

Léková horečka: patofyziologie, diagnostika a léčba

MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK, Praha

Lékovou horečkou rozumíme nezamýšlené zvýšení tělesné teploty jako vedlejší účinek podaného léčiva. Klinický obraz bývá nespecifický a konečná diagnóza bývá určena až po vyloučení ostatních příčin. Základem léčby je odstranění vyvolávající příčiny, v případě maligní hypertermie aplikace dantrolenu.

Klíčová slova: léková horečka, hypertermie, nežádoucí účinek.

Drug fever: patophysiology, diagnostics and treatment

Drug fever is an unmeant increase of body temperature as an adverse effect of administered drug. Clinical symptoms are usually non-specific and final diagnosis is confirmed after exclusion of other possible reasons of fever. The therapeutic approach is based on removal of invoking reason; in case of malignant hyperthermia administration of dantrolen is recommended.

Key words: drug fever, hyperthermia, adverse effect.

Interní Med. 2010; 12(7 a 8): 374–375

Léková horečka je specifický klinický stav charakterizovaný subfebrilií až horečkou vzniklý v přímé souvislosti s podáním léčiva. Třebaže s touto tematikou byla v odborné literatuře publikována řada prací, ve většině případů se jedná o izolované kazuistiky či série kazuistik nemocných, u kterých byl tento stav popsán jako nežádoucí účinek konkrétního léčiva. Ačkoliv byla tato reakce zaznamenána u více lékových skupin, ponejvíce je dávána do souvislosti s užíváním antikonvulziv, antimikrobiálních léčiv (např. betalaktamová antibiotika (1)), imunosupresiv (2–5) či antiarytmik (6) a jiných kardiak (7–13).

Na první pohled nízká incidence lékové horečky může být zavádějící, neboť její přítomnost je pravděpodobně nečastěji zaměňována za horečku infekční etiologie a jako k takové se k ní i přistupuje. Špatná diagnóza vede k chybnému a zbytečnému užívání antibiotik, respektive antipyretik, a to se všemi možnými konsekvencemi – riziko bakteriální rezistence, vznik lékových interakcí s možným dopadem na dobu hospitalizace a v konečném důsledku prodražení zdravotní péče.

Diagnostika a klinický obraz

Správné stanovení diagnózy se odvíjí od základního klinického a laboratorního vyšetření. Ačkoliv v různých případech byla tato reakce provázána určitými abnormalitami v klinickém obraze, bohužel žádná z nich se neukázala být naprosto specifická. Určení diagnózy je tak často možné až po vyloučení ostatních možných příčin, tedy *per exclusionem*. V rámci diferenciální diagnostiky

je třeba uvažovat ostatní příčiny horečky, jakými jsou infekční onemocnění, malignity, tromboembolické stavy, cerebrovaskulární příhodu, akutní dnový záchvat, ale např. i úraz či operační zákrok. Jestliže se tedy horečka objeví bez primárně zjevné souvislosti s některým z těchto stavů, diagnóza je potvrzena odezněním horečky po vysazení podezřelého léčiva (dechallenge). V případě, že se horečka opětovně objeví po opakovaném užití léčiva (rechallenge), lze pak souvislost s horečkou označit za kauzální (14).

Horečka se může objevit prakticky kdykoliv během užívání daného léčiva a dle dostupných údajů závisí na typu užití lékové skupiny. Nejkratší doba výskytu je u cytostatik (medián 0,6 dní), delší u antimikrobiálně působících látek (medián 6 dní) a nejdelší interval je pozorován u látek ovlivňujících centrální nervový systém (medián 16 dní) nebo systém kardiovaskulární (medián 10 dní). Pozorovány jsou rovněž odlišnosti v charakteru horečky – febris continua, f. remitens či f. intermitens; vyskytnout se může i kombinace f. remitens a intermitens (14).

V klinickém obraze se přibližně v jednom z deseti případů objevuje bradykardie (pozn.: reflexivně se však častěji objevuje tachykardie); cca v každém pátém pak kožní projevy – kopřivka s nebo bez petechií či makulopapulární exantém (18–29%). V laboratorním nálezu se setkáváme nejčastěji s eosinofilií, avšak objevit se může např. i leukocytóza, mírné zvýšení hladiny jaterních enzymů či zvýšení sedimentace (15, 16).

Nejednoznačnost se týká rizikových faktorů. Ve vyšším riziku by podle některých zdrojů měli

být senioři a ženy, a to vyjma antibiotik, kde jsou naopak ve vyšším riziku mladší osoby, což je však v jiné práci rozporováno (17). Stejně tak se neprokázalo ani vyšší riziko u osob s alergií či jakýmkoliv atopickým onemocněním, avšak známá přecitlivělost k jednomu léčivu zvyšuje pravděpodobnost podobné reakce k léčivu jinému s obdobnou strukturou (18).

Patofyziologický podklad s příklady

Obecně je zmiňováno hned několik různých mechanismů, kterými k iatrogennímu zvýšení tělesné teploty může dojít.

Farmakologické zvýšení teploty jako důsledek vedlejšího účinku farmak

Léčivo může např. zhoršovat termoregulační mechanismy organismu ať již zvýšením tvorby tepla, nebo omezením jeho výdeje. Výborným příkladem v tomto směru jistě budou látky podporující činnost štítné žlázy (levothyroxin), jež mají obecně stimulační vliv na náš metabolismus, a tedy i produkci tepla jako vedlejšího produktu. Analogicky budou působit i sympatomimetika, zejména ta, která dobře pronikají napříč hematoencefalickou bariérou a mají psychostimulační účinky – např. amfetamin a jeho deriváty (metamfetamin, MDMA či metylfenidát). Tyto látky působí jako nepřímá sympatomimetika (tzn., že zvyšují uvolňování mediátoru na synapsi, respektive zamezují jeho přirozené biodegradaci). Naopak sympatomimetika s potenciálem ovlivňovat tonus stěny

cévní mohou ovlivňovat ztráty tepla zvýšením periferní vaskulární rezistence (stimulace alfa-1 receptorů: zvýšení teploty). Pravděpodobně důležitou roli však hraje i uvolnění serotoninu. Podobné účinky jako sympatomimetika mají i látky s anticholinergním účinkem – vedle klasických parasympatolytik se jedná o starší antihistaminika, antidepresiva (tricyklicka, tetracyklicka, ale i inhibitory monoaminoxidázy – moclobemid, tranilcypromin aj.) či antipsychotika. Popsán však byl i příznivý vliv na zvýšení tělesné teploty v důsledku blokady histaminových H_2 receptorů v hypothalamu (19, 20).

Zvýšení tělesné teploty je třeba očekávat při užití baktericidně působících léčiv, která vyvolají masivní odumření bakteriálních buněk, což je provázáno např. uvolněním endotoxinu z gram-negativních bakterií do krevního řečiště (*Jarisch-Herxheimerova reakce*) – obvykle za 6–8 hodin po zahájení léčby (vzniká např. při léčbě syfilis vysokými dávkami penicilinu; nebezpečná je zejména aktivací zánětlivé reakce v postižené tkáni). Analogicky mohou působit i cytostatika (např. bleomycin, cytosin arabinosid, hydroxyurea, deriváty platiny, vincristin aj.) (21, 22) – odumření nádorově transformovaných buněk je provázáno uvolněním endogenních pyrogenů.

Nepřímý vliv na zvýšení tělesné teploty nelze vyloučit ani u antikoagulačně působících látek (heparin, antagonisté vitamínu K aj.), jejichž aplikace vyvolala krvácení do třetího prostoru (23).

Periaplikační příčiny zvýšení teploty

V tomto případě bylo aplikované léčivo kontaminováno pyrogenem v procesu výroby, během jeho bezprostřední přípravy před aplikací a nebo v důsledku porušení aseptických zásad při aplikaci samotné. Bleomycin či amfotericin-B mají dokonce vlastní „pseudopyrogenní“ aktivitu, neboť podporují uvolnění interleukinu IL-1, jenž působí stimulaci specifických neuronů v předním hypothalamu a přenastavuje tak termoregulační centrum na vyšší hodnotu, nežli je teplota fyziologická. Obdobný mechanismus je vlastní i bakteriálním nebo virovým vakcínám.

Do této kategorie bychom mohli zařadit i léčiva aplikovaná parenterálně cestou, jejichž podání je následovně rozvojem flebitidy (velmi často cytostatika) (14).

Hypersenzitivita

V tomto případě dochází pravděpodobně na humorálním podkladě k situaci, kdy léčivo, respektive jeho metabolit působí jako antigen,

eventuálně jako haptén. Dojít však může rovněž ke stimulaci buněčné odpovědi, kdy lymfocyty produkované T-lymfocyty vedou prostřednictvím makrofágů k uvolnění endogenních pyrogenů – např. allopurinol, karbamazepin, fenytoin, chinidin, metyldopa, heparin aj. (12, 13). Přítomnost protilátek proti danému léčivu v séru však neznamená nutně rozvoj lékové horečky.

Idiosynkrázie

Léková horečka se rozvine na základě dědičné dispozice, kterou je předem možné jen těžko odhalit nebo predikovat. Pravděpodobně nejznámějším příkladem je maligní hypertermie, charakterizovaná vedle horečky i svalovou rigiditou, tachyarytmií a hypotenzí u osob, kterým byla podána inhalační anestezie (nejčastěji vzniká po aplikaci halothanu v kombinaci s depolarizujícím myorelaxanciem suxamethoniem) a je vysvětlována abnormálním uvolňováním iontů kalcia ze sarkoplazmatického retikula (za účinnou léčbu je považováno myorelaxancium dantrolen společně s účinným ochlazováním). Hypertermie však může být vyvolána i salicyláty, kokainem či inhibitory monoaminoxidázy, zejména pak při jejich kombinaci se selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu.

Určitou obdobou je i maligní neuroleptický syndrom po užití antipsychotik, a to především při užití látek s výrazným antidopaminovým působením – např. haloperidol či fenothiaziny. Vzniká v důsledku extrémní blokady dopaminových receptorů ve striatu a je rovněž zpravidla léčen dantrolenem společně v kombinaci s dopaminovým agonistou (bromokryptin) a ochlazováním. Některá léčiva (např. sulfonamidy, chloramfenikol či antimalarika) mohou idiosynkraticky vyvolat i hemolýzu, a tak způsobit uvolnění endogenních pyrogenů. Iatrogeně indukovaná hemolytická anémie spojená s horečkou bývá důsledkem geneticky podmíněného deficitu glukózo-6-fosfát-dehydrogenázy v erytrocytech (14).

Závěr

Jestliže lékovou horečku chápeme jako stav, který je výše popsanými mechanismy možné vyvolat řadou léčiv, je třeba na tuto eventualitu myslet pokaždé, vyloučíme-li u nemocného ostatní možné příčiny, nebo se tyto zdají být jen málo pravděpodobné. Nejúčinnější léčbou zde nejsou antipyretika, ale vysazení léku, který tento stav vyvolal, v případě maligní hypertermie či maligního neuroleptického syndromu pak po-

dání dantrolenu stabilizujícího sarkoplazmatické retikulum.

Literatura

1. Stenstrom T. Penicillin and drug fever. *Acta Med Scand.* 1948; 131: 516–522.
2. Dittich P, Knapp E, Staudinger E. (Drug fever after azathioprine medication). *Wien. Klin. Wochenschr.* 1970; 82: 316.
3. Dorschner L, Speich R, Ruschitzka F, et al. Everolimus-induced drug fever after heart transplantation. *Transplantation* 2004; 78: 303–304.
4. Pandhi RK, Gupta LK, Girdhar M. Azathioprine-induced drug fever. *Int. J. Dermatol.* 1994; 33: 198.
5. Aires I, Carvalho D, Remedio F, et al. Sirolimus-induced drug fever in a renal transplant patient: a case report. *Transplant. Proc.* 2009; 41: 957–958.
6. Tausche P, Wunderlich E. (Drug-fever due to ajmaline (Tachymalin)). *Z. Gesamte Inn. Med.* 1976; 31: 153–155.
7. Hasegawa K, Sakamoto Y, Mitsunaga K, Kashiwagi H. Drug fever due to oxprenolol. *Br. Med. J.* 1980; 281: 27–28.
8. Jain A, Sanders CV, Nicolle FI. Drug fever during treatment of pulmonary edema. *South. Med. J.* 1982; 75: 1140–1141.
9. Kamel J, Spain L, Jellis C, et al. Drug fever due to labetalol. *Intern. Med. J.* 2008; 38: 871–872.
10. Pierach CA. Drug fever due to procainamide. *Minn. Med.* 1969; 52: 813–816.
11. Rose OA, Vogl A, Turtz AI. Drug fever due to quinidine. *N Engl J Med.* 1953; 248: 96–98.
12. Schlutz M, Zinneman HH, Hall WH. Drug fever caused by quinine and quinidine. *Minn. Med.* 1973; 56: 668–670.
13. Valnes K, Hillestad L, Hansen T, Arnold E. Alpha-methyldopa and drug fever. A study of the metabolism of alpha-methyldopa in patients and normal subjects. *Acta Med Scand.* 1978; 204: 21–25.
14. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 57–69.
15. Mackowiak PA. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci.* 1987; 294: 275–286.
16. Oizumi K, Onuma K, Watanabe A, Motomiya M. Clinical study of drug fever induced by parenteral administration of antibiotics. *Tohoku J Exp. Med.* 1989; 159: 45–56.
17. Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann. Intern. Med.* 1987; 106: 728–733.
18. Tabor PA. Drug-induced fever. *Drug Intell Clin Pharm* 1986; 20: 413–420.
19. Hiraide A, Yoshioka T, Ohshima S. IgE-mediated drug fever due to histamine H_2 -receptor blockers. *Drug Saf.* 1990; 5: 455–457.
20. Ramboer C. Drug fever with cimetidine. *Lancet* 1978; 1: 330–331.
21. Blonk MC, Ossenkuppe GJ. Hydroxyurea as a cause of drug fever in chronic myeloid leukaemia. *Neth. J. Med.* 1988; 32: 240–242.
22. Lannemyr O, Kutti J. Hydroxyurea as a cause of drug fever in essential thrombocythaemia. *Eur J Haematol.* 1999; 62: 354–355.
23. Forni AL, Murray HW. Drug fever induced by heparin. *Am J Med.* 1992; 92: 107.

MUDr. Jiří Sliva, Ph.D.

Ústavy farmakologie 2. a 3. LF UK
Ruská 87, 100 00 Praha 10
slivaj@seznam.cz

