

## ARTYKUŁ POGŁĄDOWY/REVIEW PAPER

Otrzymano/Submitted: 04.12.2015 • Zaakceptowano/Accepted: 16.12.2015

© Akademia Medycyny

### Chory z hipertermią w Oddziale Intensywnej Terapii – zakażenie, a może niepożądane działanie stosowanych leków?

### *Ill with hyperthermia in the Intensive Care Unit – infection, and perhaps adverse effects of drugs?*

Jarosław Woron<sup>1,2</sup>, Elżbieta Dobrowolska<sup>1</sup>, Wojciech Serednicki<sup>1</sup>, Joanna Zorska<sup>1</sup>, Jerzy Wordliczek<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków

<sup>2</sup> Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Farmakologii, Wydział Lekarski, Uniwersytet Jagielloński, Collegium Medicum, Kraków



## Streszczenie

Gorączkujący pacjenci w OIT (Oddziale Intensywnej Terapii) często traktowani są jako pacjenci z infekcją i w związku z tym otrzymują antybiotyki. Niejednokrotnie rozpoznanie infekcji opiera się wyłącznie na występowaniu gorączki, pomimo że inne markery infekcji oraz badania mikrobiologiczne są negatywne. Warto w takich przypadkach zastanowić się czy przyczyną gorączki nie są przypadkiem stosowane u pacjenta leki. Wiele leków stosowanych w OIT, a w szczególności antybiotyki mogą indukować na podstawie różnych mechanizmów gorączkę, co należy uwzględnić w rozpoznaniu różnicowym. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 427-432.*

*Słowa kluczowe: gorączka, intensywna terapia, niepożądane działania leków*

## Abstract

Febrile patients in ICU (Intensive Care Unit) are often treated as patients with the infection and thus receive antibiotics. Often the diagnosis of infection is based solely on the presence of fever, although other markers of infection and microbiological tests are negative. It is in such cases consider whether the causes of the fever are not accidentally used in the patient's medication. Many drugs used in the ICU, particularly antibiotics can induce based on different mechanisms fever, which should be considered in the differential diagnosis. *Anestezjologia i Ratownictwo 2015; 9: 427-432.*

*Keywords: hyperthermia, intensive therapy, side effects of drugs*

Pacjenci leczeni na oddziałach intensywnej terapii (OIT) stanowią zaledwie 5-7% ogółu chorych leczonych w szpitalu. Tymczasem zakażenia w tej grupie chorych występują 5-10 razy częściej niż u pacjentów z innych oddziałów. Najczęściej u pacjentów OIT występują zakażenia układu oddechowego, moczowego, krwi

oraz zakażenia ran. Aby określić, czy zakażenie zostało nabyte poza oddziałem szpitalnym, czy w trakcie pobytu chorego w szpitalu, bierze się pod uwagę czas wystąpienia objawów infekcji [1]. Do cech ogólnych zakażenia należą:

- gorączka (> 38,3°C)

- hipotermia ( $< 36^{\circ}\text{C}$ )
- tachykardia
- *tachypnoe* oraz znaczny obrzęk.

W zakażeniu o ciężkim przebiegu, w sepsie lub we wstrząsie septycznym mogą wystąpić dodatkowo wskaźniki dysfunkcji narządowej [1].

Grupa wskaźników dysfunkcji narządowej obejmuje:

1. Układ krążenia:
  - a. spadek ciśnienia skurczowego poniżej 90 mmHg lub spadek ciśnienia skurczowego o co najmniej 40 mmHg
  - b. spadek ciśnienia średniego (MAP) poniżej 70 mmHg przez co najmniej 1 h pomimo uzupełniania płynami.
2. Układ oddechowy:
  - a. niedotlenienie krwi tętniczej, które wymaga wentylacji mechanicznej lub tlenoterapii przez maskę
  - b. niedotlenienie wyrażone matematycznie:  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$  ( $\text{PaO}_2$  – prężność tlenu wyrażona w mmHg;  $\text{FiO}_2$  – stężenie tlenu w mieszaninie oddechowej)
  - c. niewydolność oddechową określa się również jako spadek prężności tlenu poniżej 75 mmHg u osoby bez choroby układu oddechowego lub układu krążenia bądź obu naraz.
3. Układ moczowy:
  - a. spadek diurezy poniżej 0,5 ml/kg/h pomimo prawidłowego nawodnienia
  - b. wzrost stężenia kreatyniny o  $> 0,5$  mg/dl (44,2  $\mu\text{mol/l}$ ).
4. Małopłytkowość – spadek liczby płytek poniżej 100 000 lub spadek liczby płytek o 30% w ciągu doby.
5. Zaburzenia krzepnięcia – INR  $> 1,5$  lub APTT  $> 60$  s.
6. Niedrożność porażenna jelit.
7. Hiperbilirubinemia – wzrost stężenia bilirubiny powyżej 4 mg/dl (70  $\mu\text{mol/l}$ ).
8. Ośrodkowy układ nerwowy – nagłe zaburzenia świadomości lub zmiany zachowania, które są niezwiązane z innymi stanami chorobowymi ani przyjmowaniem leków.

Do wskaźników niewydolności perfuzji tkankowej należy wzrost stężenia mleczanów powyżej 27 mg/dl (3 mmol/l) oraz opóźnienie powrotu włóscizkowego lub wybroczyny skórne.

W przypadkach zakażenia o szczególnie ciężkim

przebiegu objawy miejscowe mogą nie występować lub mogą być słabo wyrażone. Chory może prezentować tylko objawy dysfunkcji narządowej dotyczącej jednego lub większej liczby narządów [1,2].

Podstawowym badaniem laboratoryjnym jest morfologia krwi, a w niej liczba krwinek białych i rozmaz krwi obwodowej. Wzrost liczby leukocytów powyżej normy, rozmaz krwi obwodowej z przesunięciem w lewo (powyżej 10% młodych form komórek) wskazuje na stan zapalny w organizmie. Ważnym parametrem w ocenie odpowiedzi organizmu na zakażenie jest bezwzględna liczba limfocytów według wzoru odsetkowego i ich bezwzględna liczba.

W diagnostyce istotne są markery, które są powszechnie oznaczane w praktyce klinicznej [1,2].

### Białko C-reaktywne (CRP)

To białko, produkowane przez wątrobę, określane jest jako białko ostrej fazy. W surowicy ludzi zdrowych nie przekracza wartości 5-10 mg/l. Jest czułym, ale mało swoistym wskaźnikiem diagnostycznym (czułość 30-97%, swoistość 31-100%).

Obserwowano również wzrost jego stężenia w rozległych urazach i chorobach nowotworowych.

Maksymalne stężenie osiąga w okresie 1-3 doby po zadziałaniu czynnika uszkadzającego. Po skutecznym leczeniu wraca do poziomu wyjściowego po 7-10 dobach, co czyni go mało użytecznym w monitorowaniu skuteczności leczenia przeciwbakteryjnego. Obserwacje przeprowadzone w różnych ośrodkach wykazały zmniejszoną przydatność oznaczania CRP u noworodków i wcześniaków. Wzrost tego markera jest opóźniony w stosunku do innych markerów ostrej fazy (prokalcytoniny,  $\alpha$ -1antytrypsyny, inhibitorów i prozapalnych cytokin). Ze względu na przedstawione opóźnienie wskazane jest oznaczanie co najmniej kilku markerów w tej grupie wiekowej.

Nie można różnicować etiologii zakażenia, oznaczając tylko poziom CRP w surowicy, co więcej poziom CRP, ale nie prokalcytoniny może również wzrastać w reakcjach polekowych, co należy uwzględnić w diagnostyce różnicowej [1,2].

### Prokalcytonina (PCT)

Prokalcytonina jest białkiem produkowanym w komórkach C tarczycy, które należą do komórek neuroendokrynych. Izolowano ją również z nadnerczy,

rdzenia kręgowego, mózgu, płuc, tkanki tłuszczowej oraz przewodu pokarmowego.

Sama PCT nie wykazuje aktywności hormonalnej. Jest również niezależna od aktywności hormonalnej tarczycy. Jej rola fizjologiczna nie została do końca wyjaśniona.

U zdrowych osób stężenie prokalcytoniny w surowicy wynosi poniżej 0,1 ng/ml. Osiągane przez PCT stężenia mogą być wskazówką do rozpoznania poszczególnych postaci klinicznych infekcji. Wzrost PCT następuje w ciągu 2-4 h po zadziałaniu czynnika uszkadzającego. Natomiast do maksymalnego wzrostu stężenia prokalcytoniny dochodzi w ciągu 6-8 h. Prokalcytonina (PCT) jest stosunkowo czułym i swoistym markerem zakażenia bakteryjnego (czułość 74-100%, swoistość 70-100%). PCT może służyć jako marker ciężkich infekcji w zakażeniach, w których nie można bezpośrednio wykryć czynnika etiologicznego, a objawy kliniczne są niecharakterystyczne. Wzrost stężenia PCT w odpowiedzi na zakażenie następuje wcześniej niż CRP, leukocytoza lub OB, co powoduje, że jest bardzo przydatny, szczególnie w OIT. Ma to kolosalne znaczenie w przypadkach zakażeń u małych dzieci. Trzeba jednak odnotować, że u noworodków podwyższone stężenie PCT utrzymuje się przez 48 h po porodzie. Oznaczenie PCT jest wskazane w różnicowaniu zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych o etiologii bakteryjnej i wirusowej.

Wzrost stężenia PCT w zapaleniu opon o etiologii bakteryjnej powoduje szybkie włączenie skutecznego leczenia przeciwdrobnoustrojowego [1,2].

W praktyce klinicznej nierzadko spotykamy się z pacjentami, którzy leczeni są z powodu gorączki antybiotykami. Pomimo podawania antybiotyków gorączka utrzymuje się i dopiero odstawienie antybiotyków powoduje spadek gorączki. Wynika to między innymi z możliwości indukowania przez leki przeciwbakteryjne wzrostu temperatury ciała. W przypadku polekowych wzrostów gorączki u pacjentów hospitalizowanych w OIT możemy wyróżnić 5 kategorii [2,3]:

1. zmiana mechanizmów termoregulacji np. aminy katecholowe, linezolid (posiada aktywność serotonergiczną)
2. reakcje związane z podaniem leku np. wankomocyna
3. reakcje związane z farmakodynamicznym mechanizmem działania leku np. leki przeciwbakteryjne
4. reakcje idiosynkratyczne
5. reakcje nadwrażliwości.

W tabeli I zebrano leki, które mogą indukować gorączkę [2,3].

Tabela I. Leki przeciwbakteryjne indukujące gorączkę u pacjentów hospitalizowanych w OIT

Table I. Antimicrobial drugs that induce fever in hospitalized patients in ICU

ampicylina
ampicylina z sulbaktamem
cefotaksym
ceftazydym
ceftriakson
cefuroksym
fluorochinolony
imipenem
penicylina
rifampicyna
sulfonamidy
wankomocyna

Z leków przeciwwirusowych należy pamiętać, że gorączkę może indukować acyklowir i gancyklowir. Z innych leków, które mogą przyjmować pacjenci w hospitalizowani w OIT, a które mogą powodować gorączkę należy wymienić również: ibuprofen, bleomocynę, metotreksat, ranitydynę, furosemid, a także heparyny. Należy pamiętać, że jeżeli gorączka była indukowana podaniem leku to po jego odstawieniu powinna ona ustąpić do 72 godzin [2-4].

Gorączka może występować także w przypadku polekowego zespołu serotoninowego, kiedy to gorączka jest konsekwencją nadmiernej spastyki mięśni, a co za tym idzie dochodzi do nadprodukcji ciepła. U pacjentów hospitalizowanych w OIT wiele ze stosowanych leków posiada aktywność serotonergiczną, stąd też w przypadku terapii skojarzonej należy bezwzględnie unikać jednoczesnego stosowania leków o działaniu serotonergicznym. W tabeli II przedstawiono, najczęściej stosowane leki u pacjentów w OIT, które mogą być przyczyną wystąpienia zespołu serotoninowego [2,3].

Tabela II. Leki posiadające aktywność serotonergiczną stosowane w OIT

Table II. Drugs with serotonergic activity used in ICU

inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny
trójpierścieniowe leki przeciwdepresyjne
linezolid
analgetyki opioidowe - fentanyl, petydyna
metoklopramid
setrony, np. ondansetron

Oczywiście w przypadku wystąpienia zespołu serotoninowego należy zmodyfikować prowadzoną farmakoterapię, w uzasadnionych przypadkach należy odstawić leki odpowiedzialne za wystąpienie zespołu oraz należy zastosować cyproheptadynę i leczenie objawowe [3,4].

W takich właśnie przypadkach możemy rozpoznać gorączkę indukowaną lekami.

Hipertermia może powstać także jako konsekwencja działania antydopaminergicznego podawanych leków. Do najczęściej stosowanych w warunkach OIT należą metoklopramid oraz haloperidol. Oczywiście działanie antydopaminowe, które może prowadzić do hipertermii jest przynależne wszystkim klasycznym lekom przeciwpsychotycznym, a także niektórym neuroleptykom atypowym. Warto także zwrócić uwagę, że w polskich warunkach lekiem nadużywanym, działającym na układ dopaminergiczny jest metoklopramid. Zgodnie z aktualnym komunikatem bezpieczeństwa, lek ten nie może być podawany dłużej niż 5 dni [5]. W praktyce klinicznej polekowy wzrost temperatury może być związany z wystąpieniem zespołu hipertermii złośliwej.

Hipertermia złośliwa to bardzo rzadka choroba uwarunkowana genetycznie, dziedziczona w sposób autosomalny dominujący. Zdarza się raz na kilka – kilkanaście, a nawet kilkadziesiąt tysięcy znieczuleń i może mieć charakter śmiertelny. Charakteryzuje ją niezwykle szybki wzrost temperatury ciała podczas zabiegów przeprowadzanych w znieczuleniu ogólnym, zwłaszcza z użyciem wziewnych środków halogenowych i chlorku sukcyńlocholiny (suksametonium). Jest to bardzo groźne schorzenie, może prowadzić do zgonu, jednak współcześnie śmiertelność z powodu wystąpienia hipertermii nie przekracza 10%. Zmniejszenie śmiertelności wiąże się z szybkim podaniem dantrolenu sodu i wdrożeniem intensywnej terapii. Do wystąpienia tej choroby może dojść po podaniu leków z bardzo wielu grup: anestetyków dożylnych – ketaminy, anestetyków wziewnych – halotanu, izofluranu, enfluranu, fluroksenu, desfluranu, środków zwiotczających mięśnie szkieletowe – suksametonium, deksametonium, galaminy, d-tubokuraryny, leków sympatykomimetycznych, glikozydów naparstnicy, wapnia, a także w hiperkapnii lub w stanie nasilonego stresu. Nieprawidłowa, wewnątrzkomórkowa dystrybucja jonów wapnia to najważniejszy czynnik w patogenezie hipertermii złośliwej. Jony te przez kanały wapniowe patologicznie

napływają do sarkoplazmy, a to zaburza funkcjonowanie struktur wewnątrzkomórkowych. Gwałtownie narasta kwasica mleczanowa, do krążenia przedostają się produkty rozpadu komórek, takie jak wapń, fosfor, potas, fosfokinaza kreatyniny, mioglobina, zaś stężenie katecholamin wzrasta. Określenie grupy predysponowanej do reakcji hipertermicznej bazuje na wywiadzie, badaniu klinicznym i zaliczeniu do grupy ryzyka: chorzy z wybranymi chorobami układu mięśniowo-szkieletowego (miopatia central core), miotonią wrodzoną i dystrofią Duchenne’a, epizody hipertermii złośliwej w rodzinie, niewyjaśnione zgony podczas zabiegów operacyjnych i znieczulenia w rodzinie, wystąpienie gorączki lub ciemnego moczu po zabiegu operacyjnym u pacjenta. Wczesnymi objawami hipertermii złośliwej są: sztywność mięśni, tachykardia, sinica, wzrost  $P_{et}CO_2$  (ilość dwutlenku węgla obecna w wydychanym powietrzu), wzmożona potliwość. Do objawów zalicza się: wzrost temperatury, obniżenie ciśnienia, arytmie, kwasicę metaboliczną, zaburzenia elektrolitowe, rabdomiolizę i DIC (zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego). Temperatura ciała dochodzi nawet do 43-44°C, z szybkością wzrostu 1°C na 5 minut, jednak na chorobę tę wskazać już może wzrost ciepłoty o 1-2°C na godzinę. Przy podejrzeniu wystąpienia hipertermii złośliwej należy natychmiast zaprzestać podawania anestetyków i sukcyńlocholiny, wentylować chorego tlenem i podać dantrolen sodu 2,5 mg/kg mc dożylnie (do ustąpienia objawów i dawki całkowitej 10 mg/kg mc), włączyć leki antyarytmiczne, z wyłączeniem blokerów kanału wapniowego, podać wodorowęglan sodu, ochładzać pacjenta fizycznie, monitorować funkcje życiowe. Dantrolen w zespole hipertermii złośliwej jest lekiem z wyboru, który zmniejsza napięcie mięśni, jednocześnie odwracając procesy patologiczne zachodzące w mięśniach w przebiegu hipertermii złośliwej.

Warto także wspomnieć o zespole nadwrażliwości indukowanej lekami (DIHS, *drug-induced hypersensitivity syndrome*), który cechuje się występowaniem wysypki na skórze, wzrostem ciepłoty ciała oraz zajęciem narządów wewnętrznych (głównie wątroby i nerek) o udowodnionym związku przyczynowym z zastosowanym lekiem. Bocquet rozszerzając definicję tego zespołu, wprowadził termin DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), czyli - wysypka wywołana lekami z towarzyszącą eozynofilią oraz objawami ogólnymi. Leki, które są

najczęściej odpowiedzialne za wystąpienie zespołu, należą do różnych grup: przeciwpadaczkowe (głównie karbamazepina, fenytoina, fenobarbital, lamotrygina), leki przeciwbakteryjne (tetracykliny, antybiotyki beta laktamowe, sulfonamidy), leki przeciwwirusowe (abakawir, newirapina), dapson, sulfasalazyna, dobutamina, morfina, fentanyl oraz allopurinol [2,4].

Patomechanizm choroby nie jest do końca poznany, jednak arbitralnie przyjmuje się, że wystąpienie objawów polekowych jest związane z dysfunkcją cytochromu P450 oraz obecnymi w krwioobiegu biologicznie reaktywnymi metabolitami leków. Metabolity te mogą wpływać na aktywację makrofagów, eozynofili i limfocytów T, co wiąże się z uwalnianiem przez te komórki cytokin, przede wszystkim IL-5. Dane z piśmiennictwa z ostatnich lat wskazują również na możliwość reaktywacji niektórych wirusów w przebiegu DIHS, między innymi herpeswirusów (HHV-6, HHV-7), wirusa Epsteina-Barr (EBV, *Epstein-Barr virus*), wirusa cytomegalii (CMV, *cytomegalovirus*), co jest związane z procesem replikacji wirusowego DNA przez pobudzone komórki immunokompetentne. Pierwsze objawy DIHS pojawiają się zazwyczaj około 1-8 tygodni po zapoczątkowaniu terapii wymienionymi lekami [2,4]. Wzrasta ciepłota ciała, do której dołącza się zlewna, rumieniowa wysypka obejmująca różne okolice ciała, najczęściej twarz, górną część tułowia oraz kończyny, czasem z towarzyszącym obrzękiem twarzy i zmianami na wargach i śluzówce jamy ustnej, oraz zajęcie narządów wewnętrznych - wątroby, nerek, rzadziej płuc.

W diagnostyce różnicowej należy brać pod uwagę między innymi infekcje bakteryjne i wirusowe, choroby limfoproliferacyjne, choroby autoimmunologiczne, chorobę posurowiczą oraz chorobę Stilla osób dorosłych. W wynikach badań laboratoryjnych pacjentów z DIHS uwagę zwracają podwyższone stężenia markerów stanu zapalnego [leukocytoza, białko C-reaktywne (CRP, *C-reactive protein*), OB], eozynofilia we krwi obwodowej, a także zwiększona aktywność aminotransferaz wątrobowych i/lub podwyższone stężenie kreatyniny w surowicy. Natomiast nie dochodzi eskalacji stężenia PCT, co jest cennym elementem różnicującym z infekcją. Rozpoznanie DIHS może być przeprowadzone na podstawie kryteriów zaproponowanych w 1996 roku przez Bocqueta i wsp., a zmodyfikowanych w 2005 roku przez Roujeau. Zalicza się do nich: gorączkę, wysypkę o charakterze

osutki polekowej, eozynofilię i/lub obecność atypowych limfocytów w morfologii krwi obwodowej. Do wspomnianych zmian dołączają kryteria kliniczne, takie jak: zapalenie wątroby ze wzrostem aktywności transaminaz, dysfunkcja nerek ze wzrostem stężenia kreatyniny, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych, śródmiąższowe zapalenie płuc i zapalenie mięśnia sercowego o udowodnionym związku z zastosowanym lekiem [2,4].

W leczeniu zespołu nadwrażliwości wywołanej lekami, poza odstawieniem leków odpowiedzialnych za wystąpienie objawów, stosuje się umiarkowane dawki glikokortykosteroidów systemowych, zalecanych zwłaszcza w przypadkach znacznego zajęcia narządów wewnętrznych. Przy braku poprawy po podaniu leków steroidowych należy rozważyć plazmaferezę.

W tabeli III zebrano często stosowane w warunkach OIT leki, które mogą indukować zespół DRESS [3].

Tabela III. Leki, które mogą być przyczyną wystąpienia zespołu DRESS

Table III. Drugs that may be causing a DRESS syndrome

amikacyna
ampicylina
amoksylicyna
azytromycyna
ceftriakson
cefotaksym
ciprofloksacyna
fenobarbital
inhibitory konwertazy angiotensyny
klindamycyna
ko-trimoksazol
omeprazol
linezolid
metamizol
paracetamol
penicylina
rifampicyna
spironolakton
teikoplanina
tiamina
torasemid
wankomycyna
walproinian

Hipertermia może być także konsekwencją nagłego odstawienia baklofenu.

Jak widać z przedstawionych informacji gorączka w pacjenta hospitalizowanego w OIT nie musi być związana z infekcją. Należy zawsze różnicować gorączkę będącą objawem infekcji z gorączką, która może być konsekwencją niepożądanych działań leków.

### Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji:

✉ Jarosław Woron

Zakład Farmakologii Klinicznej UJ CM

ul. Śniadeckich 10; 31-531 Kraków

☎ (+48 12) 424 88 81

✉ j.woron@medi-pharm.pl

### Piśmiennictwo

1. Zielińska-Borkowska U, Woron J. Antybiotykoterapia w intensywnej terapii. Warszawa: Medical Education; 2015.
2. Papadopoulos J, Cooper B, Kane-Gill S, et al. Drug – Induced Complications in the Critically Ill patient. Society of Critical Care Medicine, Midway Drive 2012.
3. Litt JZ. Drug Eruption & Reaction Manual. New York: CRC Press; 2015.
4. Tisdale JE, Miller DA. Drug-Induced Diseases. American Society of Health-System Pharmacists. Bethesda 2010.
5. [www.urpl.gov.pl/komunikaty/bezpieczenstwa-metoklopramid](http://www.urpl.gov.pl/komunikaty/bezpieczenstwa-metoklopramid).