та пазухи носа є поширеними місцями інфекції у пацієнтів з ФН. Пацієнти з тяжкою і тривалою нейтропенією (тобто понад 10 днів) і реципієнти алогенної ТСГК з РТПГ є особливо сприйнятливі до інвазивних грибкових інфекцій. Мукозит обумовлений цитостатичною терапією, яка викликає схильність слизової рота та травного тракту до порушень, порушення природних механізмів захисту в носових проходах та підвищення колонізації.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Початкова оцінка стану пацієнта з ФН здійснюється відповідно до додатка 7 до цього Стандарту та передбачає: збір анамнезу, ретельний огляд ймовірних місць інфекції (ШКТ, шкіра, легені, синуси, вуха, перивагінальна/периректальна зони, урологічне, неврологічне та місце входу ЦВК), визначення потенційних збудників інфекції, визначення ризику розвитку інфекційних ускладнень.

2) Початкова оцінка ризику інфікування пацієнта з ФН здійснюється відповідно до додатка 8 до цього Стандарту. За результатами оцінки призначається початкове емпіричне лікування відповідно до додатка 9 до цього Стандарту.

3) Зразки для мікробіологічного посіву мають бути зібрані під час обстеження пацієнта. Необхідно провести посів двох зразків крові. Для отримання гемокультури є 3 варіанти: один набір може бути взятий з периферичної крові і один набраний з центрального венозного катетера (далі – ЦВК) (бажано); обидва набори можуть бути набрані з периферичної крові або обидва набори можуть бути набрані з венозного катетера.

4) Біопсія з мікробіологічною та гістологічною оцінкою має розглядатись при появі нових або не діагностованих раніше ураженнях шкіри. Культивування вірусів з везикулярних або виразкових уражень шкіри або слизових оболонок можуть ідентифікувати інфекції HSV.

5) У пацієнтів з симптомами респіраторної вірусної інфекції вірусні культури та швидкі тести на вірусні антигени з назофарингеальних виділень можуть бути корисними під час локальних спалахів таких інфекцій. За відсутності уражень або клінічних ознак і симптомів рутинне взяття посівів з передніх відділів носа, ротоглотки, сечі, калу та прямої кишки не проводиться.

6) У пацієнтів з діареєю рекомендується скринінг на визначення ентеральних патогенів включно з ротавірусом та норовірусом у зимові місяці та під час спалахів у місцевості. Симптоми інфекції сечовивідного тракту мають бути оцінені шляхом проведення аналізу сечі та її посівом. Мають бути проведені також посиви з місць запалення судинного доступу або дренажу.

7) У пацієнтів з нейтропенією, які мають ризик інвазивних грибкових інфекцій, але у яких не була раніше виявлена така інфекція після клінічного обстеження та збору культур при тривалій фебрильній нейтропенії, яка не відповідає на антибактеріальні препарати широкого спектра дії, розпочинають емпіричну протигрибкову терапію.

Розділ IV. Лікування локальних інфекцій

1. Положення стандарту

У пацієнтів з нейтропенією або імуноскомпрометованим з інших причин (наприклад, реципієнти ТСГК) необхідно виявляти специфічні для локалізації інфекції порожнини рота та стравоходу, пазух носа, печінки, черевної порожнини, прямої кишки, місць доступу до судин, легенів, шкіри/м'яких

тканин, сечовивідних шляхів та ЦНС з метою проведення своєчасної оцінки за допомогою лабораторних та інструментальних методів та призначення терапії.

2. Обґрунтування

Пацієнти з порушенням клітинного імунітету мають підвищений ризик загальних бактеріальних інфекцій та опортуністичних інфекцій, включаючи гриби (наприклад, *Aspergillus* та інші нитчасті гриби, *Cryptococcus neoformans*, диморфні гриби), *Legionella*, *Pneumocystis jirovecii*, *M. tuberculosis*, нетуберкульозними мікобактеріями, штамами *Nocardia* та вірусними патогенами.

Емпірична антибіотикотерапія має враховувати ендогенну анаеробну флору та зміни у флорі порожнини рота, внаслідок серйозних захворювань або застосуванні антибіотиків. Попередня хронічна інфекція також може активізуватися на тлі нейтропенії. У пацієнтів з довготривалою нейтропенією або у пацієнтів, які отримують супутню терапію високими дозами кортикостероїдів, важливою небезпекою стають інвазивні грибкові інфекції.

Легеневі інфільтрати становлять складну діагностичну проблему у пацієнтів з онкологічними захворюваннями. Неінфекційні причини пульмональних інфільтратів включають застійну серцеву недостатність, набряк легень, крововилив, інфаркт, медикаментозний пульмоніт, променеве ураження, наявність пухлини, облітеруючий бронхіоліт та гострий респіраторний дистрес-синдром. Поширені процеси можуть мати нетипові рентгенологічні прояви, а 2 чи більше легневих процесів можуть існувати одночасно. Ретельний анамнез має включати час появи респіраторних симптомів, контакти з хворими (наприклад, респіраторні вірусні інфекції, туберкульоз), нещодавню госпіталізацію, подорожі, контакт з тваринами та контакт з водою із системи розподілу (*Legionella*). Спалахи епізодів інфекцій, визваних специфічними патогенами (наприклад, грип, кашлюк) слід враховувати при диференціальній діагностиці та впливати на вибір початкової терапії. Діагностична оцінка та початкова терапія негоспітальної пневмонії повинні враховувати фактори організму та попереднє використання антибіотиків. У лікуванні дорослих із госпітальною пневмонією важливим фактором ризику для специфічних патогенів, що можуть бути стійкими до антибіотиків, є час початку захворювання. Ранній початок госпітальної пневмонії (виникає протягом перших 4 днів після госпіталізації) ймовірно спричинений чутливими до антибіотиків бактеріями та зазвичай має кращий прогноз. Однак, пацієнти із злоякісними новоутвореннями можуть мати ризик інфікування антибіотикорезистентними бактеріями під час попередньої госпіталізації, попереднього прийому антибіотиків та порушеного імунітету незалежно від того, коли почалась пневмонія під час даної госпіталізації.

Більшість інфекцій у черевній порожнині, прямій кишці або печінці виявляються за допомогою клінічних ознак та симптомів (наприклад, біль у животі, перианальний/перианальний біль, діарея) та відхилень від нормальних значень біохімічних показників (наприклад, відхилення показників функції печінки). Удосконалені методи візуалізації зменшили потребу у хірургічному

втручанні. Антимікробна терапія інфекцій ШКТ повинна враховувати високу ймовірність полімікробних збудників і наявність ендогенної анаеробної флори ШКТ. ШКТ і ЦВК є основними воротами системного кандидозу.

Коліт, викликаний *Clostridium difficile*, в основному, є ускладненням антибіотикотерапії та госпіталізації, а також є ускладненням нейтропенії. У разі діареї необхідно виконати щонайменше 2 аналізи калу на токсин *Clostridium difficile*. Додатково, залежно від клінічної ситуації, можна розглянути шлунково-кишкову мультиплексну панель для ідентифікації інших патогенів, включно з аденовірусами (ADV), ротавірусом та норовірусом. Нейтропенічний ентероколіт є серйозним, потенційно небезпечним для життя захворюванням, яке характеризується підвищеною температурою, діареєю і болем у животі. Це ускладнення часто асоціюється з гострою лейкемією, нейтропенією та інтенсивною цитотоксичною терапією.

Ураження шкіри можуть бути проявами системної інфекції. Гангренозна ектіма є найбільш характерним ураженням шкіри, пов'язаної з системною інфекцією *P. Aeruginosa*, *S. aureus*, інфекцією визваною кишковими грамнегативними паличками та нитчастими грибами. Швидко прогресуюча інфекція м'яких тканин із газоутворенням свідчить про клостридіальний міонекроз (або полімікробний некротичний фасцит).

Інфекції, пов'язані з ЦВК є наслідком широко розповсюдженого використання ЦВК у пацієнтів, які проходять інтенсивну або безперевну хіміотерапію. Ризик інфікування залежить від використовуюваного судинного доступу (довгострокові імплантовані катетери та короткочасні центральні катетери), тривалості використання катетера та ступеня імуносупресії пацієнта. Інфекції ЦВК поділяють на запалення входу або його розташування, тунельні інфекції, інфекції кишені порту або септичний флебіт.

У пацієнтів з онкозахворюванням ЦНС-інфекції можуть поділятися на хірургічні та нехірургічні. До неінфекційних причин менінгіту відносяться: прийом нестероїдних протизапальних препаратів, ТМП/СМК, карциноматозний менінгіт та сироваткова хвороба.

Емпірична антибіотикотерапія має враховувати ендогенну анаеробну флору та зміни у флорі порожнини рота, що може трапитись при серйозних захворюваннях або застосуванні антибіотиків.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) Специфічна оцінка ступеню ризику локальних інфекцій та їх подальше лікування здійснюється відповідно до додатка 10 до цього Стандарту.

2) Рекомендовано у разі наявності клінічних ознак або у період епідемії респіраторних інфекцій для їх діагностики проводити змив з носоглотки та за допомогою мазка з горла або носоглотки проводити швидкий тест.

3) Пацієнтам, що мають виразки слизової оболонки порожнини рота проводиться посів для визначення патогенного мікроорганізму та призначається додаткова противірусна або системна протигрибкова терапія відповідно до результатів.

4) У пацієнтів з високим ризиком грибкових інфекцій проводять ендоскопію пазух носа з біопсією та посівом.

5) При підозрі на інфекцію у черевній порожнині, прямій кишці або печінці необхідно ретельно зібрати анамнез, провести біохімічні аналізи крові (із визначенням показників функції печінки), УЗД, КТ, МРТ, радіонуклідні та ендоскопічні дослідження.

6) Для оцінки потенційних інфекцій шкіри/м'яких тканин перевіряються усі ділянки та області, включаючи промежину.

7) Пацієнтам з нейтропенією протягом менш, ніж 7 днів та підозрою на легеневу інфекцію проводиться посів крові, рентгенограма грудної клітки та, за можливості, зразок мокротиння для фарбування за Грамом і посіву.

8) Пацієнтам з нейтропенією та іншим особам із імунодефіцитом та симптомами, що вказують на езофагіт, призначають флуконазол та/або ацикловір (5 мг в/в кожні 8 годин у пацієнтів із нормальною функцією нирок).

9) У пацієнтів, які не мають нейтропенії, які отримують ІСТ або потребують госпіталізації (на основі оцінки валідованого індексу тяжкості пневмонії), терапія включає фторхінолон (левофлоксацин 750 мг/день, моксифлоксацин) або бета-лактамний антибіотик (наприклад, високі дози амоксициліну або амоксицилін/клавуланат) плюс макролід (наприклад, азитроміцин).

10) Під час спалахів сезонного грипу для пацієнтів протягом 48 годин після появи симптомів, що вказують на грип (висока температура, нежить, міалгія, сухий кашель) призначається емпірична противірусна терапія інгібіторами нейрамінідази (озельтамівір або занамівір).

11) У пацієнтів з підозрою на пневмонію перед початком лікування або при зміні антибіотиків проводиться посів мокротиння та крові.

12) Для діагностики грибкової пневмонії проводиться аналіз на галактоманан (специфічним для інвазивного аспергільозу), та аналіз на бета-глюкан (виявляє аспергільоз та інші інвазивні грибкові інфекції включно з інвазивним кандидозом, *Pneumocystis jirovecii* та фузаріозом, але зігомікоз дає негативні результати тесту на галактоманан і бета-глюкану у сироватці крові).

13) Якщо клінічний перебіг не свідчить про гострий бактеріальний процес, інфекція не відповідає на початкову антибіотикотерапію та/або неінвазивне тестування дало негативні результати можуть знадобитися інвазивні діагностичні процедури.

14) Пацієнтам із госпітальною пневмонією з пізнім початком або факторами ризику мультирезистентних збудників, незалежно від того, коли пневмонія розвинулась у зв'язку з госпіталізацією, проводиться лікування антибіотиками широкого спектру дії. Початковою схемою є антипсевдомонадний бета-лактамний антибіотик (наприклад, цефтазидим, цефепім, іміпенем/циластатин, меропенем, піперацилін/тазобактам) плюс антипсевдомонадний фторхінолон (наприклад, цiproфлоксацин або левофлоксацин) чи аміноглікозид, плюс або лінезолід, або ванкоміцин. Схему застосування антибіотиків слід переглянути відповідно до результатів посіву.

15) У пацієнтів із тяжким респіраторним захворюванням (наприклад, утруднене дихання, що потребує кисневої підтримки), емпірична терапія має розпочинатись до проведення бронхоальвеолярного лаважу (БАЛ). В очікуванні результатів БАЛ, початкова схема може включати фторхінолон проти позалікарняних патогенів і ТМП/СМК проти можливого ПЦП. Пацієнти із ПЦП, асоційованою зі СНІДом, кортикостероїди (спочатку преднізолон 40 мг двічі на день, потім дозу поступово зменшувати) слід додати пацієнтам із підозрою на ПЦП і при сатурації ≤ 75 мм рт. ст.

16) У пацієнтів з підозрою на пневмонію слід регулярно проводити посів мокротиння та крові перед початком або зміні антибіотиків. Якщо клінічне покращення настає протягом 48-72 годин після початку терапії, додаткові діагностичні заходи не потрібні; антибіотикотерапію слід продовжувати до завершення нейтропенії та протягом щонайменше 7-14 днів після цього.

17) У пацієнтів з нейтропенією схема лікування має включати антибіотики з антипсевдомонадною дією. Антимікробна терапія інфекцій ШКТ повинна враховувати високу вірогідність полімікробних збудників і наявність ендогенної анаеробної флори ШКТ - рекомендована монотерапія карбапенемами (іміпенем/циластатин, меропенем або ертапенем), піперацилін/тазобактам або поєднання цефтриаксону з метронідазолом.

18) Для лікування підозри на *C.difficile* коліт призначається ванкоміцин або перорально метронідазол. В/в метронідазол може використовуватись у пацієнтів, які не можуть лікуватись пероральними препаратами.

19) Для пацієнтів з інфекціями кровотоку, пов'язаної з ЦВК, викликаними грибами або нетуберкульозними мікобактеріями та клінічно нестабільними необхідно негайно видалити інфікований катетер.

20) При підозрі на інфекцію ЦНС проводиться консультація лікаря-невропатолога, КТ голови (для виключення внутрішньочерепного крововиливу) та/або МРТ, та люмбальна пункція (за умови відсутності протипоказань). Дослідження спинномозкової рідини включає підрахунок клітин з диференціальними показниками, рівнем глюкози та білка, фарбування за Грамом виявленої бактеріальної культури, криптококового антигена та посів спинномозкової рідини на гриби.

21) При підозрі на менінгіт емпірична терапія включає антипсевдомонадний бета-лактамний антибіотик (наприклад, цефепім, цефтазидим, меропенем) плюс ванкоміцин плюс ампіцилін (для перекриття лістеріозу).

22) У пацієнтів з ризиками щодо *P. aeruginosa* менінгіту (наприклад, нейтропенія, нейрохірургічне втручання протягом останніх 2 місяців, алогенна ТСГК, інфекція *P. aeruginosa* в анамнезі) використовується цефепім (2 г кожні 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок) або меропенем (2 г кожні 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок). Схему лікування антибіотиками слід підбирати на основі результатів бактеріального посіву.

23) Пацієнтам без імунодефіциту з бактеріальним абсцесом головного мозку проводиться початкова терапія цефтриаксоном (2 г кожні 8 годин у

дорослих) плюс метронідазол (7,5 мг/кг кожні 6 – 8 годин у дорослих з нормальною функцією нирок).

24) У пацієнтів з тривалою нейтропенією, які не отримують кортикостероїди або препарати, що виснажують лімфоцити, початкова схема складається з комбінації цефепіму, метронідазолу та вориконазолу (в/в 6 мг/кг кожні 12 годин двома дозами, а потім 4 мг/кг кожні 12 годин).

25) У реципієнтів алогенної ТСГК та інших пацієнтів з ураженням Т-клітин додавання високих доз ТМП/СМК (компонент триметоприму 5 мг/кг кожні 8 годин) має розглядатись для перекриття токсоплазмозу і нокардіозу до встановлення остаточного діагнозу.

Бажані:

26) В усіх випадках підозри або підтвердженої інфекції проводиться консультація лікаря-інфекціоніста.

Розділ V. Лікування інвазивних грибкових інфекцій

1. Положення стандарту

Противірибкова профілактика не має проводитися рутинно в усіх пацієнтів з нейтропенією. Обґрунтуванням противірибкової профілактики є попередження грибкових інфекцій у групі пацієнтів високого ризику, особливо тих, хто має довготривалу нейтропенію або РТПГ після алогенної ТСГК. Вибір противірибкового препарату визначається захворюванням або терапією

2. Обґрунтування

Штами *Candida* є четвертою найпоширенішою причиною нозокоміальних інфекцій кровотоку. *Candida albicans* є найпоширенішим серед штамів *Candida* виділеним із крові. Штам *non-albicans Candida* становить приблизно 50% усіх ізолятів з кровотоку. Штами *Fusarium* і *Scedosporium* є важливими причинами смертності, пов'язаної з інвазивною грибковою інфекцією, при лейкемії та у реципієнтів алогенної ТСГК.

Загальна смертність від кандидемії коливається від 20% до 40%. На цю варіабельність смертності впливає наявність серйозних супутніх захворювань (такої як злюжкісне захворювання і нейтропенія), популяція пацієнтів (доросла проти педіатричної) а також хвороби, що потребують тривалого перебування у відділенні інтенсивної терапії. Частота та різноманіття інвазивних кандидозів зросли.

3. Критерії якості медичної допомоги

Обов'язкові:

1) У пацієнтів з нейтропенією протягом 10 - 14 днів і постійною або рецидивуючою появою температури невідомого походження, яка не відповідає на емпіричні антибактеріальні препарати, проводиться КТ грудної клітки. У пацієнтів з кількома попередніми циклами інтенсивної цитотоксичної хіміотерапії та у пацієнтів, які отримують системну терапію кортикостероїдами, КТ необхідно провести раніше.

2) До діагностики інвазивної грибкової інфекції додаються лабораторні тести з галактоманнаном і бета-глюканом.

3) Лікування кандидемії проводиться ехінокандинами (початкова терапія). Перехід з ехінокандинів на флуконазол проводиться пацієнтам, у яких штами ймовірно чутливі до флуконазолу (наприклад, *Candida albicans*), що є клінічно стабільними та які нещодавно не приймали азоли.

4) При інвазивному фузаріозі терапія включає вориконазол, посаконазол або амфотерицин В. При виявленні штаму *Scedosporium* (стійкі до амфотерицину В) терапія включає ітраконазол, вориконазол або посаконазол.

5) При інвазивному аспергільозі у якості первинної терапії застосовують монотерапію вориконазолом.

6) При мукормікозі як підтримуючу терапію призначають посаконазол, після отримання контролю над інфекцією за допомогою амофтерицину В та/або хірургічної санації.

7) При фузаріозі призначають вориконазол, посаконазол або ліпідні форми амфотерицину В. Штами *Scedosporium* резистентні до амфотерицину В; терапія загалом включає ітраконазол, вориконазол або посаконазол.

Бажані:

8) В усіх випадках інвазивної грибкової інфекції необхідна консультація лікаря-інфекціоніста, особливо у випадках з рідкісними та резистентними видами грибів.

Індикатори якості медичної допомоги

Наявність у ЗОЗ клінічного маршруту пацієнта (КМП) з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з інфекційними ускладненнями.

Паспорт індикатора якості медичної допомоги

Зв'язок індикатора із затвердженими настановами, стандартами та протоколами медичної допомоги:

Індикатор ґрунтується на положеннях Стандарту медичної допомоги «Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями».

Даний індикатор характеризує організаційний аспект запровадження сучасних медико-технологічних документів у регіоні. Якість надання медичної допомоги пацієнтам, відповідність надання медичної допомоги вимогам КМП, відповідність КМП чинним Стандартам медичної допомоги даним індикатором висвітлюватися не може, але для аналізу цих аспектів необхідне обов'язкове запровадження КМП в ЗОЗ.

Бажаний рівень значення індикатора:

2024 рік- 90%

2025 рік та подальший період – 100%.

Інструкція з обчислення індикатора.

Організація, яка має обчислювати індикатор: структурні підрозділи з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями, розташованими на території обслуговування, до структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій.

Дані надаються поштою, в тому числі електронною поштою

Метод обчислення індикатора: підрахунок шляхом ручної або автоматизованої обробки. Індикатор обчислюється структурними підрозділами з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій після надходження інформації від усіх ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу, зареєстрованих на території обслуговування. Значення індикатора обчислюється, як відношення чисельника до знаменника.

Знаменник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями, зареєстрованих на території обслуговування. Джерелом інформації є звіт структурних підрозділів з питань охорони здоров'я місцевих державних адміністрацій, який містить інформацію щодо кількості ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями, зареєстрованих на території обслуговування.

Чисельник індикатора складає загальна кількість ЗОЗ, що надають спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та

онкогематологічними захворюваннями, зареєстрованих на території обслуговування, для яких задокументований факт наявності КМП з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з інфекційними ускладненнями. Джерелом інформації є КМП, наданий ЗОЗ, що надає спеціалізовану медичну допомогу пацієнтам з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями з інфекційними ускладненнями.

Значення індикатора наводиться у відсотках.

Перелік літературних джерел, використаних при розробці стандартів медичної допомоги

1. Електронний документ Клінічна настанова, заснована на доказах «Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями», 2024 року, https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevi-standarti-ta-klinichni-nastanovi/.

2. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 23 серпня 2023 року № 1513 «Про затвердження стандарту медичної допомоги «Раціональне застосування антибактеріальних і антифунгальних препаратів з лікувальною та профілактичною метою».

3. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 12 березня 2024 року № 418 «Про затвердження шістнадцятого випуску Державного формуляра лікарських засобів та забезпечення його доступності».

4. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 17 травня 2022 року № 822 «Про затвердження Стандарту «Парентеральна периопераційна антибіотикопрофілактика»».

5. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 03 серпня 2021 року № 1614 «Про організацію профілактики інфекцій та інфекційного контролю в закладах охорони здоров'я та установах/ закладах надання соціальних послуг/ соціального захисту населення», зареєстрований Міністерстві юстиції України 11 жовтня 2021 року за № 1318/36940.

6. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 21 січня 2016 року № 29 «Про внесення змін до первинних облікових форм та інструкцій щодо їх заповнення», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 12 лютого 2016 року за № 230/28360.

7. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 01 жовтня 2013 року № 845 «Про систему онкологічної допомоги населенню України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 16 січня 2014 року за № 77/24854.

8. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 вересня 2012 року № 751 «Про створення та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги в системі Міністерства охорони здоров'я України», зареєстрований в Міністерстві юстиції України 29 листопада 2012 року за № 2001/22313.

9. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 грудня 1999 року № 302 «Про затвердження форм облікової статистичної документації, що використовується в поліклініках (амбулаторіях)».

10. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 28 листопада 1997 року № 340 «Про удосконалення організації служби променевої діагностики та променевої терапії».

11. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 22 січня 1996 року № 10 «Про створення національного канцер-реєстру України».

**Директор Департаменту
медичних послуг**

Тетяна ОРАБІНА

Додаток 1
 «Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями»
 (пункт 1 розділу II)

Види антимікробної профілактики, що призначаються в залежності від ризику виникнення інфекцій

| Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком | Види захворювань/терапії | Антимікробна профілактика |
|---|---|---|
| Низький | <ul style="list-style-type: none"> ● Стандартні режими хіміотерапії для більшості солідних пухлин ● Очікувана нейтропенія менш ніж 7 днів | <ul style="list-style-type: none"> ● Бактеріальна – ні ● Грибкова – ні ● Вірусна – ні, крім попередніх епізодів HSV |
| Проміжний | <ul style="list-style-type: none"> ● Аутологічна ТСГК ● Лімфома ● Множинна міелома ● ХЛЛ ● Терапія аналогами пурину (напр. флударабіном, клофарабіном, кладрібіном) ● Очікувана нейтропенія 7-10 днів | <ul style="list-style-type: none"> ● Бактеріальна –профілактика фторхінолоном під час нетропенії ● Грибкова – профілактика під час нейтропенії та при очікуванні мукозиту; профілактика ПЦП ● Вірусна – під час нейтропенії та довше з залежності від ризику |
| Високий | <ul style="list-style-type: none"> ● Алогенна ТСГК включно з кордовою кров'ю ● Гостра лейкемія <ul style="list-style-type: none"> - Індукція - Консолідація/підтримуюча терапія ● Терапія алектумабом ● РТПГ помірного та тяжкого ступеню ● Очікувана нейтропенія понад 10 днів | <ul style="list-style-type: none"> ● Бактеріальна –профілактика фторхінолоном під час нейтропенії ● Грибкова –профілактика під час нейтропенії; профілактика ПЦП ● Вірусна – під час нейтропенії та довше з залежності від ризику |

Додаток 2
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(пункт 1 розділу II)

Профілактика грибкових інфекцій в залежності від ризику виникнення інфекцій

| Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком | Види захворювань/терапії | Розглядається протигрибкова профілактика з урахуванням особливих факторів ризику пацієнта | Тривалість |
|--|--|---|----------------------------------|
| Від проміжного до високого | ГЛЛ | <ul style="list-style-type: none"> ● Флуконазол¹ або ехінокандини² ● Препарати амфотерицину В³ | До розрішення нейтропенії |
| | МДА (нейтропенія) | <ul style="list-style-type: none"> ● Посаконазол¹ ● Вориконазол¹, флуконазол¹, ехінокандини² або препарати амфотерицину В³ | |
| | ГМЛ (нейтропенія) | | |
| | Аутологічна ТСГК з мукозитом | ● Флуконазол ¹ або ехінокандин ³ | Не застосовується |
| | Аутологічна ТСГК без мукозиту | Профілактика відсутня | |
| | Алогенна ТСГК (нейтропенія) | <ul style="list-style-type: none"> ● Флуконазол¹ або ехінокандин² ● Вориконазол¹, посаконазол¹ або амфотерицин В³ | Продовжується на час нейтропенії |
| | Значна РТПГ з проведенням імуносупресивної терапії | <ul style="list-style-type: none"> ● Посаконазол¹ (категорія 1) ● Вориконазол¹, ехінокандин² або амфотерицин В³ (усі категорії 2В) | До розрішення значної РТПГ |

Примітки:

¹ Ітраконазол, вориконазол і посаконазол є більш потужними інгібіторами печінкових ізоферментів цитохрому Р450 3А4, ніж флуконазол, і можуть значно знижувати кліренс кількох препаратів, що використовуються для лікування раку (наприклад, вінкристин). У деяких випадках, коли стандартна терапія протипоказана через лікарську взаємодію або ризик подовження інтервалу QTc, можливе використання ехінокандинів, амфотерицину В у профілактичних дозах.

² Всі три препарати класу ехінокандинів (мікафунгін, каспофунгін і анідулафунгін) вважаються взаємозамінними.

³ Ліпідна форма амфотерицину В, як правило, є кращою через меншу токсичність.

Додаток 3
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(пункт 1 розділу II)

Профілактика реактивації вірусів простого (HSV) та оперізуючого (VZV) герпесу/вітрянки

| Загальний ризик інфекцій у пацієнтів з раком ¹ | Види захворювань/терапії | Мінімальний тривалість |
|---|--|--|
| Низький | <ul style="list-style-type: none"> Стандартні режими хіміотерапії солідних пухлин | Профілактика не проводиться до епізоду HSV; за потреби, здійснюється під час активної терапії включно з періодами нейтропенії |
| Проміжний | <ul style="list-style-type: none"> Аутологічна ТСГК Лімфома² Множинна мієлома² ХЛЛ² Терапія аналогами пурину (наприклад, флударабіном) | Профілактика HSV ³ розглядається під час активної терапії та можливо довше залежно від ступеню імуносупресії Профілактика VZV ⁴ Розглядається щонайменше 6-12 місяців після аутологічної ТСГК |
| Високий | <ul style="list-style-type: none"> Гостра лейкемія | Профілактика HSV ³ під час активної терапії включно з періодами нейтропенії |
| | <ul style="list-style-type: none"> Інгібітори протеасом | Профілактика VZV ⁴ під час активної терапії включно з періодами нейтропенії |
| | <ul style="list-style-type: none"> Терапія Алемтузумабом Алогенна НСТ РТПГ, що потребує значної ескалації імуносупресії | Профілактика HSV ³ - мінімум 2 місяці після алемтузумабу та доки стане CD4 \geq 200 клітин/мкл Профілактика VZV ⁴ має розглядатись щонайменше протягом 1 року після алогенної ТСГК |

Примітки:

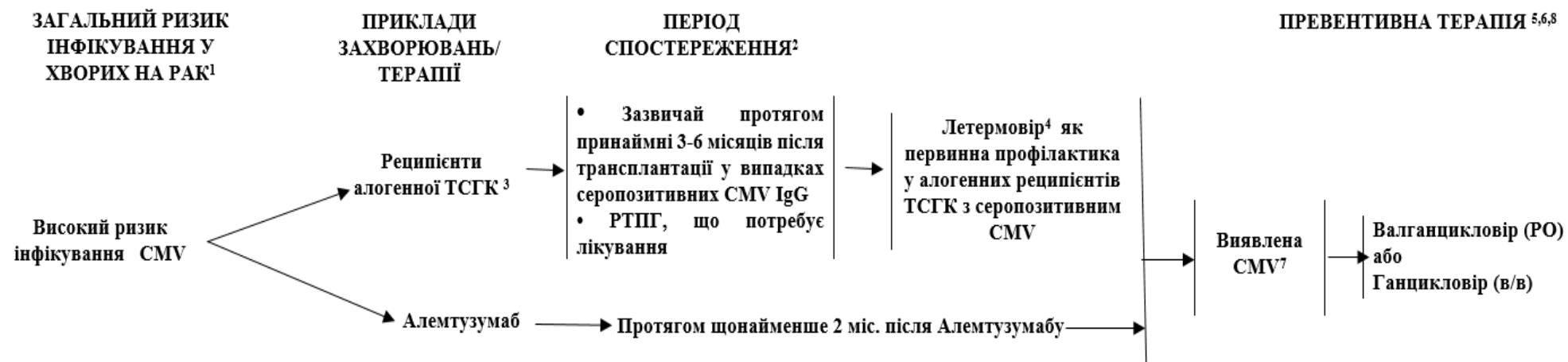
¹ Категорії ризику ґрунтуються на кількох факторах, включаючи основну злякисність, ремісію захворювання, тривалість нейтропенії, попередній вплив хіміотерапії та інтенсивність ІСТ.

² Це гетерогенне захворювання. Таким чином, методи лікування та тип злякисної пухлини впливають на рівень ризику.

³ Профілактика ВПГ показана серопозитивним дітям.

⁴ Для педіатричних пацієнтів профілактика VZV зазвичай не проводиться, якщо в анамнезі немає повторних інфекцій оперізуючого лишая або після першого оперізуючого лишая під час мієлосупресивної терапії, навіть якщо вони є серопозитивними або вакцинованими дітьми.

ПРОФІЛАКТИКА ІНФІКУВАННЯ ТА РЕАКТИВАЦІЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСУ (CMV)



Примітки:

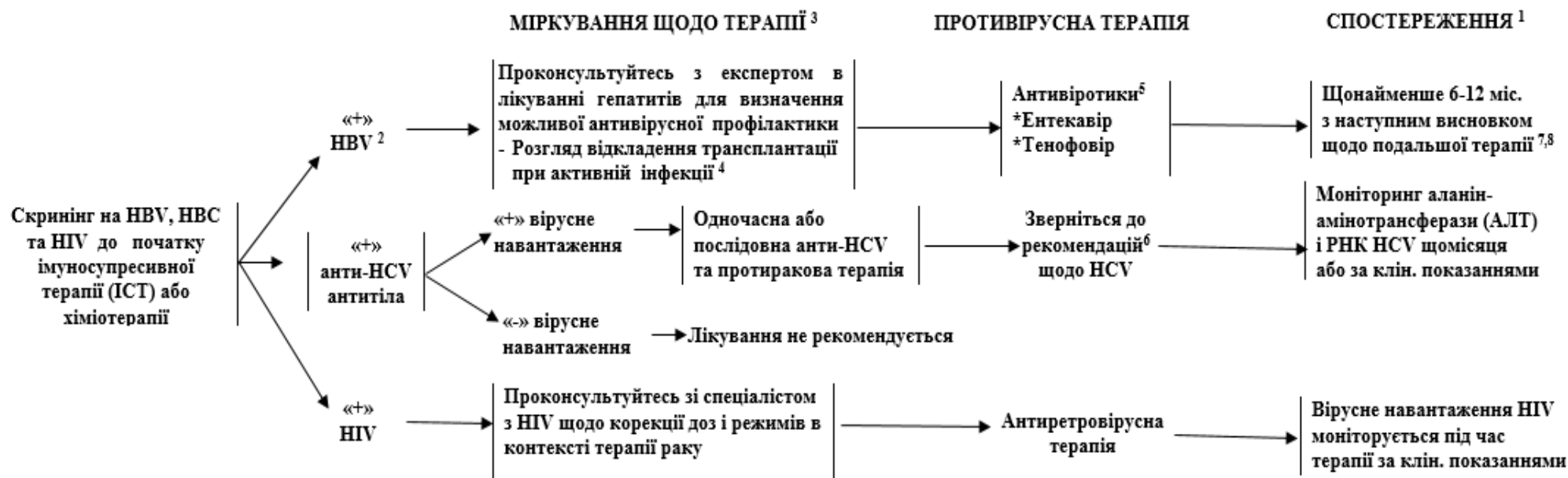
- Категорії ризику базуються на кількох факторах, включаючи основну злоякісність, ремісію захворювання, тривалість нейтропенії, попередній вплив хіміотерапії та інтенсивність ІСТ.
- Спостереження за CMV складається з щотижневого моніторингу за допомогою ПЛР (порогові значення лікування відрізняються в окремих місцях).
- Можуть існувати підгрупи з підвищеним ризиком трансплантації та вимагати інших стратегій ведення.
- Можливість використання летермовіру у пацієнтів із високим ризиком до 100-го дня після ТСГК, а також продовжують нагляд за CMV. Летермовір не охоплює HSV та VZV, тому профілактику HSV/VZV слід продовжувати.
- Превентивна терапія визначається як призначення противірусних засобів безсимптомним пацієнтам з лабораторними маркерами вірусемії з метою запобігання захворюванню на CMV у пацієнтів із високим ризиком. Тривалість противірусної терапії становить не менше 2 тижнів і до зникнення CMV.
- Терапію починають з перорального валганцикловіру або ганцикловіру, якщо немає проблем із всмоктуванням або токсичністю, і її слід продовжувати як мінімум до негативної ПЛР. Вибір препарату може залежати від переваг установи та/або занепокоєння щодо мієлосупресії та нефротоксичності.
- Розгляньте можливість тестування на стійкість до летермовіру, якщо виявлено клінічно значущу проривну інфекцію.
- Для рефрактерних або резистентних інфекцій рекомендується консультація інфекціоніста.

У пацієнтів, які отримують противірусну профілактику ганцикловіром задля попередження реактивації CMV додаткова профілактика ацикловіром не проводиться.

Для профілактики інфікування та реактивації CMV проводять рутинне спостереження, яке складається з щотижневого моніторингу за допомогою ПЛР під час терапії алемтузумабом та щонайменше через 2 місяці після закінчення лікування. Після підтвердження CMV віремії (визначається як позитивний результат ПЛР на CMV у ≥ 2 послідовних зразках, отриманих протягом 1 тижня), рекомендується превентивна терапія зокрема пероральним валганцикловіром або в/в ганцикловіром протягом 2 тижнів та доки CMV більше не буде виявлятися.

Для профілактики та лікування CMV можна вводити додаткову терапію в/в Ig через день від 3 до 5 доз.

ПОПЕРЕДЖЕННЯ РЕАКТИВАЦІЇ ТА ІНФІКУВАННЯ ВІРУСАМИ ГЕПАТИТУ В (HBV), ГЕПАТИТУ С (HCV) ТА ВІРУСУ ІМУНОДЕФІЦИТУ ЛЮДИНИ (ВІЛ)



Примітки:

1. Розгляньте тестування на стійкість до летермовіру, якщо виявлено клінічно значущу проривну інфекцію.
2. Високий ризик HBV визначається як пацієнти з HBsAg+ серологічним дослідженням або HBcAb+ серологічним дослідженням або зі збільшенням вірусного навантаження HBV у пацієнтів, яким планується аlogenна ТСГК або В-клітинна терапія.
3. Діагностичний моніторинг і лікування ВГВ, ВГС та ВІЛ є галузями, що розвиваються; при веденні всіх пацієнтів з реактивацією або захворюванням слід звернутися до гастроентеролога.
4. Хронічний гепатит на основі біопсії або активної реплікації вірусу (тобто високий рівень HBsAg+ та/або HBeAg+ або збільшення вірусного навантаження HBV). Біопсія повинна бути виконана при клінічній підозрі на захворювання. У разі цирозу перегляньте рішення про трансплантацію.
5. За певних обставин можна розглянути ламівудин (6-разово) після консультації фахівця.
6. Терапію повинен призначати спеціаліст з досвідом лікування HCV.
7. Якщо вірусне навантаження постійно не визначається, лікування вважається профілактичним. Якщо вірусне навантаження не знижується або ПЛР, яку раніше не виявляли, стає позитивною, припиніть терапію антитілами до CD20.
8. Тривалість терапії може залежати від різних факторів. Наприклад, у пацієнтів, які отримують ритуксимаб, ризик реактивації продовжується після завершення лікування та підвищується, якщо лікування припиняється занадто рано.

Додаток 4
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 20 пункту 3 розділу II)

ПОПЕРЕДЖЕННЯ ІНФІКУВАННЯ *PNEUMOCYSTIS JIROVECI* (*PNEUMOCYSTIS CARINII*)*



Примітки:

- Категорії ризику ґрунтуються на кількох факторах, включаючи основне злоякісне новоутворення, стан ремісії захворювання, тривалість нейтропенії, попередній вплив хіміотерапії та інтенсивність ІСТ.
- Ризик пневмонії, спричиненої *Pneumocystis jirovecii* (ПЦП), пов'язаний із добовою дозою та тривалістю терапії глюкокортикостероїдами.
- Профілактику ПЦП слід продовжувати до одужання від лімфоцитопенії. еє ТМП/СМК при належному дозуванні може проявляти активність проти інших патогенів, включаючи *Nocardia*, *Toxoplasma* та *Listeria*.
- Розгляньте можливість десенсibiliзації ТМП/СМК, якщо потрібна профілактика ПЦП у пацієнтів з непереносимістю ТМП/СМК.

Додаток 5
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 10 пункту 3 розділу II)

ВАКЦИНАЦІЯ У ПАЦІЄНТІВ З ОНКОЛОГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

Загальні рекомендації

- Живі вакцини НЕ слід вводити під час хіміотерапії, радіотерапії з приводу злякисних захворювань або періодів значної імуносупресії, таких як лікування РТПГ, щонайменше протягом 3 місяців після припинення терапії та доки вони не стануть імунокомпетентними.
- Вакцинацію не проводять в один день з цитотоксичною терапією. Пацієнти, вакциновані менш ніж за 2 тижні до початку цитотоксичної терапії або ІСТ, або під час отримання таких препаратів, можуть мати обмежений ефект від вакцинації - проводиться ревакцинація щонайменше за 3 місяці після припинення терапії, після відновлення імунної компетентності.
- Пацієнтам, які отримують ІСТ живі вакцини протипоказані під час лікування та у період щонайменше від 6 до 12 місяців, але деякі вакцини (наприклад, проти грипу) можуть безпечно вводитись.
- Пацієнтам з неопластичними захворюваннями призначають вакцини проти грипу та пневмококову і менінгококову вакцини.
- Реципієнтам ТСГК призначають інактивовані вакцини проти дифтерії/правцю/ацелюлярного кашлюку, проти гепатиту А і В та поліомієліту.
- Жива вакцина проти вітряної віспи може вводитись через 2 роки після трансплантації, якщо пацієнт є серонегативним. Вакцинація полісахаридною пневмококовою вакциною проводиться у термін від 6 до 12 місяців після припинення ІСТ у реципієнтів алогенної ТСГК, з ревакцинацією через 5 років.
- Перед застосування вакцин для подорожей проводиться консультація лікаря інфекціоніста.
- Всі хто проживає разом із пацієнтами з раком мають бути вчасно вакциновані.

Вакцинація проти грипу

- Пацієнти з гематологічними або солідними злякисними пухлинами мають щорічно отримувати інактивовану або рекомбінантну вакцину проти грипу.²

Пневмококова вакцинація

- Кон'югована пневмококова вакцина має застосовуватись у дорослих з вперше діагностованим раком, які раніше не були щеплені пневмококовою вакциною, з наступним введенням полісахаридної пневмококової вакцини щонайменше через 8 тижнів.
- Реакція пневмококових антитіл на деякі серотипи знижувалася при одночасному введенні менінгококової кон'югованої вакцини. Таким чином, ці вакцини не мають застосовуватись разом.

Вакцинація проти папіломавірусу людини (HPV)

- Рекомбінантна 3-дозова вакцина проти HPV має пропонуватись пацієнтам обох статей до 26-річного віку та може розглядатись у пацієнтів віком до 45-років.

Вакцина Дифтерія/Правець/Кашлюк

- Вводиться кожні 10 років

РЕКОМЕНДАЦІЙ ЩОДО ГРАФІКУ ВАКЦИНАЦІЇ ПІСЛЯ АУТОЛОГІЧНОЇ ТА АЛОГЕННОЇ ТСГК

| Інактивовані, субдиночні або токсодні вакцини | Рекомендований час після НСТ | Кількість доз |
|--|--|----------------------|
| Дифтерія/Правець/Кашлюк | 6 -12 місяців | 3 |
| Haemophilus influenzae тип В | 6 – 12 місяців | 3 |
| Пневмококова вакцинація: 3 дози з проміжком 4-8 тижні | 6 – 12 місяців | 3 |
| Гепатит А | 6 – 12 місяців | 2 |
| Гепатит В | 6 – 12 місяців | 3 |
| Менінгококова кон'югована вакцина | 6 – 12 місяців | 1-2 |
| Грип (ін'єкційна) | 4 – 6 місяців | 1, щороку |
| Інактивована Поліомієлітна вакцина | 6 – 12 місяців | 3 |
| Вакцина проти папіломавірусу людини (HPV) | >6-12 місяців Для пацієнтів до 26-річного віку, розглядається до 45 років | 3 |
| Живі вакцини | Рекомендований час після ТСГК | Кількість доз |
| Кір/свинка/краснуха | ≥ 24 місяці | 1 - 2 |
| Вакцина проти вітряної віспи | ≥ 24 місяці, якщо немає РТПГ або продовження імуносупресії та пацієнт був серонегативним на вітряну віспу до трансплантації | 2 |

Додаток 6
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 24 пункту 3 розділу II)

Особливості призначення внутрішньовенного імуноглобуліну (ВВІГ)

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|--|---|--|---|
| <p><i>Вторинні імунодефіцити (ВІД) та пов'язані з ними патологічні стани, що є асоційованими з вторинною ВГГГ, а саме - внаслідок онкогематологічного/онкологічного захворювання, хіміотерапії (ХТ) та імуносупресивної терапії (ІСТ), в тому числі у зв'язку з ТСГК, лікуванням моноклональними антитілами, інгібіторами БТК та протеосом</i></p> | <p>Замісна терапія у пацієнтів, які страждають від тяжких (потребують госпіталізації та в/в терапії антибіотиками) або повторних (від 2 і більше за 6 міс.) інфекцій при неефективному протимікробному лікуванні та доведеному порушенні утворення специфічних антитіл (неспроможність досягнення принаймі двократного підвищення титру IgG проти пневмококового полісахариду та вакцин проти поліпептидних антигенів) або рівні IgG сироватки <4 г/л.</p> <p>Контроль рівню IgG сироватки для детекції гіпогамаглобулінемії (ГГГ) – перед початком ХТ та ІСТ з повторними плановими контролем щонайменше 1 раз на 6 міс. та додатковими контролюями</p> | <p><i>0,2 - 0,4 г/кг кожні 3 – 4 тижні.</i></p> <p>При ХЛЛ/ЛМЛ та В-НХЛ – дози та режим дещо відрізняються (див. нижче)</p> <p>Доза має індивідуально піддаватися корекції залежно від похідного рівню IgG сироватки та досягнутого протективного антиінфекційного ефекту: при персистенції інфекцій – збільшуватися, при відсутності – може бути зменшена.</p> <p>Коли замісну терапію IgG (IgG-3Т) розпочато, вона має бути продовженою до досягнення та стабілізації IgG сироватки на рівні, який забезпечує оптимальний антиінфекційний протективний ефект, а саме - щонайменше 5 г/л, для чого необхідно зробити принаймі 6 введень ВВІГ, з контрольним визначенням рівню сироваткового IgG через 3-4 тижні після останнього, 6-го введення. За</p> | <p>Хоча застосування IgG-3Т знижує інфекційну морбідність у пацієнтів з ВІД/ВГГГ, однак виникнення інфекційних ускладнень не може бути виключеним і, в такому випадку пацієнт має, одночасно із продовженням IgG-3Т (зі збільшенням дози ВВІГ до максимально рекомендованої) отримувати відповідне специфічне протимікробне лікування, що надається відповідно до типу та локалізації інфекційних ускладнень (антибіотики, антивіротики, антимікотики, тощо).</p> |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|---|--|--|--|
| | <p>при кожному епізоді тяжкої або повторної інфекції.</p> <p>Контроль рівню IgG сироватки для детекції ВГГГ у пацієнтів з високим ризиком розвитку ВГГГ (ті, які мали ГГГ до початка ХТ/ІСТ або продемонстрували її на попередніх етапах терапії, пацієнти з ХЛЛ, ММ, В-НХЛ, гістіоцитарними неоплазіями, реципієнти ТСГК, терапії моноклональними анти-В-клітинними антитілами та алемтузумабом) контроль рівню сироваткового IgG проводиться 1 раз на 1 міс. протягом всього періоду ХТ/ІСТ та продовжується на період від 6 до 24 міс. (залежно від типу лікування) по її закінченні.</p> | <p>результатом цього визначення приймається рішення стосовно закінчення або продовження IgG-ЗТ.</p> | |
| <p><i>Хронічна лімфоцитарна лейкемія/Лімфома з малих лімфоцитів (ХЛЛ/ЛМЛ)</i></p> | <p>Замісна терапія при повторних синопульмональних інфекціях, що потребують в/в терапії антибіотиками або госпіталізації та з ГГГ на рівні IgG сироватки <5 г/л</p> <p>Імуномодуюча терапія при імунних цитопеніях:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Аутоімунна гемолітична анемія (діагноз має бути підтверджено підрахунком ретикулоцитів, | <p><i>0,3 – 0,5 г/кг кожні 4 тижні</i></p> <p>Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 5 г/л</p> | <p>ІВВІГ застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться відповідно до наявних показань</p> <p>Терапія ВВІГ розглядається на альтернативній основі з терапією глюкокортикостероїдами, ритуксимабом, циклоспорином, спленектомією, агоністами тромбоектину або БТК-інгібіторами у випадку стероїд-резистентної або</p> |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|-------------------------------|--|---|---|
| | <p>визначенням гаптоглобіну та пробою Кумбса; у випадку використання в терапії ХЛЛ флударабіну, в цьому випадку його застосування має бути припинено);</p> <ul style="list-style-type: none"> - Імунна тромбоцитопенічна пурпура (діагноз має бути підтверджено дослідженнями кісткового мозку для виключення не імунного характеру тромбоцитопенії); - Парціальна червоноклітинна аплазія (діагноз має бути підтверджено дослідженнями кісткового мозку та проведені тести на парвовірус В19, герпес-віруси та токсичність медикаментів). | | рецидивуючої аутоімунної гемолітичної анемії |
| | Імуномодуюча терапія при ритуксимаб-асоційованій нейтропенії, резистентній до лікування Г-КСФ | <i>1,6 – 2 г/кг розділені на 1-2 або 4-5 днів</i> | Ритуксимаб-асоційована нейтропенія зазвичай виникає у період від декількох тижнів до декількох місяців після останнього застосування ритуксимабу; спостерігається у більш ніж 20% пацієнтів і може бути глибокою, але зазвичай не супроводжується інфекційними ускладненнями. Вона може зникати спонтанно, або – після короткого курсу Г-КСФ. |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|--|--|---|---|
| | | | У випадку резистентності цієї нейтропенії до Г-КСФ, вона зазвичай добре відповідає на терапію ВВІГ |
| <i>Множинна мієлома (ММ)</i> | Замісна терапія у пацієнтів з тяжкими та/або повторними інфекціями та/або ГГГ (IgG сироватки <4 г/л) | <i>0,2 - 0,4 г/кг кожні 3-4 тижні</i> Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 4 г/л | У випадку інфекційних ускладнень ВВІГ застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться у відповідності до наявних показів |
| <i>В-Неходжкінські лімфоми (В-НХЛ)</i> | Замісна терапія при тяжких та/або повторних інфекціях з ГГГ (IgG сироватки <5 г/л), яка зазвичай спостерігається у випадку застосування в лікуванні анти-CD20 моноклональних антитіл | <i>0,3 – 0,5 г/кг кожні 4 тижні</i> Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 5 г/л | ВВІГ застосовується разом з протимікробною терапією, що проводиться відповідно до наявних показів |
| | Імуномодуюча терапія при ритуксимаб-асоційованій нейтропенії, резистентної до лікування Г-КСФ | <i>1,6 – 2 г/кг розділені на 1-2 або 4-5 днів</i> | Ритуксимаб-асоційована нейтропенія зазвичай виникає у період від декількох тижнів до декількох місяців після останнього застосування ритуксимабу; спостерігається у більш ніж 20% пацієнтів і може бути глибокою, але зазвичай не супроводжується інфекційними ускладненнями. Вона може зникати спонтанно або після короткого курсу Г-КСФ. У випадку резистентності цієї нейтропенії до Г-КСФ, вона зазвичай добре відповідає на терапію ВВІГ. |
| <i>ТСГК</i> | Замісна терапія у реципієнтів алогенної ТСГК при тяжкій (IgG | <i>0,5 г/кг кожні 3-4 тижні</i> | Альтернативної ВВІГ терапії не існує |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|--|--|--|--|
| | <p>сироватки <4 г/л) ГГГ та/або тяжких та/або повторних інфекціях</p> <p>Замісна терапія у реципієнтів аутологічної ТСГК при тяжкій (IgG сироватки <4 г/л) ГГГ та/або важких та/або повторних інфекціях</p> | <p>Доза та інтервал введення мають індивідуально коригуватися з метою забезпечення рівню сироваткового IgG не нижчим за 4 г/л</p> | |
| | <p>Профілактика ГГГ у післятрансплантаційний період:</p> <ul style="list-style-type: none"> - у реципієнтів алогенної ТСГК з кордової (пуповинної) крові; - реципієнтів алогенної ТСГК з хронічною РТПГ за наявності тяжких та/або повторних, переважно синопульмональних інфекцій | <p>Тривалість застосування ВВІГ визначається індивідуально залежно від імунної реконституції та наявності/стабільної (протягом щонайменше 3-4 міс.) відсутності повторних інфекцій</p> | |
| <p><i>Терапія інгібіторами ключових імунних точок: пембролізумаб, атезолізумаб, дурвалумаб</i></p> | Імуномодуюча терапія імуноопосередкованих органних ускладнень терапії: | | |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Міокардит, резистентний до глюкокортикостероїдів; | <p>Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів</p> | <p>ВВІГ застосовується у випадку стероїдної резистентності на альтернативній основі з різними ІСТ та плазмаферезом</p> |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Бульозний дерматит, тяжкий ступінь; | <p>1 г/кг/день, протягом 2-х днів, з повторенням циклів щомісячно, до повного зникнення</p> | <p>ВВІГ застосовується в додаток до ритуксимабу на альтернативній основі з преднізолоном/метилпреднізолоном</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> - Синдром Стивена-Джонса/Токсичний епідермальний некроліз; | <p>1 г/кг/день, протягом 3-4 днів</p> | <p>ВВІГ застосовується на альтернативній основі з преднізолоном/ метилпреднізолоном та іншою ІСТ</p> | |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|--|---|---|---|
| | - Міозит, важкого ст.; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | ВВІГ застосовується у випадку стероїдрезистентності на альтернативній основі з мофетила мікофенолатом чи ритуксимабом |
| | - Міастенія, гравіс важкого ст; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | ВВІГ застосовується як 1-ша лінія терапії на альтернативній основі з плазмаферезом |
| | - Синдром Гієна-Барре, середнього та важкого ст.; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | |
| | - Енцефаліт, важкий або прогресуючий; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | |
| | - Демієлінізуючі ураження ЦНС; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | |
| | - Пневмоніт, важкий; | Сумарна доза – 2 г/кг, яка вводиться розділеною на кілька рівних доз, протягом 2-5 днів | ВВІГ застосовується у випадку стероїдрезистентності на альтернативній основі з мофетила мікофенолатом чи інфліксимабом |
| <i>Вірусні інфекції:</i> - Цитомегаловірусна (CMV) інфекція (в першу чергу – CMV-пневмонія) | ВВІГ застосовується в комплексі противірусної терапії | 0,4 г/кг щоденно, протягом 3-5 днів | ВВІГ застосовується додатково до противірусної терапії ганцикловіром (за показаннями). CMV-специфічний ВВІГ не є ефективнішим за стандартний ВВІГ |
| - Респіраторно-синцитіальна вірусна (RSV) пневмонія | ВВІГ застосовується в комплексі противірусної терапії | 0,4 г/кг щоденно, протягом 3-5 днів | ВВІГ застосовується разом із рибавірином. |

| Захворювання/ синдром/стан | Показання та застереження до застосування ВВІГ | Доза, режим та тривалість застосування ВВІГ | Додаткові методи терапії |
|---|---|--|--|
| | | | Можуть також розглядатись патоген-специфічний імуноглобулін або моноклональні антитіла |
| - Парвовірус-В19 (PRV-В19) інфекція (в т.ч. PRV-В19-асоційована парціальна червоноклітинна аплазія) | Противірусна терапія | 0,4-0,5 г/кг щоденно, протягом 5 днів | Альтернативи ВВІГ не існує |

Додаток 7
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними
та онкогематологічними захворюваннями»
(підпункт 1 пункту 3 розділу III)

Початкова оцінка стану пацієнта з фебрильною нейтропенією

Клінічні прояви
Температура:

*одноразово
температурний
еквівалент $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
орально

або
еквівалент $\geq 38,3^{\circ}\text{C}$
орально протягом
1 години
нейтропенія
<500 нейтрофілів/мкл

або
<1000 нейтрофілів/мкл
з визначеним
зниженням до <500
нейтрофілів/мкл за
наступні 48 год

Початкова оцінка

* Повний анамнез та фізикальне обстеження, включно з
додатковим анамнезом щодо:
- основних коморбідних захворювань
- типу і часу від останньої хіміотерапії
- нещодавня антибіотикотерапія/
профілактика
- медикаменти
- використання пристроїв
*Важливі епідеміологічно дані
(напр. вживання марихуани, паління цигарок, вейпінг,
вживання ін'єкційних наркотиків)
*Лабораторне/радіологічне обстеження
- ЗАК з формулою крові, біохімічні аналізи крові (наприклад,
загальний білірубін, альбуміну, АЛТ, АСТ, сечовина крові,
азот, креатинін, електроліти).
- Сатурація крові та аналіз сечі мають розглядатись, в
залежності від симптомів.
- Рентгенографія грудної клітини має бути зроблена для всіх
пацієнтів з респіраторними ознаками або симптомами (однак,
рентгенологічні результати можуть бути й відсутніми у
пацієнтів з нейтропенією та легеневою інфекцією

Мікробіологічна оцінка

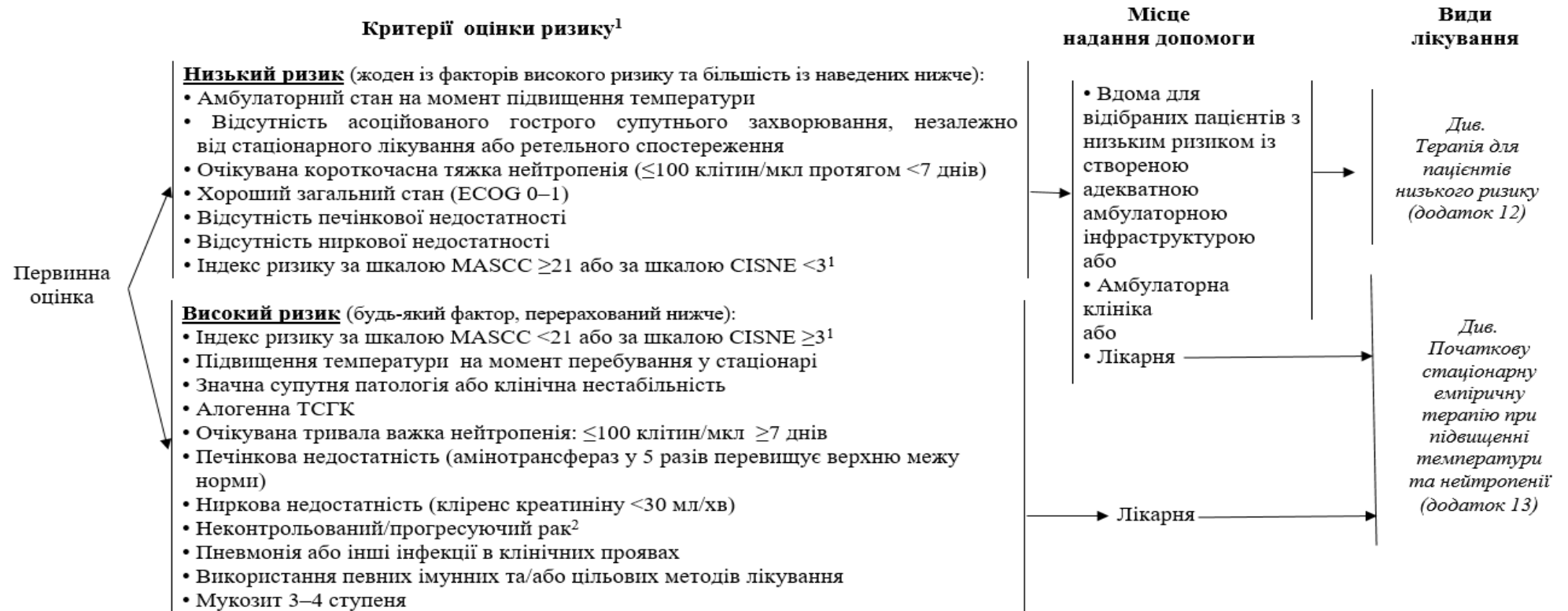
*Посів крові x 2 сети (один сет складається
флаконів)
- один периферичний + один з катетеру
(надається перевага)

*Посів сечі (лише за наявності симптомів ас
аномалій у аналізі сечі будьте обережні при
трактовці за наявності сечового катетера)
*Діагностика спеціальних місць:
- дослідження діареї (*Clostridioides difficile*
[*C.difficile*], скринінг на ентеральні
патогени)
- шкіра (аспірат/біопсія дефекту шкіри
або дренажу)

*Вірусна діагностика:
- PCR та/або прямі (DFA)-базовані
флуоресцентні тести на антитіла з
везикулярних/виразкових уражень шкіри аб
слизових;
- Горло або носоглотка на респіраторні
вірусні симптоми, особливо під час
спалахів

Додаток 8
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 2 пункту 3 розділу III)

ПОЧАТКОВА ОЦІНКА РИЗИКУ ДЛЯ ПАЦІЄНТІВ З ФЕБРИЛЬНОЮ НЕЙТРОПЕНІЄЮ



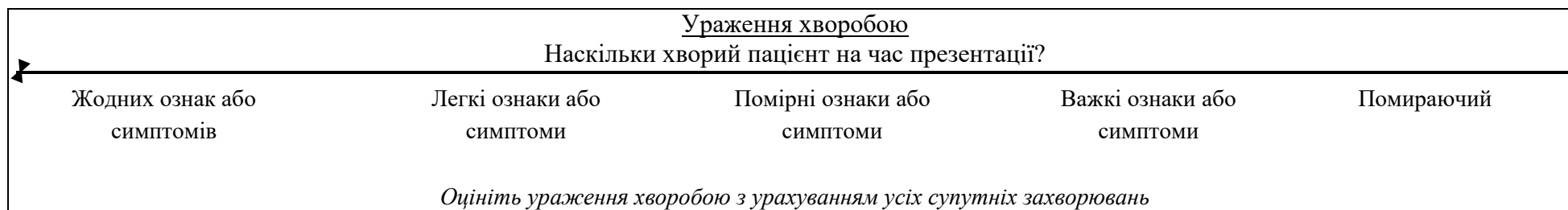
¹ Категорія ризику стосується ризику серйозних ускладнень, включаючи смертність, у пацієнтів з фебрильною нейтропенією.

² Неконтрольований/прогресуючий рак визначається як будь-які пацієнти з лейкоемією без повної ремісії або пацієнти з іншими видами раку та ознаками захворювання прогресування після більш ніж 2 курсів хіміотерапії

ШКАЛА ОЦІНКИ РИЗИКУ

Використання шкали індексу ризику MASCC

- Використовуючи візуальну шкалу, оцінюється враження пацієнта хворобою на час первинної клінічної оцінки. Відсутність ознак чи симптомів або слабкі ознаки чи симптоми оцінюються як 5 балів; помірні ознаки чи симптоми оцінюються як 3 бали. Вони є взаємовиключні. Жодні бали не нараховуються за серйозні ознаки чи симптоми або у помираючих.
- Виходячи з віку пацієнта, медичного анамнезу, наявних клінічних симптомах та місці лікування (госпіталізація/амбулаторно при підвищенні температури), підраховуються інші фактори моделі та підсумуйте.
- Шкала оцінки ризику MASCC є прийнятною лише для дорослих. Вона не застосовується для педіатричних пацієнтів.



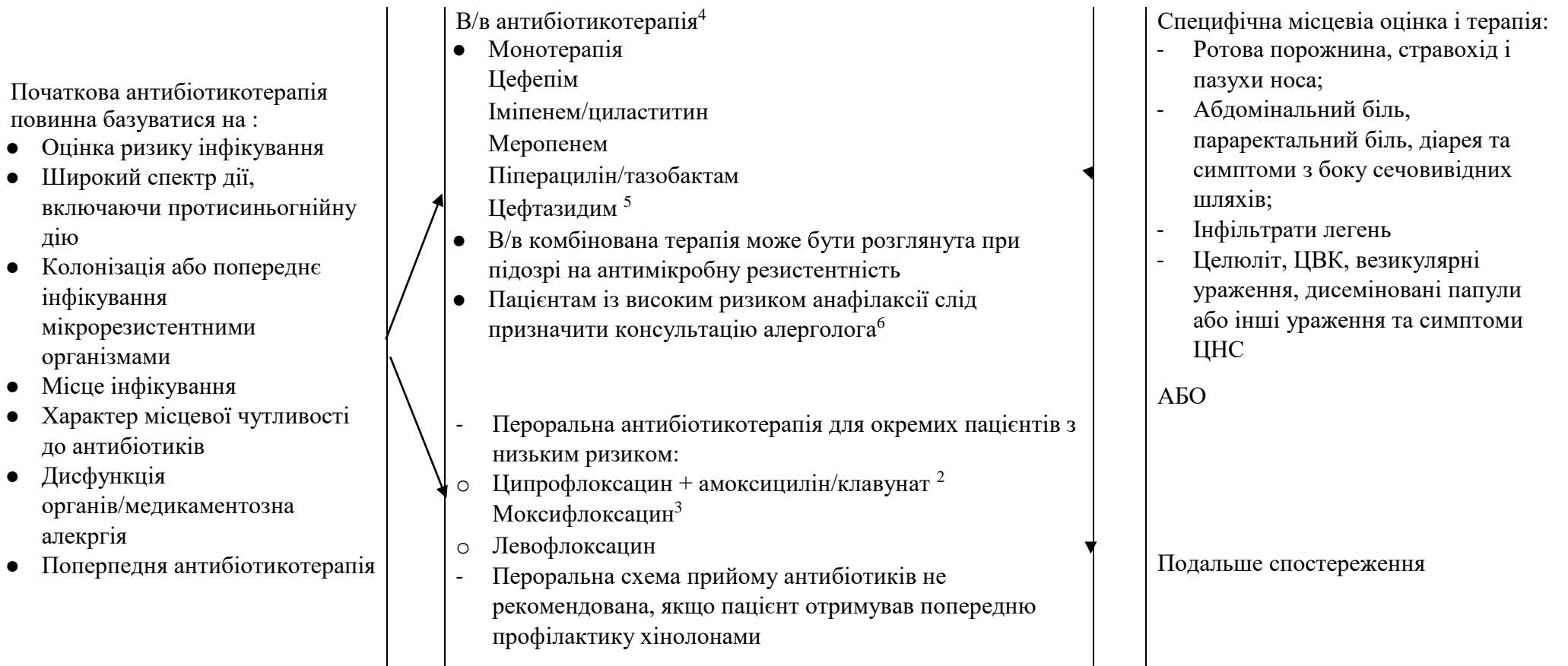
| Показник індексу ризику MASCC/модель | |
|--|----------|
| Характеристика | бали |
| • Тягар хвороби | |
| - Відсутність симптомів або слабкі симптоми | 5 |
| - Помірні симптоми | 3 |
| • Відсутність гіпотонії | 5 |
| • Немає ХОЗЛ | 4 |
| • Солідна пухлина або гематологічна злоякісна пухлина без попередньої грибкової інфекції | 4 |
| • Відсутність зневоднення | 3 |
| • Амбулаторний статус | 3 |
| • Вік <60 років | 2 |

| <u>Модель шкали CISNE</u> | |
|---------------------------------------|----------|
| Характерні точки | бали |
| ECOG PS ≥ 2 | 2 |
| Гіперглікемія, викликана стресом | 2 |
| ХОЗЛ | 1 |
| Хронічні серцево-судинні захворювання | 1 |
| Мукозит NCI ступеня ≥ 2 | 1 |
| Моноцити <200/мкл | 1 |

Додаток 9
до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних
ускладнень у дорослих пацієнтів з
онкологічними та онкогематологічними
захворюваннями»
(підпункт 2 пункту 3 розділу III)

ПОЧАТКОВА ЕМПІРИЧНА ТЕРАПІЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ФЕБРИЛЬНОЮ НЕЙТРОПЕНІЄЮ

| ІНДИКАТОР | ОЦІНКА | СПОСТЕРЕЖЕННЯ ТА ЛІКУВАННЯ | НАГЛЯД |
|--|---|---|---|
| Пацієнт низького ризиків з фебрильною нейтропенією | <ul style="list-style-type: none"> - Ретельний огляд - Перегляд результатів лабораторних досліджень: немає критичних значення - Перегляд соціальних критеріїв домашньої терапії <ul style="list-style-type: none"> ○ Пацієнт дає згоду на терапію вдома ○ Цілодобова доглядальниця вдома ○ Телефон ○ Доступ до відділень невідкладної допомоги ○ Адекватна домашня обстановка ○ Відстань приблизно за 1 год досягнення медичного центру або кабінету лікаря - Доступність пероральної антибіотикотерапії <ul style="list-style-type: none"> ○ Відсутність нудоти і блювоти ○ Здатність переносити пероральні препарати ○ Не було попередньої профілактики фторхінолонами | <ul style="list-style-type: none"> • В/в антибіотики вдома • Щоденне в/в введення препарату тривалої дії ± пероральна терапія Дім або амбулаторія • Лише пероральна терапія¹: Ципрофлоксацин плюс амоксицилін/клавуланат² Левофлоксацин Моксифлоксацин³ АБО Розгляньте період спостереження (2–12 годин) з метою: <ul style="list-style-type: none"> • Підтвердити статус низького ризику та забезпечити стабільність пацієнта • Спостерігати за введенням першої дози антибіотиків і стежити за реакцією • Організувати план виписки додому та подальше спостереження • Забезпечити навчання пацієнтів • Телефонний контроль протягом 12–24 годин | <p>Щоденне спостереження за пацієнтом</p> <ul style="list-style-type: none"> • Щоденна оцінка (в клініці або вдома) протягом перших 72 годин для оцінки ефекту, токсичності та побічної дії; щоденний телефонний зв'язок. • Причини для повернення в клініку: <ul style="list-style-type: none"> - Будь-який позитивний посів з крові або іншого стерильного джерела - Нові ознаки/симптоми, про які повідомив пацієнт - Стійка або повторна поява підвищеної температури протягом 3–5 днів - Неможливість продовжувати призначену схему лікування антибіотиками (тобто пероральна непереносимість) - Відвідування кабінету для в/в введення антибіотиків |



¹ Критерії для прийому пероральних антибіотиків: відсутність нудоти чи блювання, пацієнт здатний переносити пероральні препарати та пацієнт не прохос попередньої профілактики фторхінолонами.

² Використовуйте кліндаміцин замість амоксициліну/клавуланату для пацієнтів з алергією на пеніцилін.

³ Недостатня активність проти *Pseudomonas*. Рекомендовано для пацієнтів з низьким ризиком, яким може не потрібне покриття *Pseudomonas*

⁴ Вибір антибіотика може залежати від чутливості та індивідуальних особливостей пацієнта

⁵ Незначне покриття граммпозитивними мікроорганізмами та підвищена кількість проривних інфекцій обмежують ефективність

⁶ При тяжкій алергії на беталактами розгляньте ванкомицин і азтреонам

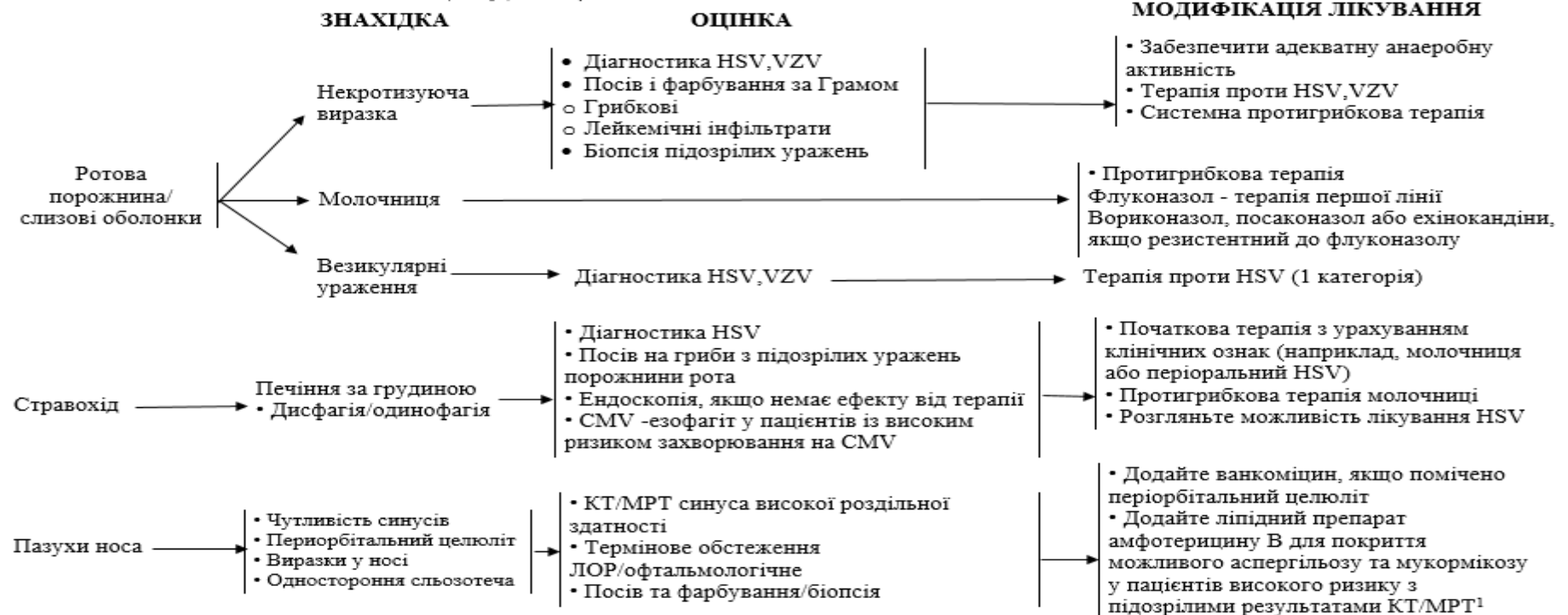
Додаток 10

до Стандарту медичної допомоги
«Профілактика та лікування інфекційних ускладнень у дорослих пацієнтів з онкологічними та онкогематологічними захворюваннями»

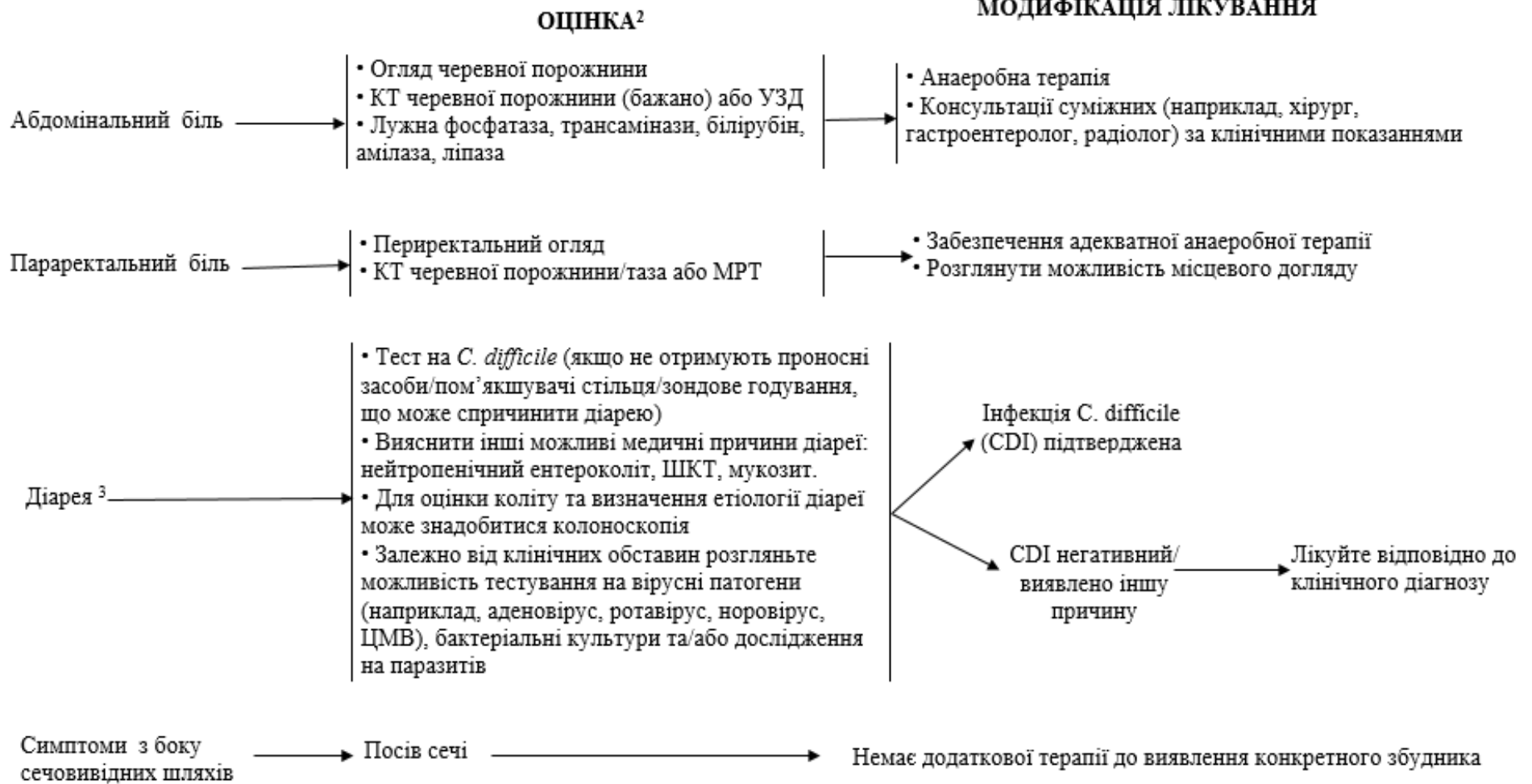
(підпункт 25 пункту 3 розділу II)

Особливості призначення терапії відповідно до локалізації вогнища інфекції

ПОЧАТКОВА КЛІНІЧНА ПРЕЗЕНТАЦІЯ (ДЕНЬ 0)



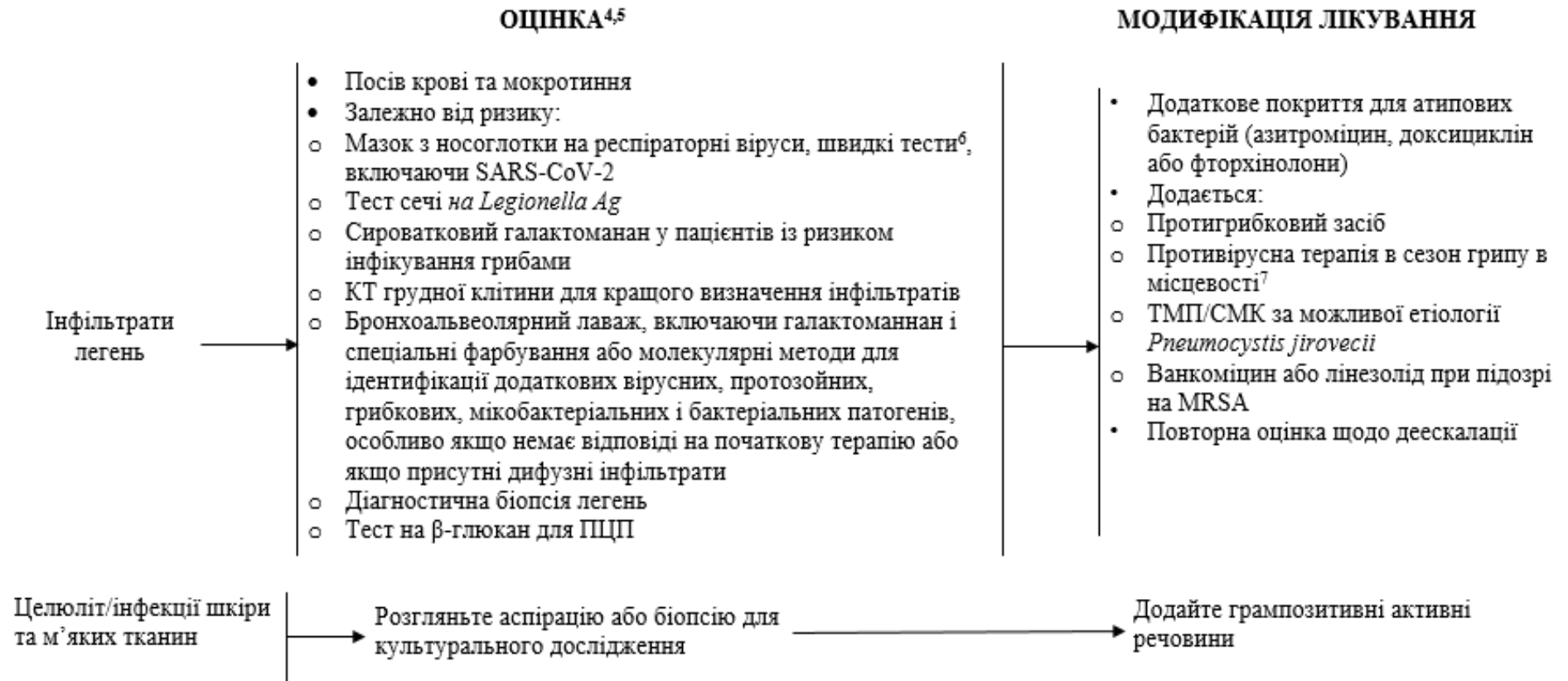
¹ Посаконазол можна розглянути для пацієнтів з інвазивними рефрактерними інфекціями або з непереносимістю препаратів амфотерицину В. Посаконазол не схвалений FDA як первинна або вторинна терапія рефрактерних інвазивних грибкових інфекцій.



² Лабораторні дослідження включають антигени ЦМВ/ПЛР і КТ черевної порожнини/тазу.

³ Діарею, спричинену хімотерапією, або діарею, спричинену прийомом антибіотиків, можна сплутати зі справжнім CDI.

Усі пацієнти з фебрильною нейтропенією повинні отримувати антибіотики широкого спектру дії !!!



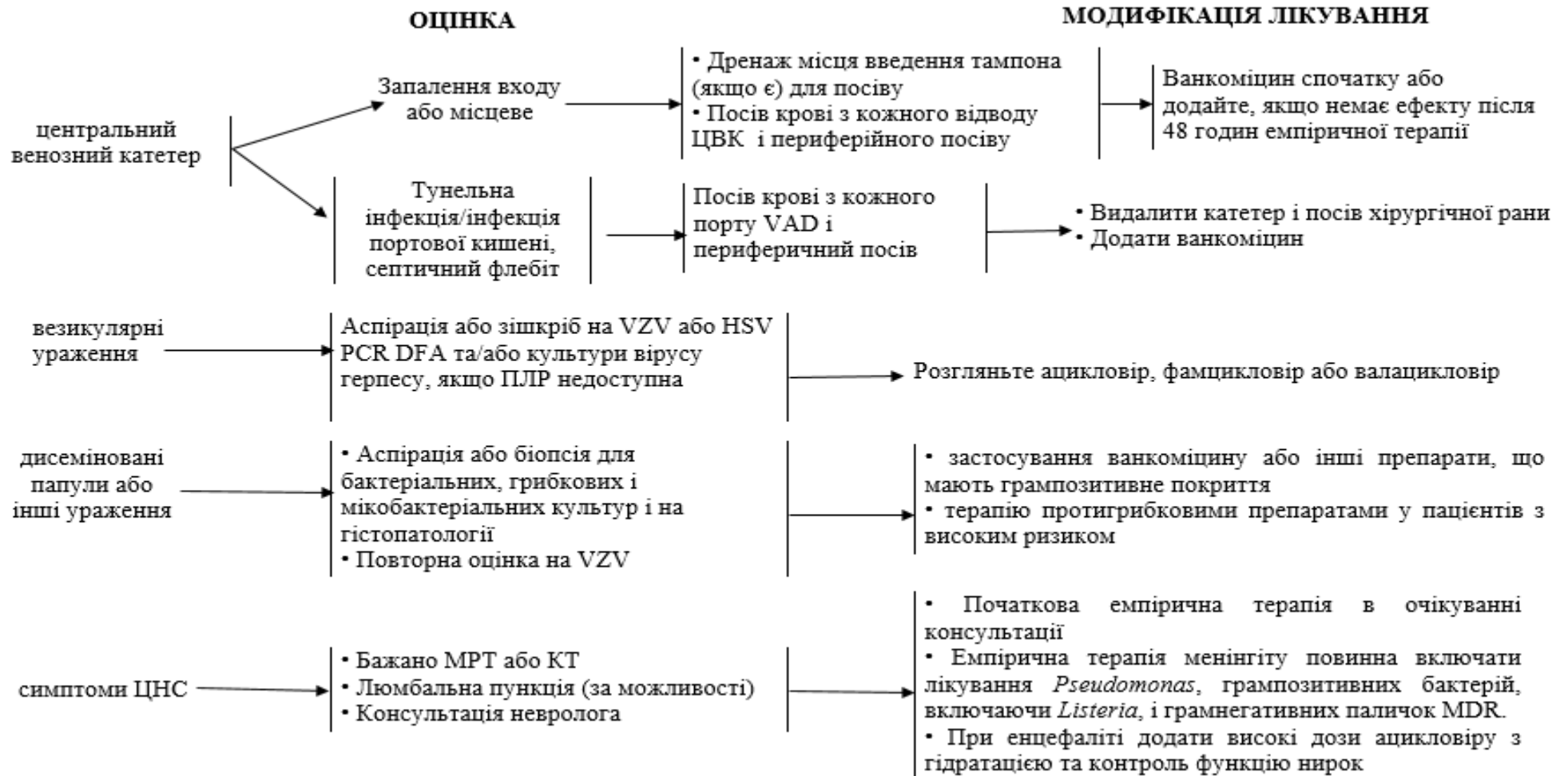
^{4.} Інші діагнози, які слід розглянути, включають набряк легенів, крововилив і токсичність ліків.

^{5.} Оцініть наявність пневмонії, отриманої за допомогою медичного закладу, та/або резистентних збудників.

^{6.} Швидкі імунофлуоресцентні тести на вірусний антиген можуть дати негативний результат на H1N1.

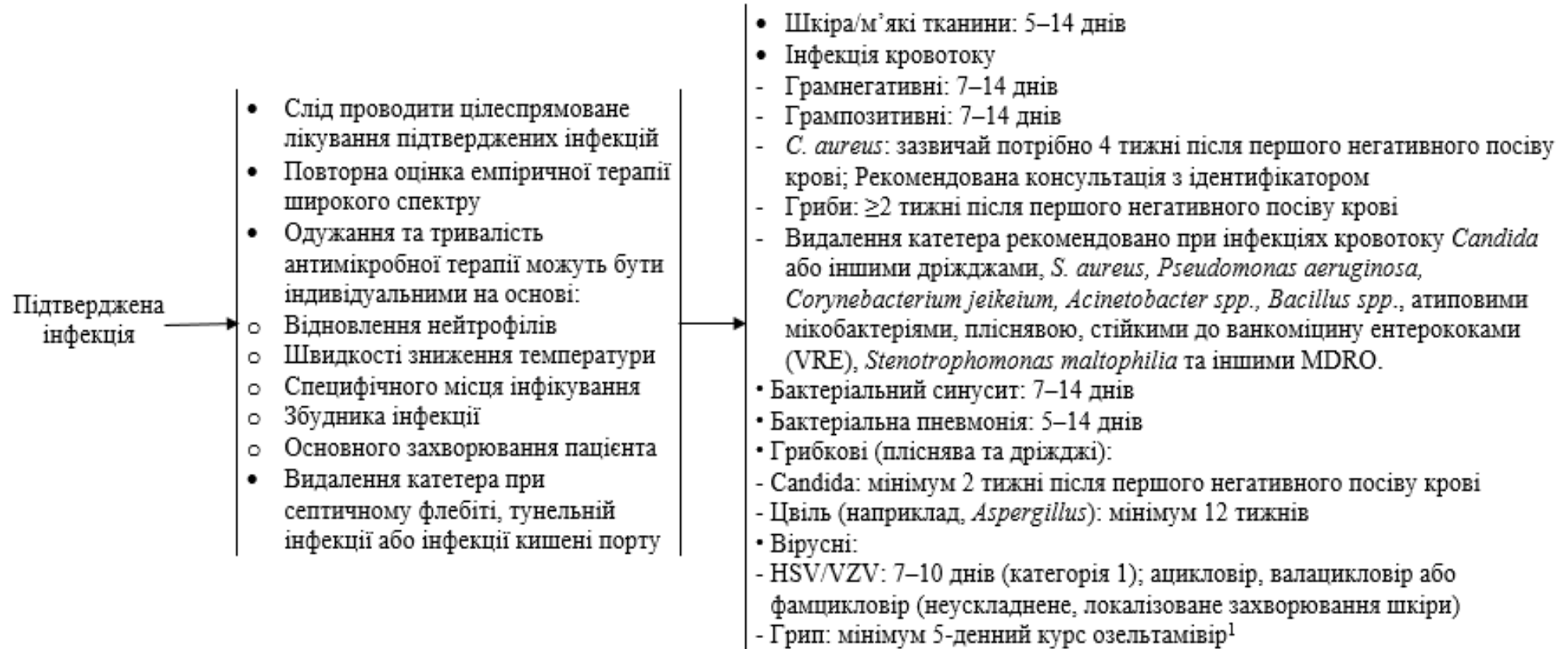
^{7.} Сприйнятливість штамів грипу до противірусних препаратів є різною і її неможливо передбачити на основі попередніх спалахів грипу. У випадках сезонного грипу та пандемічних штамів (наприклад, H1N1) необхідно ознайомитись із моделями сприйнятливості та вказівками щодо відповідного противірусного лікування.

Усі пацієнти з фебрильною нейтропенією повинні отримувати антибіотики широкого спектру дії !!!



МІНІМАЛЬНА ТРИВАЛІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПРИ ПІДТВЕРДЖЕНІЙ ІНФЕКЦІЇ

Це загальні вказівки для пацієнтів з неускладненим захворюванням і, можливо, потребуватимуть перегляду для окремих пацієнтів. Тривалість лікування може бути змінена залежно від тяжкості інфекції та факторів пацієнта.



¹. Мінімальний 5-денний курс є стандартним, базується на даних, отриманих від амбулаторних та інших здорових осіб з неушкодженою імунною системою; деякі центри розглядають триваліші курси або більш високі дози (наприклад, 150 мг) для людей з ослабленим імунітетом, але немає доведеної користі від тривалої терапії

ІМУННА І ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|--|---------------|--|---|--|
| ТАБЛИЦЯ 1. ТАРГЕТНА ТЕРАПІЯ | | | | |
| Інгібітори шляху убіквітин-протеасоми | Бортезоміб | ММ, ЛМЗ | - Інфекції дихальних шляхів - VZV - HBV - PML | <ul style="list-style-type: none"> • Рекомендована профілактика VZV • VZV- вакцинація при VZV-серонегативності пацієнта хоча б за 1 місяць до початку • Розгляд вакцинації проти VZ у VZV-серонегативних пацієнтів • Викликана медикаментом нейтропенія і пневмоніт • Може траплятись подовження QT |
| | Карфілзоміб | ММ | | |
| Інгібітори тирозинкінази Брутона | Акалабрутиніб | ХЛЛ, ЛМЗ | - VZV - ПЦП - HBV - Опортуністичні грибкові інфекції | <ul style="list-style-type: none"> • Розглядається профілактика HSV/VZV і ПЦП у пацієнтів з додатковими факторами ризику • Спричинена медикаментом нейтропенія |
| | Ібрутиніб | ХЛЛ, ЛМЗ, МВ, ЛМарг3, РТПГ | | |
| Інгібітори тирозинкінази BCR-ABL | Бозутиніб | ХМЛ | - VZV - HBV | <ul style="list-style-type: none"> • Препарати другої генерації асоціюються з вищим ризиком спричиненого ліками панкреатиту або з гепатотоксичністю • Може траплятись подовження QT • Викликана медикаментом нейтропенія • Спричинений медикаментом випіт у плевру |
| | Нілотиніб | | | |
| | Іматиніб | ХМЛ, ОЛЛ, ГІСТ, агресивний СМ, ДФСП, гіпереозинофільний синдром та/або хронічна еозинофільна лейкемія, МДС, ХМПЗ | | |
| Інгібітори фосфатиділінозитол-3-кінази | Алпелісіб | РМЗ | -CMV -VZV -PML -Опортуністичні грибкові інфекції -ПЦП | <ul style="list-style-type: none"> • Розглядається моніторинг CMV у CMV-серопозитивних пацієнтів • Розглядається профілактика ПЦП • Може траплятись подовження QT • Спричинена медикаментом нейтропенія • Спричинені медикаментом пневмоніт, коліт та гепатит |
| Інгібітори mTOR | Еверолімус | РМЗ, НЕП, НКК | - VZV - HBV - HCV - PML - ПЦП - ТВ | <ul style="list-style-type: none"> • Скринінг на латентний ТВ, лікування за показаннями • Розглядається профілактика ПЦП у пацієнтів з додатковими факторами ризику • Викликані медикаментом пневмоніт і стоматит • Асоціюється з затримкою у заживленні ран |

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|--------------------------------|--------------|-----------------------|---|--|
| Інгібітор Янус-кінази (JAK) | Руксолітиніб | РТПГ, мієлофіброз, СП | - CMV - HBV - HSV - Опортуністичні грибкові інфекції - ПЦП - PML - TB, - VZV | <ul style="list-style-type: none"> ● Скринінг на латентні TB і HBV, лікування за показаннями ● Розглядається профілактика ПЦП (в залежності від додаткових факторів ризику) та профілактика HSV/VZV ● Моніторинг на синдром відміни з поступовою відміною ● Спричинена медикаментом нейтропенія |
| Інгібітори BRAF кінази | Дабрафеніб | Меланома, НеДРЛ, РЦЗ | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Викликана медикаментом висипка (включно з серйозними реакціями гіперчутливості), лихоманка, артралгії, нейтропенія та лімфоцитопенія ● Про викликані медикаментом пневмоніт та інтерстиціальне захворювання легень повідомлялось при одиночній та комбінованій терапіях (напр. інгібіторами BRAF-кінази + інгібіторами MEK-кінази) ● Викликана ліками гепатотоксичність, особливо з вемурафенібом ● Профіль побічних ефектів особливо проявляється у комбінації з терапією інгібіторами MEK-кінази ● Може траплятись подовження QT |
| | Вемурафеніб | Меланома | | |
| Інгібітори MEK кінази | Кобіметиніб | Меланома | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Викликана медикаментом висипка (включно з серйозними реакціями гіперчутливості) та лихоманка ● Викликана ліками гепатотоксичність, нейтропенія та лімфоцитопенія ● Про викликані медикаментом пневмоніт та інтерстиціальне захворювання легень повідомлялось при одиночній та комбінованій терапіях (напр. інгібіторами BRAF-кінази + інгібіторами MEK-кінази) ● Профіль побічних ефектів особливо проявляється у комбінації з терапією інгібіторами BRAF-кінази ● Може траплятись подовження QT |
| | Траметиніб | Меланома, НеДКРЛ, РЦЗ | | |
| Інгібітори маркера В-клітинної | Венетоклакс | ГМЛ, ХЛЛ/ЛМЛ | Немає значного підвищення | <ul style="list-style-type: none"> ● Викликана ліками нейтропенія та лімфоцитопенія |

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|---|-----------------------|--|--|---|
| лімфоми BCL-2 | | | інфекційного ризику | |
| Інгібітори FTL3 (FMS-подібної тирозин-кінази) | Мідостаурин | ГМЛ, лейкемія тучних клітин, СМ | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Моніторинг на диференціаційний синдром при гілтеритинібі ● Викликана нейтропенія ● Спричинений ліками пневмоніт ● Може траплятись подовження QT |
| Багатоцільові інгібітори протеїн-кіназ | Пазопаніб | НKK, МТС | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Токсичність препаратів відрізняється, однак включає спричинену ліками нейтропенію, лімфоцитопенію, висипку на шкірі, гепатотоксичність та GI ефекти включно з перфорацією ● Асоціюється з затримкою заживлення ран ● Може траплятись подовження QT |
| | Регорафеніб | КРР, ГІСП, ГЦК | | |
| | Сорафеніб | ГЦК, НКР, РЦЗ | | |
| | Сунітиніб | ГІСП, РПЗ, НКК | | |
| ALK інгібітори | Алектиніб | НеДКРЛ | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Спричинені ліками пневмоніт та гепатотоксичність ● Утворення кіст у нирках з потенційною вторинною інфекцією спостерігалось з крізотинібом ● Може траплятись подовження QT |
| Інгібітори CDK4/6 | Палбоцикліб | РМЗ | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Спричинені ліками нейтропенія, гепатотоксичність та висипка ● Може траплятись подовження QT |
| | Рибоцикліб | РМЗ | | |
| ТАБЛИЦЯ 2. МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА І ГІБРИДНІ БІЛКИ | | | | |
| Таргет CD20 | Обінутузумаб | ХЛЛ, ФЛ | <ul style="list-style-type: none"> * HBV (високий ризик) * HCV * HSV/VZV * PML | <ul style="list-style-type: none"> ● Скринінг на HBV с, лікування за показаннями ● Розглядається профілактика VZV/HSV ● Розглядається профілактика ПЦП, особливо якщо одночасно проводиться терапія, що підвищує ризик ПЦП Викликана ліками нейтропенія, лімфоцитопенія і гіпогаммаглобулінемія |
| | Офатумумаб | ХЛЛ | | |
| | Ритуксимаб | | | |
| Таргет CD22 | Інотузумаб озогаміцин | ГЛЛ (В-клітинна) | Обмежені дані щодо специфічних інфекцій | <ul style="list-style-type: none"> ● Ризик VOD/гепатотоксичності (інотузумаб) Може траплятись подовження QT |
| Таргет CD30 | Брентуксимаб ведотин | CD30+ лімфома Ходжкіна, анапластична велико- | <ul style="list-style-type: none"> * PML * CMV * ПЦП * HSV/VZV | <ul style="list-style-type: none"> ● Розглядається моніторинг CMV у серопозитивних на CMV пацієнтів ● Розглядається профілактика ПЦП і HSV/VZV Викликана медикаментом нейтропенія і лімфоцитопенія |

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|--|--------------------------|--|--|---|
| | | клітинна Т-клітинна лімфома | | |
| Таргет CD33 | Гемтузумаб озогаміцин | ГМЛ | * Бактеріальні інфекції * Опортуністичні грибкові інфекції * ПЦП | <ul style="list-style-type: none"> ● Спричинена ліками VOD/гепатотоксичність, нейтропенічний коліт та інтерстиціальний пневмоніт ● Може траплятись подовження QT |
| Таргет CD52 | Алемтузумаб | ХЛЛ, апластична анемія, ГМ/СС, Т-клітинна пролімфоцитарна лейкемія, Т-великоклітинна лімфолейкемія із грануловмістких клітин | * <i>Nocardia</i> * ТВ * <i>Listeria</i> * HSV/VZV * CMV * ADV * BKV * PML * Опортуністичні грибкові інфекції | <ul style="list-style-type: none"> ● Розглядається моніторинг CMV у серопозитивних на CMV пацієнтів ● Рекомендується профілактика ПЦП, якщо CD4 < 200 ● Рекомендується профілактика HSV/VZV ● Ризик подовженої лімфоцитопенії |
| Інгібітор ендотеліального ростового фактору судин (VEGF) | Бевацизумаб | Рак шийки матки, колоректальний, яєчників; НКК, НеДКРЛ, гліобластома | Немає значного підвищення інфекційного ризику | <ul style="list-style-type: none"> ● Викликана ліками нейтропенія, перфорація товстої кишки та ГІ геморагії ● Асоціюється з порушенням заживлення ран |
| | Афліберсепт | КРР | | |
| Інгібітор рецептору VEGF | Рамуцирумаб | КРР, рак шлунку, печінки; НеДКРШ | | |
| Інгібітор рецептору епідермального ростового фактору (EGFR/HER1) | Панітумумаб | КРР | | <ul style="list-style-type: none"> ● Уникати сонячного опромінення; використання сонячного екрану ● Консультація дерматолога при значній висипці ● Спричинена ліками нейтропенія, значна висипка та акнеформні ураження на шкірі включно з акне-подібним дерматитом і інтерстиціальний пневмоніт |
| Інгібітор HER2 | Пертузумаб | Рак молочної залози | Бактеріальні інфекції | <ul style="list-style-type: none"> ● Ризик щодо інфекцій шкіри та нігтів ● Викликана ліками висипка включно з акнеформним дерматитом. |

| Механізм дії | Препарат | Основне використання | Небезпека інфекцій | Рекомендації та коментарі |
|---|---------------|--|--|---|
| ТАБЛИЦЯ 3. ІНГІБІТОРИ КОНТРОЛЬНИХ ТОЧОК (МОНОКЛОНАЛЬНІ АНТИТІЛА) | | | | |
| Інгібітори програмованої смерті-1 (PD-1). | Пембролізумаб | Рак шийки матки, шлунку, голови/шиї, уротеліальний, колоректальний, молочної залози, плоскоклітинний рак шкіри, стравоходу, ендометрію, клітин Меркеля; НеДКРЛ, НКК, лімфома Ходжкіна, ВКВЛ тимусу, меланома; інші солідні пухлини | Підвищений ризик інфекцій від СРІs розцінюється як переважно виникаючий через імуносупресивне лікування їхніх ігАЕС (напр. кортикостероїдами та/або антагоністами TNF-альфа, однак зростаюча інформація передбачає, що імунна дизрегуляція від СРІs може напряму підвищувати інфекційні ризики | <ul style="list-style-type: none"> ● Приклади ігАЕС: коліт, гепатит, пневмоніт, тиреоїдит, міозит, міастенія гравіс, висипка та багато інших. ● Про реактивацію латентного ТВ або HBV, а також інвазивні грибові інфекції тому повідомлялось з та без додаткової імуносупресії при лікуванні ігАЕС ● Скринінг на HBV та ТВ, лікування за показаннями ● На основі епідеміологічних факторів може бути показаний скринінг на <i>Coccidioides</i> і <i>Strongyloides</i> ● Профілактика ПЦП показана, якщо використовуються високі дози стероїдів |
| Інгібітор PD-1 Інгібітор ліганду PD-1 (PD-L1) | Атезолізумаб | Рак легень (дрібноклітинний), уротеліальний, печінки, молочної залози; НеДКРЛ, меланома | | |
| Інгібітор ліганду PD-1 (PD-L1) | Дурвалумаб | Дрібноклітинний рак легень, НКК | | |