

Tab. 5. Mechanismy polékových horeček a příklady léčiv

Mechanismus	Příklady léčiv
Lékové hypersenzitivní reakce (LHR) LHR mohou být alergické i nealergické. Imunologicky podmíněné LHR se nazývají lékové alergie.	Allopurinol, karbamazepin, fenytoin, metyldopa, heparin, fenobarbital, lamotrigin, betalaktámová antibiotika, sulfonamidy, minocyclin, nitrofurantoin, vankomycin, dapson
Lékové idiosynkrazie Geneticky determinovaná, kvalitativně abnormální reakce na léčivo vyvolaná metabolickým nebo enzymatickým defektem.	Maligní hypertermie ■ hlavní léčiva se spouštěcím potenciálem jsou sukcinylcholin (depolarizující myorelaxancium) a inhalační anestetika latrogně indukovaná hemolytická anémie spojená s horečkou manifestace deficitu glukóza-6-fosfát dehydrogenázy ■ aspirin, antibiotika – nitrofurantoin, sulfametoxazol, chloramfenikol, ciprofloxacin, antimalarika a další
Léčiva, která mohou za určitých okolností vyvolat syndromy, mezi jejichž příznaky patří horečka Rizikovými faktory jsou v tomto případě velikost dávky léčiva a/nebo kombinace těchto léčiv.	Serotoninový syndrom ■ inhibitory monoaminoxidázy (moklobemid), selektivními inhibitory zpětného vychytávání serotoninu, venlafaxin, amitriptylin, lithium, fentanyl, tramadol, metamfetamin, kokain, linezolid, triptany, karbamazepin Maligní neuroleptický syndrom ■ léčiva s výrazným centrálním antidopaminovým působením (např. haloperidol)
Porucha termoregulačních mechanismů Zvýšení tvorby tepla nebo omezení jeho výdeje.	Hormony štítné žlázy Sympatomimetika s psychostimulačními účinky ■ metamfetamin, metylfenidát, fentermin Léčiva s anticholinergním účinkem (především jejich kombinace) ■ tricyklická antidepresiva, fenotiazinová antipsychotika, H1 antihistaminika 1. generace, léčiva v terapii hyperaktivního močového měchýře (solifenacin, trospium, oxybutinin apod.)
Důsledek aktivity pyrogenů	Uvolnění IL-1 stimulace neuronů v předním hypothalamu a nastavení termoregulačního centra na vyšší hodnotu ■ amfotericin B, bleomycin Uvolnění endotoxinu z gramnegativních bakterií do krevního řečiště ■ baktericidní antibiotika (Jarisch-Herxheimerova reakce) Uvolnění endogenních pyrogenů z odumřelých nádorově transformovaných buněk ■ cytostatika: bleomycin, hydroxyurea, deriváty platiny, vincristin Kontaminace léčivého přípravku pyrogenem ■ v procesu výroby ■ během jeho bezprostřední přípravy před aplikací ■ v důsledku porušení aseptických zásad při aplikaci samotné

Zpracováno autory podle (14, 20, 21, 24)

v diferenciální diagnostice maligních a infekčních příčin horečky, avšak jeho specifita je stále předmětem diskuzí (10, 19). V tabulce 4 jsou uvedeny nejčastější hematologické a onkologické příčiny FUO.

Polékové horečky

Horečka může být jedinou nežádoucí reakcí na podání celé řady léků (20). V současnosti je rozlišováno celkem pět základních mechanismů, jakými léčivý přípravek dokáže vyvolat horečku (viz Tab. 5). Nejčastější jsou hypersenzitivní reakce spojené s tvorbou imunokomplexů nebo T-buněčnou imunitní odpovědí na samotný lék či jeho metabolity. K rozvoji hypersenzitivní reakce může docházet v řádu několika dní až několika let od prvního podání léku. Vysazení léku vede k promptnímu poklesu teploty, zatímco opakovaná expozice znovu vyvolá horečku (21). V naprosté většině případů k odeznění horečky dochází do 96 hodin po vysazení kauzálního léku, ačkoliv horečka může přetrvávat i delší dobu, zejména dojde-li k narušení funkce orgánů zajišťujících metabolismus léku anebo u látek s velmi dlouhým poločasem vylučování (např. teikoplanin) (20–22). Mezi nejrizikovější léčiva vyvolávající polékové horečky patří zejména antiepileptika a antibiotika, přičemž odhadována četnost hypersenzitivních reakcí dosahuje až 1 na 5 000 léčených pacientů (23). Horečka může být

doprovázena lymfadenopatií, hepatocelulární lézí, zvýšením zánětlivých parametrů, zmnožením mononukleárů a nálezem atypických lymfocytů v periferní krvi. Často se vyskytují kožní projevy v podobě generalizovaného morbiliformního exantému anebo závažnějších reakcí typu Stevens-Johnsonova syndromu či toxické epidermální nekrolýzy. Jako DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) syndrom se označuje vzácná a potenciálně život ohrožující hypersenzitivní poléková reakce zahrnující kožní projevy, změny v krevním obraze (eozinofilie, atypická lymfocytóza) a postižení vnitřních orgánů. Mezi nejčastější manifestace orgánového postižení patří hepatitida a intersticiální nefritida, ačkoliv zasažen může být prakticky kterýkoliv orgán (11, 24). Přerušování podávání suspektního léčiva a následná reexpozice bývá mnohdy jedinou cestou k diagnóze.

Diagnostický postup

Stanovení etiologie horečky nejasného původu patří mezi nejobtížnější diferenciálně-diagnostické úkoly ve vnitřním lékařství. V etiologii se uplatňuje více než 200 různých jednotek (7). Jednotlivé skupiny onemocnění bývají často doprovázeny charakteristickou skupinou „malých“ symptomů, z nichž každý sám o sobě obvykle má pouze nízkou specifitu. Avšak pokud je na ně nahlíženo v souvislostech, mohou na-