© Коллектив авторов, 2011

С.С. Постников, М.Н. Костылева, А.Н. Грацианская

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЛИХОРАДКА

Кафедра клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ Росздрава, Российская детская клиническая больница, Москва

В статье обзорного характера привлекается внимание практических врачей к проблеме медикаментозно-асоциированной лихорадки, нередкому, но плохо диагностируемому состоянию. Рассматриваются основные ее формы и механизмы развития, группы и факторы риска. Предлагаются некоторые меры, позволяющие заподозрить лекарственную лихорадку, а также способы ее коррекции.

Ключевые слова: *лекарство как пироген, гиперсенситивность, фармакогенетика, фармакодинамика, факторы и группы риска, меры коррекции.*

Article-review take notice of practitioners-pediatricians to the problem of drug-induced fever – not infrequent but poorly diagnosed side reaction. It Authors describe its main variants and mechanisms of its development, risk groups and risk factors and proposes some measures which assist to recognize iatrogenic fever and approaches to its correction.

Key words: *medicament as pyrogene, hypersensitivity, pharnacogenetics, pharmacodynamic, risk groups and risk factors, measures of correction.*

Повышение температуры тела является одной из главных и частых причин обращения к врачу амбулаторной практики, а лихорадка неясного генеза (ЛНГ) остается актуальной проблемой для клиницистов на протяжении многих лет: ее нерасшифрованность иногда достигает значительных цифр – 55,6% [1].

Но прав В.М. Делягин [2]: «Сколько бы статей не было посвящено лихорадке, всегда найдется, что дописать и что досказать».

Наша статья о лихорадке, связанной с применением лекарств (ЛЛ).

Лихорадка в общем понимании – адаптивная физиологическая реакция, которая представляет собой организованный и координированный ответ термоцентра на болезнь или иное повреждение. При лихорадке пироген влияет на установочную точку в ЦНС, которая начинает воспринимать имеющуюся температуру как низкую и стимулирует все ответственные системы для ее повышения [3].

ЛЛ – аномальное, патологическое явление, достаточно частое, но редко диагностируемое состояние. Это фебрильная реакция, по времени совпадающая с применением лекарственных средств (ЛС) при отсутствии других условий для ее возникновения. Основной особенностью ЛЛ и несомненным ее доказательством является исчезновение пирексии после отмены «виновного» препарата, при этом больной должен оставаться афебрильным в течение по крайней мере 72 ч после нормализации температуры тела.

ЛЛ, таким образом, является, как правило, диагнозом исключения, особенно в тех случаях, когда она является единственным или основным проявлением лекарственной непереносимости [4, 5].

Истинную частоту ЛЛ трудно оценить вследствие недостаточного числа сообщений от врачей на эту тему и часто неправильного диагноза, поэтому приводятся разные данные: 3–5% в общей структуре побочных реакций на ЛС [6] и 5–15% у госпитальных больных [7].

Трудности выделения, например, лихорадки, связанной с применением антибиотиков (АБ), в значительной степени связаны с ментальностью большинства врачей [8]:

1) трактовка лихорадки прежде всего как проявление инфекции;

Контактная информация:
Постников Сергей Сергеевич – д.м.н., проф. каф. клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Росздрава
Адрес: 117437 г. Москва, ул. Островитянова, 1
Тел.: (495) 936-90-28, **E-mail:** clinpharm@rambler.ru
Статья поступила 17.03.11, принята к печати 8.06.11.

2) трактовка предполагаемой инфекции как бактериальной;

3) назначение антибактериальных препаратов без верификации бактериальной инфекции;

4) неадекватно длительная антибактериальная терапия в ожидании «эффекта»;

5) назначение других АБ ввиду «неэффективности» предыдущих;

6) недооценка или невыявление дополнительных данных (анамнестических, клинических, лабораторных);

7) своеобразная «термофобия» (особенно в педиатрической практике) и назначение АБ в качестве «жаропонижающих» средств, которые сами могут быть причиной лихорадки.

Практика также показывает, что существует явная недооценка лекарственной патологии. Так, в алгоритме диагностики ЛНГ у детей, предложенной С.П. Кокоревой [9], нет даже упоминания о возможности ЛЛ, хотя указывается на нерасшифрованность ЛНГ в 6,2% случаев.

Выделяют несколько **механизмов ЛЛ** [4, 10], которые можно условно разделить на 2 группы – связанные с особенностями больного и обусловленные особенностями ЛС, а также процедурой их введения.

I. ЛЛ, связанная с особенностями больного.

1. Иммунологический механизм. Гиперчувствительность больного – наиболее частый механизм ЛЛ, а наиболее вероятный тип чувствительности опосредуется через гуморальную систему.

Во-первых, ЛС могут действовать как полные антигены.

Во-вторых, ЛС с низкой молекулярной массой могут присоединяться к сывороточным протеинам с образованием «искусственных коньюгированных антигенов» (гаптенов).

В-третьих, лекарства или их метаболиты могут ацетилировать белки, придавая им свойства антигенов [11].

Формирование циркулирующего комплекса антиген–антитело в комбинации с комплементом может стимулировать высвобождение пирогенов (ИЛ1, ФНОα) из гранулоцитов, что и вызывает пирексию.

По-видимому, возможен и реагиновый тип лекарственной аллергии с развитием лихорадки [11, 12].

Существуют несколько видов проявлений гиперчувствительности с участием ЛС, где лихорадка является единственным или одним из ее симптомов.

Лихорадка – единственное проявление лекарственной аллергии

Считается, что такая ЛЛ не имеет специфических признаков, позволяющих ее отличить от лихорадки другого происхождения. Тем не менее, существуют некоторые ориентиры, на основании которых можно ее заподозрить.

Ее можно подозревать, например, когда на фоне улучшающегося состояния, при отсутствии явных очагов бактериальной инфекции, относительной брадикардии, несмотря на продолжающуюся АБ-терапию, лихорадка сохраняется, что является ключевыми клиническими признаками, а главным аргументом в пользу лекарственного происхождения лихорадки – ее прекращение после отмены подозреваемого препарата, что обычно происходит через 48–72 ч.

У части больных (18–29%) наряду с лихорадкой могут отмечаться кожные проявления гиперчувствительности [13–15].

Среди лабораторных признаков возможной медикаментозной причины лихорадки можно назвать следующие: часто наблюдаемая умеренная эозинофилия, повышение печеночных трансаминаз (не более 2 норм) у 90%, небольшое и транзиторное повышение ЛДГ у 51% больных, снижение общего количества Т-лимфоцитов и их субпопуляций, а также нейтрофилов и тромбоцитов при уровне прокальцитонина <0,5 нг/мл [4, 16–18].

Лихорадка с системными проявлениями

Иногда лихорадка как следствие повышенной чувствительности к ЛС может сопровождаться тяжелыми системными проявлениями, из которых наиболее частыми являются мультиформная сыпь, увеличение лимфоузлов (внутренних и наружных), гепатит, легочные инфильтраты с эозинофилией, миокардит [7]. К числу редких относится лимфоцитарный менингит и отек мозга [19].

Среди лабораторных признаков этого ***гиперсенситивного синдрома*** называют лейкемоидную реакцию, лимфоцитоз, эозинофилию.

Гиперсенситивный синдром наиболее часто ассоциируется с применением аллопуринола, тербенафина, сульфонамидов, пенициллина, тетрациклина, миноциклина.

Полагают, что в этом случае ЛС действует как суперантиген, вызывая гиперактивацию лимфоцитов с массивным выделением пирогенных цитокинов [19].

По другой, гаптеновой гипотезе, реактивные метаболиты миноциклина, присоединяя белок, образуют антиген, который, в свою очередь, в комплексе с антителом может стимулировать высвобождение эндогенных пирогенов [17].

Гиперсенситивнй синдром является жизнеугрожающим состоянием, при этом смертность может достигать 10% и обусловливаться печеночной или сердечно-сосудистой недостаточностью [7, 19].

Другим проявлением гиперчувствительности к лекарствам в форме лихорадки с системными проявлениями является ***реакция, напоминающая сывороточную болезнь*** (serum sickness like reaction–SSLR).

Вероятнее всего – это аллергическая реакция III типа с поздним началом обычно на 6–21-й день

(но может и через 4–6 недель) и в большинстве случаев связывается с применением АБ.

Общая ее частота – примерно 0,2%, но в педиатрической практике – 0,5%, что связывается с частым применением АБ у детей, прежде всего цефаклора и амоксициллина.

Главными симптомами SSLR являются лихорадка и лимфоаденопатия, но могут также наблюдаться артралгии, в основном в крупных суставах, миалгии, различного типа сыпи, отеки (верхние и нижние конечности, лицо, шея).

Лабораторные признаки SSLR: обычно лейкоцитоз (иногда со сдвигом влево), повышение печеночных трансаминаз, щелочной фосфатазы, ЛДГ [10].

Аллергические реакции на вводимый препарат по быстроте развития клинических проявлений, в частности, могут быть острыми (в пределах часа, иногда уже при первом введении, например, стрептомицина [12], клоксациллина [20], изониазида [21]).

Подострые или замедленные (отсроченные) аллергические реакции с лихорадкой развиваются через несколько часов или дней и даже недель или месяцев от начала применения ЛС: пиперациллин, ванкомицин, сульфонамиды, миноциклин [13, 17, 19, 22, 23].

Однако одно и то же ЛС, например, изониазид может быть причиной развития как острой, так и отсроченной лихорадочной реакции [21].

Соответственно аллергическому механизму ЛЛ можно выделить факторы и группы риска.

Это прежде всего различные аллергические и аутоиммунные заболевания у родителей (особенно у матерей), антибиотикотерапия β-лактамами во время беременности с внутриутробной сенсибилизацией.

Это также отягощенность перинатальной патологией (нейровегетативная лабильность), ранний возраст (незрелость теплоцентра). Возможно именно поэтому, по данным [15], ЛЛ как проявление лекарственной аллергии у детей первого года жизни встречается столь часто – 76,4%.

Некоторую роль играет половая принадлежность: показатели распространенности лекарственной аллергии среди девочек составляют 3:1000, а среди мальчиков – 2:1000 [15].

Определенные категории больных более других склонны к развитию ЛЛ: это больные муковисцидозом вследствие их гипериммунного статуса, а также онкологические больные, чья грубо измененная иммунологическая реактивность делает их более чувствительными к ЛС [4].

К фоновой отягощенности относятся также избыточно белковая пища и дисплазия соединительной ткани [3, 24].

Некоторые классы ЛС чаще других являются причиной ЛЛ – это прежде всего АБ, а среди них – β-лактамы [10, 14, 25].

К факторам риска следует также отнести и парентеральный путь введения ЛС.

2. Фармакогенетический механизм. Этот механизм, как и предыдущий иммунологический, является дозонезависимым.

У определенной части больных идиосинкратические реакции на ЛС могут развиваться вследствие наследственной (генетической) предрасположенности. Два наиболее известных примера:

а) злокачественная гипертермия, развивающаяся при индукции общей анестезии с одновременным использованием деполяризующих миорелаксантов и характеризующаяся выраженным подъемом температуры тела (>40 ^{0}C), мышечной ригидностью, аритмией, тахикардией и гипотензией.

Механизм этого явления (1:20 000 с высокой до 70% летальностью), как считают, обусловлен мутацией кальциевых каналов в мышечном саркоплазматическом ретикулуме, что приводит к аномальному выходу кальция в миоплазму с развитием катаболических реакций и продукцией большого количества тепла [26].

б) некоторые группы ЛС (в первую очередь АБ, а также нестероидные противовоспалительные препараты – НПВП, противомалярийные средства, простые анальгетики, всего более 140 препаратов) могут вызывать гемолитическую реакцию у лиц с дефицитом Г-6-ФДГ или глютатиона с выделением из разрушенных эритроцитов эндогенных пирогенов. Напомним, что 7–10% азербайджанского этноса являются носителями дефектного гена Г-6-ФДГ.

II. ЛЛ, обусловленная свойствами ЛС и процедурой их введения.

1. Качество препарата: лихорадка может быть вызвана контаминацией препарата пирогенами, не удаленными при производстве АБ и химиотерапевтических препаратов.

2. Вакцины и аллергоэкстракты могут вызывать пирексию, поскольку содержат бактериальные и вирусные пирогены.

3. Лихорадка может быть также вызвана самой иньекцией, как результат флебита после инфузии раздражающих растворов (цефалоспорины, ципрофлоксацин, ванкомицин) или стерильных абсцессов после внутримышечного введения пентазоцина с выделением пирогенов клетками воспаления [10].

4. При инфузии таких препаратов, как амфотерицин В и блеомицина сульфат, пирогенные реакции возникают в результате высвобождения эндогенных пирогенов (ИЛ1, ФНОα) из гранулоцитов. Особенностью лихорадки этого типа является ее возникновение обычно уже во время введения препарата или в пределах нескольких часов. Отсроченные реакции (формирование стерильных абсцессов) – редкость.

5. Лихорадка, обусловленная фармакологическим эффектом ЛС:

а) классический пример этого типа лихорадки – развитие фебриллитета при лечении пенициллином спирохетозов (сифилис, лептоспироз, боррелиоз). Полагают, что в этом случае эндотоксин липополисахарид, являющийся составной частью клеточной стенки погибших бактерий, и служит причиной фебрильной реакции, которая обычно развивается через 6–8 дней от начала АБ-терапии;

б) другим примером является лихорадка, возникающая при лечении противоопухолевыми средствами (винкристин, аспарагиназа, цисплатин): поврежденные опухолевые клетки высвобождают эндогенные пирогены, которые действуют на гипоталамус, вызывая пирексию;

в) основным или побочным действием следующих групп ЛС является нарушение терморегуляции (повышение теплопродукции или уменьшение теплоотдачи) через влияние, в частности, на вегетативную нервную систему с результирующей гипертермией:

• антихолинергический эффект: атропин, антигистаминные препараты, трициклические антидепрессанты;

• симпатомиметический эффект: амфетамин, эпинефрин;

• разные: левотироксин, фенотиазин, антиконвульсанты (топамакс, вальпроаты).

Лекарства, обладающие антихолинергическим действием, а также некоторые антиконвульсанты уменьшают теплопотери через контроль секреции потовых желез с результирующим снижением потоотделения, сухостью кожи и интермиттирующей гипертермией в сочетании с общей слабостью и головной болью.

Симпатомиметик амфетамин действует как экзогенный пироген на сам гипоталамус, вызывая лихорадку, а эпинефрин повышает температуру тела через периферическую вазоконстрикацию (уменьшение теплоотдачи).

Левотироксин – пример ЛС, которое увеличивает скорость метаболизма и, следовательно, напрямую повышает теплопродукцию, вызывая гипертермию [4].

Меры по коррекции (лечению) ЛЛ

В первую очередь это отмена «виновного» препарата. Но его идентификация – не простое дело. К тому же проведение провокационной пробы у детей – спорная, нерешенная, нередко опасная и просто невозможная процедура. Поэтому в зависимости от тяжести сопроводительной реакции, может быть, правильным являлась бы отмена всех подозреваемых препаратов, особенно из группы высокого риска и тех, которые были добавлены недавно или всех не жизненно важных лекарств, т.е. максимально облегчить лекарственную нагрузку. Нормализация температуры тела обычно происходит в течение 48–72 ч, однако этот процесс может затянуться, если отмена препаратов осуществляется медленно, особенно методом исключения. Разумеется, отмена препаратов должна проводиться осмотрительно, поскольку в отдельных случаях польза от продолжения терапии может перевешивать риск продолжающей лихорадки. В ситуации, когда требуется продолжение лечения, например бактериальной инфекции, был бы правильным переход на АБ другой химической группы.

Однако некоторые ЛС не имеют адекватной замены как, например, при лечении отдельных видов опухоли или высокорезистентных микробов. В этих случаях, а также при развитии гиперсенситивного синдрома и реакции, напоминающей сывороточную болезнь, может быть успешным применение кортикостероидов, антигистаминных препаратов и НПВП [4, 10]. Не менее сложная ситуация со злокачественной гипертермией: применяемый в этих случаях за рубежом блокатор кальциевых каналов дантролен [26] не зарегистрирован в России. В распоряжении врачей РФ имеется только один блокатор кальциевых каналов для внутривенного введения – изоптин.

В заключение хочется еще раз сказать, что безопасных лекарств нет и быть не может, что бы ни говорилось в рекламе, и что одним из проявлений лекарственной патологии может быть лихорадка, что следует учитывать, в частности, при дифференциальной диагностике ЛНГ.

Врачи должны быть также осведомлены о группе ЛС, «уличенных» в качестве причины лихорадки [4, 10].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Цопа Т.В., Крамарь Л.В., Мухина Н.В. и др.* Лихорадка неясного генеза у детей. Детские инфекции. Приложение «Материалы конгресса». М., 2007: 177.

2. *Делягин В.М.* Педиатр около лихорадящего ребенка. РМЖ. 2007; 15 (19): 1–8.

3. *Васечкина Л.И., Тюрина Т.К.* Использование нурофена для уточнения лихорадки неясного генеза. Практика педиатра. 2007; 3 (2): 33–36.

4. *Patel RA, Gallagher YG.* Drug fever. http//www. medscape, com/viewarticle/715177_pri.

5. *Takayuki T, Shinichi T.* Spiking fever induced by isoniazid and rifampicin for mycobacterium avium complex infection. Medical Journal of Jbaraki Prefectural Hospital. 1998; 16 (2): 67–70.

6. *Дворецкий Л.И.* Лихорадка неясного генеза: реальна ли расшифровка? РМЖ. 1998; 6 (8): 505–515.

7. *Виноградова О.М., Виноградова Л.Г.* Клиническое разнообразие лекарственных осложнений. Клин. мед. 1985; 5: 82–86.

8. *Дворецкий Л.И.* Программа диагностического поиска при лихорадке. Инфекции в амбулаторной практике. Вып. 1. М.: Центр по биотехнологии, медицине и фармации, 2002: 5–17.

9. *Кокорева С.П. и др.* Длительные фебрильные лихорадки у детей. Вопр. практ. пед. 2009; 4 (5): 62–65.

10. *Wilson SM.* Temperature dysregulation. In: Drug-induced diseases. Prevention, Detection and Management. 2 ed. Eds. J.E. Tisdale, D.A. Miller. Bethesda: American Society of

Health-System Pharmacetics, 2010; Ch. 34: 644–683.

11. *Кукес В.Г.* Клиническая фармакология. М.: ММА, 1991: 442 с.

12. *Feldbaum JS, Silverstein H.* Streptomycin drug fever during treatment of bilateral Menier's disease. Arch. Otolaryngol. 1984; 110 (8): 538–539.

13. *Smith PF, Taylor CT.* Vancomycin-induced neutropenia associated with fever: similarities between two immune-mediated drug reactions. Pharmacotherapy. 1999; 19 (2): 240–244.

14. *Oizumi K, et al.* Clinical study of drug fever induced by parenteral administration of antibiotics. Tohoku J. Exp. Med. 1989; 159 (1): 45–46.

15. *Ходжаева У.Ф.* Распространенность, клинические варианты лекарственной аллергии у новорожденных и детей первого года жизни: Автореф. дисс. … канд. мед. наук. Душанбе, 2007.

16. *Hearing SD, Playfor S, Bentley SJ.* High fever induced by sulphasalazine. BMJ. 1995; 311: 1204.

17. *Grim SA, Romanelli F, Jennings PR, et al.* Late-onset drug fever associate with minocyclin: case report and review of the literature. Pharmacology. 2003; 23 (12): 1059–1062.

18. *Васечкина Л.И., Тюрина Т.К.* Дифференциальная диагностика лихорадки неясного происхождения. Вестн. пед. фармакологии и нутрициологии. 2007; 4 (1): 46–50.

19. *Lefebvre N, et al.* Minocyline-induced hypersensivity syndrome presenting with meningitis and brain edema: a case report. Journal of Medical Case reports. 2007; 1: 22 doi: 10. 1186/1752-1947-1-22.

20. *Portnoy J, Torchinsky A, Mendelson J.* Febrile reaction after cloxacillin. CMA Journal. 1975; 112: 280.

21. *Dasta J, Prior J, Kurzrok S.* Jsoniazid-induced fever. Chest. 1979; 75 (2): 196–197.

22. *MacNeil M, et al.* Fever, lymphadenopathy, eosinophilia, lymphocytosis, hepatitis and dermatities: a severe adverse reaction to minocycline. J. Amer. Acad. Dermatol. 1998; 38 (1): 132–133.

23. *Воронкова Н.В., Петрухин А.С., Пылаева О.А. и др.* Рациональная антиэпилептическая фармакология. Руководство для врачей. М.: Бином, 2008: 33.

24. *Братанов Б., Станчев З.* Хронические температурные состояния в детском возрасте: Пер. с болг. София: Медицина и физкультура, 1963: 340 с.

25. *Land R, Lister M, Ravid M.* Adverse reactions to prolonged treatment with high doses of carbenicillin and ureidopenicillins. Rev. Infect. Dis. 1991; 13 (1): 68–72.

26. *Saper CB, Breder CD.* Neurological basis of fever basis of fever. N. Engl. J. Med. 1994; 330: 1880–1886.

© Ассоциация Б.С.Р. Российский С.Р. 2011