

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.64>

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ЛИХОРАДКА

Обзор

Капанова И.Д.<sup>1</sup>, Копылова М.В.<sup>2</sup>, Сорокина Ю.А.<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0007-3372-5437;

<sup>2</sup> ORCID : 0009-0002-8587-5756;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-8430-237X;

<sup>1,2,3</sup> Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (zwx[at]inbox.ru)

### Аннотация

В данной обзорной статье рассмотрены вопросы медикаментозной лихорадки как нередкого, но плохо поддающегося диагностике состояния. Целью работы явилось изучение данного феномена как одного из наиболее мало изученного влияния среди побочных эффектов лекарственных препаратов. Дана этиологическая классификация симптома медикаментозной лихорадки, возможные причины и факторы возникновения данного состояния. Обсуждены риски и преимущества прекращения и повторного применения препарата, предположительно вызывающего лихорадочное состояние. Приведены примеры препаратов, вызывающих лекарственную лихорадку и механизмы их патогенеза, а также факторы риска пациентов для развития данного патогенетического феномена.

**Ключевые слова:** лекарственная лихорадка, диагноз, лекарственные препараты, нарушение теплопродукции, лекарственный препарат как пироген.

### DRUG FEVER

Review article

Kapranova I.D.<sup>1</sup>, Kopilova M.V.<sup>2</sup>, Sorokina Y.A.<sup>3,\*</sup>

<sup>1</sup> ORCID : 0009-0007-3372-5437;

<sup>2</sup> ORCID : 0009-0002-8587-5756;

<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-8430-237X;

<sup>1,2,3</sup> Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

\* Corresponding author (zwx[at]inbox.ru)

### Abstract

This review article discusses drug-induced fever as a not uncommon but underdiagnosed condition. The aim of the paper was to study this phenomenon as one of the most underexplored effects among the side effects of drugs. The etiological classification of the symptom of drug-induced fever, possible causes and factors of this condition are given. The risks and benefits of discontinuing and reapplying a drug suspected of causing febrile condition are discussed. Examples of drugs that cause drug-induced fever and mechanisms of their pathogenesis, as well as patient risk factors for the development of this pathogenetic phenomenon, are presented.

**Keywords:** drug fever, diagnosis, drugs, heat production disorder, drug as pyrogen.

### Введение

Лихорадка – повышение температуры тела в результате неспецифической защитно–приспособительной реакции организма, характеризующейся адаптацией процессов терморегуляции и возникающей в ответ на воздействие патогенных раздражителей. По этиологии выделяют лихорадку инфекционно–воспалительной природы (вирусы, бактерии, внутриклеточные паразиты) и неинфекционного генеза (аутоиммунные процессы, аллергические заболевания, опухоли, метастазы, фармакотерапия, эндокринопатии). Регуляция температуры тела осуществляется при взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной систем. Наиболее часто пусковым звеном в развитии гипертермии являются экзогенные пирогены (бактерии, вирусы, токсины, химические соединения), которые при попадании в организм стимулируют выработку клетками крови эндогенных пирогенов. При лихорадке пироген влияет на установочную точку в ЦНС, которая начинает воспринимать имеющуюся температуру как низкую и стимулирует все ответственные системы для ее повышения. Причинами лихорадки неясного генеза наиболее часто становятся инфекционные заболевания, в некоторых случаях причиной лихорадки становится атипичная форма заболевания. Инфекции обнаруживаются в половине случаев лихорадки неясного генеза. Около трети случаев лихорадки неясного генеза – это онкологические заболевания и паранеопластический синдром, метастазы. Причиной развития лихорадки могут стать системная красная волчанка, ревматизм, аллергический васкулит, ревматоидный артрит и другие воспалительные процессы. Вызвать стойкое повышение температуры могут заболевания щитовидной железы, эндокринных органов, наследственные заболевания, стресс. Дифференциация медикаментозной лихорадки сильно затруднена, так как этиология может быть разнообразна и смешана.

### Патология терморегуляции. Негативное воздействие на организм

Главную роль в формировании лихорадки принимают 11 цитокинов, наиболее важными из которых являются интерлейкины 1 и 6, а также фактор некроза опухоли – альфа. Эндогенные пирогены продуцируются

стимулированными моноцитами и макрофагами. Свойствами пирогенов обладают также интерфероны. Цитокины и интерфероны разносятся с током крови к клеткам-мишеням, несущим специфические рецепторы к этим цитокинам, и воздействуют на термочувствительные нейроны преоптической области гипоталамуса через усиление синтеза простагландинов E<sub>2</sub> и простагландинов F<sub>2a</sub> из арахидоновой кислоты.

При типичном течении лихорадка проходит следующие фазы или периоды – продромальный период, период подъема температуры, период относительной стабильности, период снижения температуры тела, каждый из которых сопровождается определенными вегетативными реакциями.

Лекарственная лихорадка – патологическое явление, принадлежит к лихорадке неясного генеза по международной классификации болезней МКБ 11 M62.6 или R50 по МКБ 10 (кроме злокачественной гипертермии). Это фебрильная реакция, по времени совпадающая с применением лекарственных средств при отсутствии других условий для ее возникновения. Реакции субфебрилитета (ниже 38,3С) относить к лекарственной лихорадке не следует. Основной особенностью подобной реакции и доказательством непосредственной связи с препаратом является исчезновение лихорадки после отмены «подозреваемого» препарата, при этом больной должен оставаться афебрильным в течение по крайней мере 72 часов после нормализации температуры тела. Лихорадка может возникнуть остро (введение изониазида впервые, стрептомицина) и отсрочено (ванкомицин, миноциклин).

Функциональная перегрузка органов и систем, вовлеченных в патогенез лихорадки, может привести к развитию патологических состояний и даже смерти. При значительном повышении температуры, а затем при её критическом падении могут развиться сосудистый коллапс, обморок, сердечная недостаточность, судороги, аритмии и изменение сознания.

Патогенез лекарственной лихорадки может быть обусловлен как особенностями организма (повышенная чувствительность, сенсибилизация и генетические аномалии), так и свойствами препарата (химическая структура, антигенность, лекарственная форма, путь введения).

### **Факторы риска пациента**

Патогенез лекарственной лихорадки в результате гиперчувствительности объясняется способностью молекулы лекарственного препарата становиться полным антигеном, либо присоединяться к гаптенам (сывороточные белки) или ацетилировать белки крови пациента, придавая им свойства антигенов.

Подобная гиперчувствительность может проявляться только в виде лихорадки или сопровождаться другими симптомами гиперчувствительности, которые объединяются в гиперсенситивный системный синдром. Данный синдром включает в себя лейкомоидную реакцию, эозинофилию, лимфоцитоз, мультиформную сыпь и отек мозга. Это жизнеугрожающее состояние с высокой летальностью.

Недоношенность (незрелость терморегуляции), гендерная принадлежность (женский пол) также способствуют развитию гиперпирексии.

Характер питания также может спровоцировать реакцию. Избыточное потребление гистаминолибераторов и гистаминсодержащих продуктов, а также белковая пища способствует риску гиперпирексии.

Фармакогенетика. Редким, но с неблагоприятным прогнозом, является такое осложнение, как злокачественная гипертермия. Это состояние характеризуется высокой температурой (40С и выше), мышечной ригидностью и вегетативными сдвигами. Данная патологическая реакция связана с дефектами рианодинного рецептора кальциевых каналов (RyR1). У предрасположенных к злокачественной гипертермии пациентов препараты могут вызвать резкое неконтролируемое повышение окислительного метаболизма для обеспечения непрерывающегося сокращения скелетных мышц, ацидоз и лихорадку.

### **Факторы риска медикаментов**

Чистота и апиrogenность лекарственного препарата является обязательным к исполнению требованием, однако, при нарушениях на этапе изготовления, подготовки или хранения инъекционных форм может произойти контаминация, что приведет к лихорадке.

К факторам риска следует также отнести и парентеральный путь введения ЛС, так как развивается флебит из-за введения раздражающих соединений (ципрофлоксацин), а также гиперосмолярных растворов.

Лихорадка может развиваться из-за высвобождения из разрушенных микроорганизмов, например, спирохет, или опухолевых клеток при использовании антибиотиков или цитостатиков соответственно. Из клеток высвобождаются пирогены, которые приводят к гиперпирексии. Помимо прямого действия на центры терморегуляции лекарственные препараты могут приводить к повышению температуры через опосредованное воздействие на вегетативную нервную систему, уменьшение теплоотдачи и повышение теплопродукции (атропиноподобное действие, симпатомиметики). Атропиноподобные средства вызывают сухость кожи, снижение потоотделения, а симпатомиметики (кокаин и амфетамин) повышают продукцию тепла совместно с периферической вазоконстрикцией.

Патология рианодинного рецептора и дофаминовой стимуляции также способствует развитию лихорадки. Как таковые, данные нарушения не относятся к лихорадке неясного генеза, но, тем не менее, спровоцированы применением лекарственных средств. Снижение дофамина в центральной нервной системе нарушает работу серотонинергические структуры в стриатуме и гипоталамусе, отвечающие за процессы терморегуляции. Дофаминовая блокада на периферии, в мышцах вызывает усиленное сокращение скелетных мышц вследствие генетической предрасположенности, обусловленное дефектом рианодинного рецептора. Кроме нейролептиков такую реакцию вызывают метоклопрамид, дезипрамин, литий, фенелзин, тетрабеназин, резерпин, флуоксетин, кокаин, амфетамин. Очень схожим по симптомам (температура тела, ригидность мышц), но этиологически отличным осложнением является Паркинсонизм – гиперпирексия при применении и последующей отмене антипаркинсонических препаратов и метилдопы (таблица 1).

Таблица 1 - Лекарственные препараты: возможные механизмы лихорадки

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.64.1>

Лекарственные средства	Механизмы патогенеза
Салицилаты	Респираторный алкалоз, метаболический ацидоз
Нестероидные противовоспалительные (целекоксиб, ибупрофен, напроксен)	Антигенность
Противоязвенные (пантопразол, )	Суперантиген
Карбамазепин, вальпроаты	Патология кальциевых каналов

Лекарственные средства	Механизмы патогенеза
Гидралазин, окспренолол, метилдопа, диуретики петлевые, тиазидные, калийсберегающие, фибраты, дилтиазем	Антигенная активность
Интерфероны	Цитокиновый шторм
Амфотерицин	Антигенная активность
Бисфосфонаты (ризедронат	Не известно
Кальция добезилат	Не известно

<p>Лекарственные средства</p>	<p>Механизмы патогенеза</p>
<p>аллопуринол, тербенафин, сульфонамиды, пенициллины, тетрациклин, миноциклин, мебендазол, пропилтиоурацил</p>	<p>Суперантиген, вызывая гиперактивацию лимфоцитов с массивным выделением пирогенных цитокинов</p>
<p>Прасугрель</p>	<p>Антигенность</p>
<p>Цефаклор и амоксициллин</p>	<p>Форма лихорадки с системными проявлениями является реакция, напоминающая сывороточную болезнь</p>
<p>Фенамин, кокаин, эфедрин, адреналин, норадреналин. мезатон</p>	<p>Сужение сосудов кожи и подкожно-жировой клетчатки, уменьшение теплоотдачи</p>
<p>Препараты с атропиноподобным действием: атропин и другие препараты белладонны, трициклические антидепрессанты, нейролептики, противопаркинсонические средства, антигистаминные препараты</p>	<p>Уменьшение секреции потовых желез, уменьшение теплоотдачи</p>

Лекарственные средства	Механизмы патогенеза
Нейролептики (при злокачественном нейролептическом синдроме)	Патология рианодинового (RyR1) рецептора и дофаминовой стимуляции
Пенициллин, ампициллин, феноксиметилпенициллин, цефалотин, линкомицин, изониазид	Высвобождение пирогенов (реакция Яриша-Герсгеймера)
Противоопухолевые средства (блеомицин, аспарагиназа, 6- меркаптопурин и пр.)	Высвобождение пирогенов из клеток опухоли при их гибели
Наркотические анальгетики, препараты лития, этанол	Увеличение теплопродукции при психомоторном возбуждении
Антидепрессанты группы ингибиторов моноаминоксидазы, лидокаин, камфора, коразол, кофеин, изониазиды, препараты лития	Интенсивный мышечный спазм вследствие судорог, резкое увеличение теплопродукции

Лекарственные средства	Механизмы патогенеза
Галогеносодержащие средства для ингаляционного наркоза, лидокаин, антидепрессанты, дексмедотимидин, суксаметоний,	Злокачественная гипертермия из-за патологии рианодиновых рецепторов (RyR1)
Пропофол	Центральная дисрегуляция, предположительно
L-тироксин	Повышение основного обмена и теплопродукции
Антидиабетические (ингибиторы дипептидил-пептидазы 4 вилдаглиптин)	Повышение уровня С-реактивного белка, прокальцитонина и лимфоцитов
Гепарины (далтепарин, эноксапарин)	Антигенность

Лекарственные средства	Механизмы патогенеза
Психотропные препараты стимулирующего действия (амфетамины, ЛСД-25, кокаин)	Повышение продукции тепла на фоне вазоспазма



**Заключение**

К сожалению, не существует метода, позволяющего поставить окончательный диагноз лекарственная лихорадка, когда у пациента фебрильная температура и выше. Предварительный диагноз лекарственную лихорадку следует устанавливать после исключения других критических заболеваний. Поэтому оценку пациентов при подозрении на лекарственную лихорадку следует проводить после тщательного сбора анамнеза. Если природа гипертермии известна, например, при патологии кальциевых каналов (RyR1), используют специфический антидот дантролен (миорелаксант). Не стоит назначать дополнительные средства, например, антипиретики и антибиотики, если есть подозрение на лекарственную природу лихорадки. Однако при применении жаропонижающих средств, как и многих других, например, антибактериальных средств, существует риск гемолиза ввиду недостатка фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), витаминов группы В и др (таблица 2).

Таблица 2 - Причины гемолиза при применении антипиретиков и прочих лекарственных средств

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.150.64.2>

Дефицит в эритроцитах	Дефицит вне эритроцитов
Г-6-ФДГ	Печеночный глутатион
Глутатион	Витамин В12 и Вс
Глутатион-редуктаза	Метионин

Основным способом борьбы с лихорадкой является отмена препарата, который подозревается в провоцировании лихорадки. Однако прекращение проводимой терапии, а также повторное назначение с целью диагностики того препарата, который явился причиной лекарственной лихорадки, опасно для пациента. Повторное применение сопряжено с некоторыми рисками. Если отмена препарата, возможно вызвавшего лихорадку, не повлияет на исход лечения пациента, то это желательно. Однако отмена всех препаратов, предположительно вызывающих лекарственную лихорадку, может нанести вред пациенту, особенно если препарат – единственно возможный для данного типа лечения (противоопухолевые препараты, антибактериальные средства для нозокомиальных инфекций).

**Конфликт интересов**

Не указан.

**Conflict of Interest**

None declared.

**Рецензия**

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

**Review**

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

**Список литературы / References**

1. Журтова И.Б. Лекарственная лихорадка / И.Б. Журтова, Н.А. Постников, М.Н. Костылева [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2011. — Т. 90. — № 6. — С. 125–129.
2. МКБ-11. — URL: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru#915343154> (дата обращения: 16.12.2024).
3. Chan W.M. Prasugrel-Associated Drug Fever / W.M. Chan, T.W. Wu, T.R. Peng // Am J Ther. — 2024. — Vol. 31. — № 4. — P. e522. — DOI: 10.1097/MJT.0000000000001739.
4. Верткин А.Л. Клиническая фармакология: учебник / А.Л. Верткин, Р.С. Козлов, С.Н. Козлов. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 544 с.
5. Верткин А.Л. Нежелательные побочные реакции лекарственных препаратов: пособие / Е.А. Прохорович, А.Л. Верткин. — Москва: Эксмо-Пресс, 2019. — 176 с.
6. Yang H. Calcium dobesilate-induced hyperpyrexia: A case report / H. Yang, H.L. Yuan, Z.P. Zhang [et al.] // Medicine (Baltimore). — 2023. — Vol. 102. — № 43. — P. e35785. — DOI: 10.1097/MD.00000000000035785.
7. Kawanami A. A 70-year-old male exhibiting parkinsonism-hyperpyrexia syndrome during levodopa carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment and suspected carbidopa allergy due to positive drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) / A. Kawanami, M. Miyashita, Y. Miyagi [et al.] // Rinsho Shinkeigaku. — 2024. — Vol. 64. — № 1. — P. 17–22. — DOI: 10.5692/clinicalneurol.cn-001883.
8. Xiao J. Celecoxib-induced drug fever: A rare case report and literature review / J. Xiao, S.J. Jia, C.F. Wu // J Clin Pharm Ther. — 2022. — Vol. 47. — № 3. — P. 402–406. — DOI: 10.1111/jcpt.13490.
9. Someko H. Drug fever: a narrative review / H. Someko, Y. Kataoka, T. Obara // Ann Clin Epidemiol. — 2023. — Vol. 5. — № 4. — P. 95–106. — DOI: 10.37737/ace.23013.
10. Yatabe T. Drug fever caused by propofol in the intensive care unit / T. Yatabe, K. Yamashita, M. Yokoyama // J Anesth. — 2015. — Vol. 29. — № 5. — P. 786–789. — DOI: 10.1007/s00540-015-2007-y.
11. Anno T. Drug fever and acute inflammation from hypercytokinemia triggered by dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin / T. Anno, H. Kaneto, F. Kawasaki [et al.] // J Diabetes Investig. — 2019. — Vol. 10. — № 1. — P. 182–185. — DOI: 10.1111/jdi.12847.

12. Urakov A.L. Thermal imaging of local skin temperature as part of quality and safety assessment of injectable drugs / A.L. Urakov, N.A. Urakova, A. Samorodov [et al.] // *Heliyon*. — 2024. — Vol. 10. — № 1. — P. 23417. — DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23417.
13. Постников С.С. Лекарственная гематотоксичность / С.С. Постников, М.Н. Костылева, А.Н. Грацианская [и др.] // *Безопасность и риск фармакотерапии*. — 2016. — № 3. — С. 28–35.
14. Захарова И.Н. Применение жаропонижающих препаратов при лихорадке у детей / И.Н. Захарова, Т.М. Творогова // *Вопросы практической педиатрии*. — 2013. — Т. 8. — № 1. — С. 63–66.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Zhurtova I.B. Lekarstvennaja lihoradka [Medicinal dehydration] / I.B. Zhurova, N.A. Postnikov, M.N. Kostyleva [et al.] // *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo* [Pediatrics. The Journal named after G.N. Speransky]. — 2011. — Vol. 90. — № 6. — P. 125–129. [in Russian]
2. ICD-11. — URL: <https://icd.who.int/browse/2024-01/mms/ru/#915343154> (accessed: 16.12.2024). [in Russian]
3. Chan W.M. Prasugrel-Associated Drug Fever / W.M. Chan, T.W. Wu, T.R. Peng // *Am J Ther*. — 2024. — Vol. 31. — № 4. — P. e522. — DOI: 10.1097/MJT.0000000000001739.
4. Vertkin A.L. Klinicheskaja farmakologija [Clinical pharmacology] : textbook / A.L. Vertkin, R.S. Kozlov, S.N. Kozlov. — Moscow: GEOTAR-Media, 2022. — 544 p. [in Russian]
5. Vertkin A.L. Nezhelatel'nye pobochnye reakcii lekarstvennyh preparatov [Undesirable side effects of drugs] : a manual / E.A. Prokhorovich, A.L. Vertkin. — Moscow: Eksmo-Press, 2019. — 176 p. [in Russian]
6. Yang H. Calcium dobesilate-induced hyperpyrexia: A case report / H. Yang, H.L. Yuan, Z.P. Zhang [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. — 2023. — Vol. 102. — № 43. — P. e35785. — DOI: 10.1097/MD.00000000000035785.
7. Kawanami A. A 70-year-old male exhibiting parkinsonism-hyperpyrexia syndrome during levodopa carbidopa intestinal gel (LCIG) treatment and suspected carbidopa allergy due to positive drug-induced lymphocyte stimulation test (DLST) / A. Kawanami, M. Miyashita, Y. Miyagi [et al.] // *Rinsho Shinkeigaku*. — 2024. — Vol. 64. — № 1. — P. 17–22. — DOI: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001883.
8. Xiao J. Celecoxib-induced drug fever: A rare case report and literature review / J. Xiao, S.J. Jia, C.F. Wu // *J Clin Pharm Ther*. — 2022. — Vol. 47. — № 3. — P. 402–406. — DOI: 10.1111/jcpt.13490.
9. Someko H. Drug fever: a narrative review / H. Someko, Y. Kataoka, T. Obara // *Ann Clin Epidemiol*. — 2023. — Vol. 5. — № 4. — P. 95–106. — DOI: 10.37737/ace.23013.
10. Yatabe T. Drug fever caused by propofol in the intensive care unit / T. Yatabe, K. Yamashita, M. Yokoyama // *J Anesth*. — 2015. — Vol. 29. — № 5. — P. 786–789. — DOI: 10.1007/s00540-015-2007-y.
11. Anno T. Drug fever and acute inflammation from hypercytokinemia triggered by dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin / T. Anno, H. Kaneto, F. Kawasaki [et al.] // *J Diabetes Investig*. — 2019. — Vol. 10. — № 1. — P. 182–185. — DOI: 10.1111/jdi.12847.
12. Urakov A.L. Thermal imaging of local skin temperature as part of quality and safety assessment of injectable drugs / A.L. Urakov, N.A. Urakova, A. Samorodov [et al.] // *Heliyon*. — 2024. — Vol. 10. — № 1. — P. 23417. — DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e23417.
13. Postnikov S.S. Lekarstvennaja gematotoksichnost' [Medicinal hepatotoxicity] / S.S. Postnikov, M.N. Kostyleva, A.N. Grazianskaya [et al.] // *Bezopasnost' i risk farmakoterapii* [Safety and Risk of Pharmacotherapy]. — 2016. — № 3. — P. 28–35. [in Russian]
14. Zakharova I.N. Primenenie zharoponizhajushhih preparatov pri lihoradke u detej [The use of antipyretic drugs for fever in children] / I.N. Zakharova, T.M. Tvorogova // *Voprosy prakticheskoy pediatrii* [Questions of Practical Pediatrics]. — 2013. — Vol. 8. — № 1. — P. 63–66. [in Russian]