

МЕДИКАМЕНТОЗНА ЛИХОМАНКА В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Клигуненко Олена Миколаївна,

к.м.н., професор,

Єхалов Василь Віталійович,

к.м.н., доцент,

Минка Надія Валеріївна,

к.м.н., асистент,

Дніпровський державний медичний університет

м. Дніпро, Україна

Лихоманка невідомого походження визначалася як температура $\geq 38,3$ °C протягом щонайменше 3 тижнів без остаточного діагнозу, незважаючи на 3 дні перебування в стаціонарі або принаймні три амбулаторні візити. Загальноприйнято вважати, що медикаментозна лихоманка є поширеною причиною нозокоміальної лихоманки, що становить близько 10% [1, с. 97].

Медикаментозна лихоманка (МЛ) – це клінічний синдром, який визначається часовим зв'язком між початком лихоманки та введенням препарату. МЛ визначається як гарячковий стан, яка тимчасово збігається з введенням тригерного препарату та зменшується після припинення його вживання за виключення будь-яких інших причин. Це потенційно важлива, хоча й недостатньо діагностована та зареєстрована побічна реакція на ліки, яка слугує причиною непотрібних діагностичних процедур, невідповідних призначень антибіотиків, госпіталізацій, подовження термінів лікування тощо. Медикаментозна лихоманка є поширеним станом, який часто неправильно діагностують. Це гарячкова реакція, яка тимчасово збігається з введенням препарату та зникає після припинення дії тригерного агенту [2, с. 1286; 3, с. 51; 4, с. 1069; 5, с. 9; 6, с. 12; 7, с. 27278].

Медикаментозна лихоманка є поширеною проблемою серед клініцистів, тому важливо мати оновлені знання про лікарську лихоманку. Наразі консенсусу щодо визначення медикаментозної лихоманки бракує [1, с. 98].

МЛ є важливим диференціальним діагнозом серед пацієнтів, госпіталізованих для з'ясування причини лихоманки. Ретроспективні когортні дослідження, що були проведені в США, Японії, Північній Кореї та окремих європейських країнах, повідомили, що медикаментозна лихоманка становила 1,8 – 5,7% усіх причин лихоманки у пацієнтів, госпіталізованих для з'ясування причин лихоманки [3, с. 52]. Цікаво, що захворюваність може бути вищою в хворих, які отримують противірусні засоби та відмінні від протимікробних ліки, зокрема серцево-судинні препарати. Було визнано, що медикаментозна лихоманка внаслідок прийому антибіотиків частіше спричиняється у молодих пацієнтів [5, с. 9].

Серед підозрюваних або причетних до спричинення лихоманки препаратів найпоширенішими є антибіотики й антимікотичні препарати, за якими наслідують протисудомні, антиаритмічні, протипухлинні лікарські засоби, НПЗЗ і, рідше, противірусні, антипсоріатичні, антацидні препарати, діуретики, алопуринол, фракціоновані та нефракціоновані гепарини. Доведено, що антибіотики, особливо категорії β -лактамів, все більше асоціюються з високою частотою медикаментозної лихоманки. Однак більшість зареєстрованих випадків не були пов'язані з хірургічними втручаннями і переважно стосувалися внутрішніх захворювань [3, с. 51; 2, с. 1286; 5, с. 9]. Основною патофізіології лікарської лихоманки є гіперчутливість до ліків, така як імунна відповідь. Серед чотирьох класичних класифікацій алергічних реакцій лікарська лихоманка класифікується як реакція III типу. Це відкриття було зроблено в результаті спостереження за пацієнтами із сироватковою хворобою, яка вважається подібною до лікарської лихоманки. Патофізіологію сироваткової хвороби припускали як реакцію III типу, оскільки у пацієнтів був знижений рівень компонентів системи компліменту *C3* та *C4* у сироватці крові, а біопсія шкіри виявила імунні відкладення в кровоносних судинах деяких пацієнтів [1, с. 97].

Лікарська лихоманка вважається діагнозом виключення. Незважаючи на те, що цей вид лихоманки зникає після припинення прийому певних препаратів,

навіть після ретельного клінічного обстеження важко встановити остаточний діагноз, особливо у післяопераційних, реанімаційних пацієнтів або в хворих з опіками. Причин, що здатні спровокувати МЛ, багато, і в більшості випадків вони не є достатньо вивченими та зрозумілими. Багато авторитетів загалом класифікували причини за шістьма категоріями:

- лихоманка, що пов'язана з прийомом ліків – гарячкова реакція, яка може бути безпосередньо викликана процесом введення медичних препаратів;
- лихоманка іноді може бути спричинена забрудненням медикаменту або дефектами виробництва, зберігання тощо;
- реакції гіперчутливості (гуморальна відповідь) є найбільш вірогідним механізмом опосередкування МЛ;
- змінені механізми терморегуляції, які можуть бути порушені різними лікарськими засобами шляхом збільшення виробництва тепла або через обмеження його розсіювання;
- іноді причиною медикаментозної лихоманки є сам фармакологічний ефект препарату (реакція Яриша-Геркстеймера є класичним прикладом, який спостерігається під час антибіотикотерапії спірохетальних захворювань, таких як сифіліс, лептоспіроз і бореліоз);
- ідіосинкратичні реакції (в окремих пацієнтів спадкова генетична схильність може бути мішенню фебрильного ідіосинкратичного препарату) [8, с. 3; 9, с.1065106].

Час початку та характер лихоманки здебільшого не мають користі для точної ідентифікації стану, але вони справді відіграють важливу допоміжну роль у проведенні диференційної діагностики. Відповідно, середній час, який необхідний для виникнення перших ознак МЛ, зазвичай становить 7 – 10 днів, але здатен варіюватися від годин до навіть кількох місяців (від 4 годин до 17 діб). Після припинення прийому препаратів, що викликають гіпертермію, повне зникнення лихоманки зазвичай відбувається за 2 – 3 дні, хоча вона може зберігатися навіть протягом кількох тижнів, якщо разом з лихоманкою з'являються інші прояви гіперчутливості, такі як поширена висипка, або якщо

усунення патологічного чинника недостатнє [5, с. 9; 8, с. 3].

Основні симптоми та ознаки МЛІ такі: лихоманка зазвичай починається з 38 – 39 °C. Визначаються її наступні форми:

- безперервна, при якій температура тримається в діапазоні від 39 до 40 °C протягом днів або тижнів;
- ремітуюча, при якій температура коливається в межах 2 °C, але постійно перевищує норму;
- інтермітуюча, при якій висока температура випадково переривається і змінюється нормотермією протягом дня;
- гектична, також відома як лихоманка споживання, яка проявляється як комбінація інтермітуючої та ремітуючої лихоманки [9, с. 1065106].

Необхідно зауважити, що гектична лихоманка є найпоширенішим патерном, який спостерігається у пацієнтів з лікарською лихоманкою, особливо тому, що використання жарознижувальних препаратів і фізичної охолоджувальної терапії може легко змінити переважно стабільний патерн. Відносну брадикардію іноді можна використовувати як орієнтовний фактор для прогнозування перебігу спричиненої лікарськими засобами лихоманки. Шкірні прояви, такі як поширений висип, також можуть спостерігатися менш ніж у 30% пацієнтів.

Хоча специфічних лабораторних даних для медикаментозної лихоманки немає, деякі лабораторні показники спостерігалися у пацієнтів з медикаментозною лихоманкою. Еозинофілія є найпоширенішою лабораторною знахідкою, пов'язаною з лихоманкою. Зареєстрована частота еозинофілії та її визначення значно варіюються в різних дослідженнях, становлячи 0,9 – 25%.

Лейкопенія також пов'язана з медикаментозною лихоманкою, її зареєстрована частота досить варіабельна і становить 0,9 – 90%.

Серія випадків медикаментозної лихоманки, викликані антибіотиками, показала, що рівень С-реактивного білку підвищується у 91% випадків медикаментозної лихоманки.

Прокальцитонін, пептид-попередник кальцитоніну, є прогностичним

маркером бактеріємії і при МЛ підвищується дуже рідко

Лабораторне дослідження може виявити тромбоцитопенію, нейтропенію, еозинофілію, збільшення АлАТ, АсАТ, кількості та швидкості осідання еритроцитів, але ці знахідки виникають менш ніж у 20% випадків МЛ, а наявність цих результатів не відіграє значної ролі для встановлення діагнозу [8, с. 3; 9, с. 1065106].

Брадикардія є найпоширенішим симптомом медикаментозної лихоманки. Частота пульсу збільшується пропорційно до високої температури тіла при багатьох інфекційних захворюваннях, що відоме як правило Лібермейстера. Частота пульсу при температурі $\geq 38,5$ °C оцінюється в 110 ударів на хвилину, з чого частота пульсу збільшується на 10 ударів на хвилину на кожні 1 градус підвищення температури тіла. Однак ця кореляція між лихоманкою та частотою пульсу не спостерігалася при деяких захворюваннях. Постійна або знижена частота пульсу з підвищеною температурою тіла називається дисоціацією (дефіцитом) пульс-температура, симптомом Фаже або, найчастіше, відносною брадикардією. Вона визначається як частота пульсу нижча за ту, що очікується від температури тіла. У деяких серіях випадків медикаментозної лихоманки, викликаній антибіотиками, повідомлялося про частоту відносної брадикардії при медикаментозній лихоманці у 83 – 100% випадків. Хоча діагностична точність відносної брадикардії для медикаментозної лихоманки у пацієнтів з лихоманкою не була повністю досліджена, відсутність відносної брадикардії може допомогти виключити медикаментозну лихоманку.

Деякі клініцисти вважають, що одним із характерних проявів медикаментозної лихоманки є «невідповідне відчуття благополуччя» у пацієнта, незважаючи на лихоманку. Чи може «невідповідне відчуття благополуччя» допомогти в діагностиці медикаментозної лихоманки, ще належить з'ясувати.

Шкірні прояви є поширеним симптомом лікарської лихоманки. Хоча зареєстрована частота виникнення дуже варіюється залежно від типу препарату, що її викликав, за повідомленнями, вона становить 15 – 31%.

Найпоширенішим типом шкірного висипу при лікарській лихоманці є макулопапульозний висип, який також називають морбіліформним (що означає «схожий на кір») або екзантематозним висипом. У пацієнтів з макулопапульозним висипом зазвичай спостерігається симетричний висип, що складається з червоних макул і папул по всьому тілу. Кропив'янка – це можливий тип шкірного висипу, пов'язаного з лікарською лихоманкою.

Тремтячий озноб, який визначається як озноб, що супроводжується тремтінням усього тіла (пропасницею), незважаючи на носіння товстої ковдри, тісно пов'язаний з бактеріємією. Однак тремтячий озноб також може виникати при медикаментозній лихоманці, що становить 36 – 51% випадків. Таким чином, наявність тремтячого ознобу не виключає діагнозу медикаментозної лихоманки. Відомо, що інші симптоми, такі як нудота, головний біль та артралгія, викликають медикаментозну лихоманку.

Важливим моментом у діагностиці лікарської лихоманки є підозра. Існує дві основні ситуації, за яких лікарську лихоманку слід розглядати як диференціальний діагноз. Одна з них – це вперше виявлена лихоманка, при якій у пацієнтів розвивається лихоманка без лихоманки більше 48 годин. Інша – це тривала лихоманка, коли лихоманка у пацієнтів тримається більше 72 годин, незважаючи на відповідне лікування лихоманкових захворювань. Клініцисти повинні знати, що не існує окремих ознак чи симптомів, які можуть діагностувати або виключити лікарську лихоманку (відсутність шкірної висипки не може бути підставою для виключення МЛ)

Коли клініцисти отримують дані про лихоманку у пацієнта в анамнезі, необхідно враховувати всі ліки, включаючи ті, що призначені іншими лікарями, або безрецептурні препарати, протягом одного місяця. Одноразове введення препарату може викликати медикаментозну лихоманку, тому слід зібрати дані про препарат, який застосовувався.

Не існує методу для постановки остаточного діагнозу медикаментозної лихоманки, коли у пацієнта лихоманка. Попередній діагноз медикаментозної лихоманки слід встановити після виключення інших критичних захворювань.

Тому обстеження пацієнтів з підозрою на медикаментозну лихоманку повинно включати ретельний збір анамнезу та фізикальне обстеження для дослідження вогнища лихоманки. Якщо проводяться лабораторні аналізи або візуалізаційні дослідження, клініцисти повинні бути обережними, щоб жоден окремий показник не міг діагностувати або виключити медикаментозну лихоманку (наприклад, відсутність еозинофілії не може бути причиною для виключення медикаментозної лихоманки). Якщо клініцисти впевнені в попередньому діагнозі медикаментозної лихоманки після обстеження на лихоманку, вони повинні припинити прийом препарату, який вважається причиною. Визначення препарату-причини може бути складним, коли різні препарати вводяться перорально або парентерально. У таких випадках може бути доцільним припинити прийом препаратів окремо кожні два-три дні, починаючи з препарату, який підозрюється як причинний. Якщо діагноз правильний, лихоманка зазвичай спадає протягом 24 – 48 годин [1, с. 97].

Основними діагностичними критеріями є:

- початок центральної температури тіла $> 37,5 - 38,0\text{ }^{\circ}\text{C}$;
- внутрішньовенне введення антибіотиків протягом > 3 днів;
- виключення інфекційних або інших неінфекційних причин гарячки.

Єдиний спосіб підтвердити, чи присутня у пацієнта МЛ, – це припинити прийом потенційно шкідливих препаратів. Початок лікування часто полягає в скасуванні прийому найбільш потенційного патологічного чинника, а згодом у послідовному припиненні використання інших передбачувано тригерних препаратів, якщо лихоманка триває. Коли необхідне продовження прийому препарату і його призначення неможливо припинити, треба обрати його функціонально подібний, але хімічно не пов'язаний, замінник. Виникають найбільші труднощі коли окремі ліки не мають задовільного замінника (для лікування певного типу раку, при стійкості мікрофлори тощо). Тоді буде доцільним попереднє призначення антигістамінних препаратів, кортикостероїдів та/або інгібіторів простагландинів, зберігаючи при цьому пильність щодо подальших медикаментозних реакцій. Якщо пацієнт отримує

терапію декількома препаратами, тоді апіорно причинами лихоманки вважаються всі припустимі ліки, тоді теоретично спочатку слід припинити прийом їх усіх. За необхідності препарати можна з обережністю включати до терапії пізніше, після того, як лихоманка цілком минає; при цьому найбільш запідозрені препарати виключаються [9, с. 1065106].

Прогноз медикаментозної лихоманки зазвичай сприятливий. Нещодавня серія випадків медикаментозної лихоманки повідомила, що 97% пацієнтів одужали без наслідків [1, с. 97].

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Someko H, Kataoka Y, Obara T. Drug fever: a narrative review. *Ann Clin Epidemiol*. 2023 May 18;5(4):95-106. doi: 10.37737/ace.23013.
2. Patel S, Ciechanowicz S, Blumenfeld YJ, Sultan P. Epidural-related maternal fever: incidence, pathophysiology, outcomes, and management. *Am J Obstet Gynecol*. 2023 May;228(5S):S1283-S1304.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2022.06.026.
3. Ізюмська ОМ, Коваль ТІ, Марченко ОГ, та ін. Гарячка невідомого походження: алгоритм діагностики і тактика ведення пацієнта. *Інфекційні хвороби*, 2023;1(111):46-56. doi:10.11603/1681-2727.2023.1.13925.
4. Someko H, Okazaki Y, Kuniyoshi Y, et al. Prevalence of Drug Fever among Cases of Nosocomial Fever: A Systematic Review and Meta-analysis. *Intern Med*. 2024 Apr 15;63(8):1067-1074. doi: 10.2169/internalmedicine.2322-23.
5. Yilmaz M, Yasar C, Aydin S, et al. Rifampicin-Induced Fever in a Patient with Brucellosis: A Case Report. *Drug Saf Case Rep*. 2018 Feb 9;5(1):9. doi: 10.1007/s40800-018-0074-3.
6. Bongers KS, Salahudeen MS, Peterson GM. Drug-associated non-pyrogenic hyperthermia: a narrative review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Jan;76(1):9-16. doi: 10.1007/s00228-019-02763-5.
7. Horseman M, Panahi L, Udeani G, et al. Drug-Induced Hyperthermia Review. *Cureus*. July 26. 202214(7): e27278. doi:10.7759/cureus.27278.