

УДК 616-002.5-097.3-073.75

В. С. КОПЧА

/Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, Україна/

Медикаментозна гарячка як діагностичний виклик при нез'ясованому тривалому підвищенні температури тіла

Резюме

Узагальнено основні причини тривалої гарячки з виокремленням її особливої форми – медикаментозної гарячки (МГ). Це підвищення температури тіла, зумовлене побічною реакцією на лікарські засоби або їх поєднання, що розвивається на фоні використання медикамента і зникає після його відміни. Розглянуто патогенетичний механізм МГ, фактори ризику, препарати, які найчастіше її зумовлюють, клінічні та лабораторні прояви, діагностику і лікування. Наведено клінічний випадок розвитку тривалої МГ.

Наголошується, що МГ завжди є діагнозом виключення, тобто навіть у випадках, коли для її діагностики є вагомі підстави, важливо передусім виключити інші можливі діагнози.

Ключові слова: медикаментозна гарячка, діагностика, клінічний випадок

Пацієнти з тривалою гарячкою завжди становили одну з найскладніших категорій для лікарів у діагностичному пошуку. Ще у 1907 р. Richard C. Sabot проаналізував перебіг хвороб у 784 осіб, у яких температура тіла протягом двох і більше тижнів перевищувала 37,2 °С. У 91 % таких випадків діагностували одне з трьох захворювань: тифопаратифозне (75 %), сепсис (9 %) чи туберкульоз (7 %). У середині 50-х років минулого століття було продовжено опис пацієнтів з тривалою гарячкою. Серед тих випадків, в яких діагноз був врешті-решт встановлений, найчастішими причинами такого стану були такі інфекційні захворювання, як сифіліс, ендокардит, бруцельоз, туберкульоз.

У 1961 р. Beeson і Petersdorf опублікували результати проспективного аналізу 100 історій хвороб із гарячкою, дійшовши до висновку, що переважна більшість таких станів зумовлена неінфекційними причинами [1].

Сьогодні структура етіологічних факторів гарячки неясного генезу знову зазнала змін. Частота інфекційних хвороб зросла до 23–36 %, зокрема за рахунок інфекцій, що виникають на тлі імунodefіциту та нозокоміальних збудників. Частка онкологічних захворювань становить 7–31 %, системних васкулітів – 9–20 %, медикаментозної та нейтропенічної гарячки – по 3–5 % [2, 3]. В останні роки структуру етіологічних факторів гарячки модифікувала коронавірусна інфекція головно за рахунок постковідних станів.

Водночас у 5–26 % випадків, навіть після ретельного обстеження, причина тривалої гарячки залишається невстановленою. Це пов'язують як з особливостями перебігу хвороб, так і з якістю діагностики та інформативністю застосованих методів [2, 3]. Тому для кожного пацієнта необхідно формувати індивідуальний алгоритм обстеження з урахуванням найбільш доцільних діагностичних підходів.

У нормальних умовах температура внутрішніх органів, крові та мозку підтримується на рівні 37,0 °С, допускаючи фізіологічні коливання в межах $\pm 1,5$ °С. Інтервал між нормальною та верхньою летальною температурою внутрішніх органів становить близько

6 °С. Підвищення температури тіла понад 43,0 °С або її зниження до 23,0 °С несумісні з життям.

Важливо зазначити, що відхилення температури крові та внутрішніх органів усього на 2,0–2,5 °С вже призводить до порушення фізіологічних функцій, що підкреслює ключову роль механізмів терморегуляції. За баланс теплопродукції та тепловіддачі відповідає центр терморегуляції, розташований у преоптичній ділянці гіпоталамуса. Його нейрони виконують роль «термостата», контролюючи температурну рівновагу організму завдяки інформації як від рецепторів, чутливих до змін температури крові, так і від периферійних терморекцепторів [4].

Підвищення температури є наслідком впливу численних внутрішніх і зовнішніх стимулів на центр терморегуляції. Найчастіше воно ініціюється екзогенними пірогенами – інфекційними агентами (бактеріями, грибами) та їх токсинами, вірусами, продуктами тканинного розпаду (некроз, гематома, гемоліз, пухлинний розпад), а також алергенами, імунними комплексами, лікарськими засобами. Вони діють опосередковано – через ендогенний піроген – низькомолекулярний білок інтерлейкін-1.

Гарячка є неспецифічною захисною і пристосувальною реакцією, тож спектр її причин надзвичайно широкий. У клінічній практиці прийнято виокремлювати інфекційну гарячку (наслідок дії вірусних чи бактерійних пірогенів) та неінфекційну, яка виникає при тканинних ушкодженнях (забій, некроз, асептичне запалення, гемоліз), ураженнях ЦНС (травма, пухлина, крововилив, набряк), психогенних факторах (неврози, стрес), ендокринних розладах (гіпертиреоз, феохромоцитомома) чи під дією лікарських препаратів. У цих випадках ключову роль відіграє лейкоцитарний піроген [5].

Таким чином, механізм розвитку гарячки при інфекційних та неінфекційних захворюваннях є спільним, що зумовлює схожість клінічних проявів і значні труднощі при диференційній діагностиці. Поділ на інфекційні та неінфекційні гарячки важливий насамперед з організаційних міркувань – від нього залежить профіль лікуваль-

ного закладу, а у випадку інфекційних хвороб може виникнути потреба організації протиепідемічних заходів.

У практичній роботі більше значення має не сам факт наявності гарячки, а особливості її перебігу – початок, висота, тип температурної кривої, строки розвитку органних уражень тощо.

Виділяють кілька основних механізмів формування тривалої гарячки:

1. Пірогенний (95–97 %):

- інфекційні захворювання (35–40 %);
- злоякісні пухлини (25–30 %);
- імунотоксичні патології (20–25 %);
- змішані варіанти (8–10 %).

2. Порушення терморегуляції (2–5 %):

- гіпоталамічний синдром;
- гіпоталамопатії з дисфункцією регуляції;
- функціональні розлади терморегуляції;
- органічні ураження мозку (травми, інсульт, пухлини, запалення).

3. Штучна гарячка (0,1–1,0 %) – навмисно викликана чи ятрогенна (наприклад, після введення пірогеналу, продигіозану тощо) [6, 7].

Попри численні дослідження, присвячені тривалим гарячкам нез'ясованого генезу, досі є розбіжності в їх інтерпретації, що часто зумовлено різними критеріями класифікації. Тому при їх визначенні головними орієнтирами залишаються тривалість і висота температури тіла, а також обсяг обстеження.

Тривалий субфебрилет – це збереження температури на рівні 37,0–38,0 °C понад 2 тижні, інколи протягом багатьох місяців чи навіть років [8].

Тривала гарячка неясного генезу визначається як підвищення температури вище 38,3 °C упродовж 3 тижнів і більше без встановлення діагнозу після щонайменше тижня інтенсивного рутинного обстеження [9, 10].

Таке визначення виключає зі складу цієї категорії пацієнтів з типовими гострими інфекціями або очевидними причинами гарячки. Наприклад, у хворого після інфаркту міокарда може виникати гарячка через тромбофлебіт, а згодом – через емболії легеневої артерії.

Основними причинами тривалої гарячки вважають так звану «велику трійку»:

1) інфекції – 25–40 % (туберкульоз, інфекційний ендокардит, гнійні процеси черевної порожнини, пієлонефрит, септичний тромбофлебіт, цитомегаловірусна та Епштейна-Барр вірусна інфекція, первинна ВІЛ-інфекція тощо);

2) злоякісні новоутворення – 10–30 % (лімфоми, лейкемії, нирковоклітинна карцинома, рак яєчників, пухлини травного каналу тощо);

3) системні захворювання сполучної тканини – 10–20 % (системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, хвороба Стілла, переміжний артрит та ін.) [11].

До інших причин відносять МГ – підвищення температури, що виникає під час прийому препарату та зникає після його відміни за відсутності іншої очевидної причини гарячки [12]. У госпіталізованих пацієнтів, які отримують декілька ліків і мають тяжку супутню патологію, її особливо складно відрізнити від інфекційної.

Патофізіологія

Важливо розуміти механізми розвитку МГ:

1) гарячка, спричинена фармакологічною дією препарату, яка може бути пов'язана з потужною антибіотикотерапією і масивною загибеллю мікроорганізмів (наприклад, при сифілісі, лептоспірозі, пневмококової пневмонії та ін.), що мають пірогенний ефект (реакція Яриша-Герксгеймера), або хіміотерапією неопластичних захворювань із вивільненням з них ендогенних пірогенних субстанцій;

2) гарячка, пов'язана з дією на різні ланки терморегуляції: стимуляція терморегуляторного центру (зокрема амфетамін, деривати кокаїну), дія на периферичні ланки терморегуляції (наприклад, гормони щитоподібної залози збільшують теплопродукцію, норадреналін обмежує віддачу тепла);

3) гарячка, зумовлена спадковим ферментативним дефектом. Наприклад, ряд ліків викликають гемолітичну анемію у хворих з дефіцитом ферменту глюкозо-6-фосфатдегідрогенази; злоякісна гіпертермія, спричинена анестетиками і міорелаксантами;

4) гарячка, що виникає при гіперчутливості до лікарських препаратів, в основі якої лежить імунний механізм, що підтверджується частим її поєднанням з іншими ознаками медикаментозної алергії (шкірний висип, кропив'янка, еозинофілія, вовчаковий синдром та ін.) [11].

Основний патофізіологічний механізм МГ полягає в гіперчутливості до лікарських засобів, зокрема в імунній відповіді. Серед чотирьох класичних класифікацій алергічних реакцій [13] МГ належить до реакцій типу III [14]. Це положення виникло на підставі спостережень за пацієнтами із сироватковою хворобою, патогенез якої вважають таким же, як і при МГ. Йдеться про ту ж реакцію типу III, оскільки у пацієнтів спостерігалось зниження рівнів сироваткових компонентів С3 та С4, а біопсія шкіри в деяких осіб виявила імунні депозити в судинах.

На сьогодні єдиної уніфікованої дефініції МГ немає. Найширше визначення МГ включає ускладнення при застосуванні лікарських засобів, такі як флебіт, гематома, хімічний менингіт, *Clostridioides difficile*-інфекція, медикаментозно-індукована гіпертермія (зокрема злоякісна гіпертермія, нейролептичний злоякісний синдром, серотоніновий синдром, антихолінергічне отруєння та симпатоміметичне отруєння), реакції на введення препаратів (наприклад, амфотерицин В або реакції, пов'язані з вакцинами) та наслідки терапевтичного ефекту (реакція Яриша-Герксгеймера) [13].

Даних щодо поширеності МГ мало. Ми відшукали дослідження на основі національних страхових заявок у Кореї, яке оцінило щорічну поширеність МГ приблизно в 0,001 % [15]. Ще одне ретроспективне когортне дослідження в одному центрі повідомило, що серед 1 000 послідовних пацієнтів у відділенні загальної внутрішньої медицини 42 (4,2 %) мали будь-який тип небажаної реакції на лікарські засоби, а 2 (0,2 %) – гарячку у поєднанні з висипанням [16]. Тривале трирічне проспективне когортне дослідження в одному центрі показало, що серед 7 765 пацієнтів 122 (1,6 %) мали серйозне антибіотикоіндуковане ураження, а 9 (0,1 %) – гарячку [17]. Даних щодо поширеності МГ серед пацієнтів, які приймають кілька типів препаратів, не знайдено.

Ретроспективні когортні дослідження в одному центрі показали, що у 0,7–13,1 % пацієнтів, які отримували антибіотики, розвива-

лася МГ [13]. Серед осіб, які отримували антинеопластичні препарати, частота МГ становила 2,8–8,7 % [18]. Останні дослідження на основі даних фармаконагляду повідомляють, що МГ у складі небажаної реакції на лікарські засоби спостерігається у 2–10 % випадків [19, 20].

МГ є важливою диференційно-діагностичною категорією серед пацієнтів, госпіталізованих для з'ясування причин підвищення температури тіла. Японські ретроспективні когортні дослідження в одному центрі показали, що МГ становила 1,8–5,7 % всіх причин підвищення температури тіла серед госпіталізованих пацієнтів [13, 21].

МГ також є важливою у диференційній діагностиці гарячки невідомого походження – підвищення температури тіла $\geq 38,3$ °C протягом не менше 3 тижнів без кінцевого діагнозу, незважаючи на щонайменше 3 дні ушпиталення або три амбулаторні відвідування [22]. Декілька ретроспективних когортних досліджень в одному центрі повідомляють, що МГ становить приблизно 2 % випадків гарячки невідомого походження [13, 23, 24].

За даними інших дослідників, об'єднана поширеність МГ у пацієнтів із нозокоміальною гарячкою становить приблизно 3,0 %. Причому, як стверджують автори, найчастішою причиною МГ є антибіотики [25].

Є мало даних щодо факторів ризику МГ, спричиненої конкретними препаратами. Ретроспективне когортне дослідження одного центру показало, що вік негативно асоціюється з МГ, пов'язаною з карбоплатиною (скориговане відношення шансів, 0,126; 95 % ДІ, 0,025–0,628) [18]. Іншими словами, МГ частіше розвивається у молодших пацієнтів.

Інше ретроспективне когортне дослідження одного центру показало, що жіноча стать (скориговане відношення шансів, 3,162; 95 % ДІ, 1,264–7,914) та одночасне застосування кларитроміцину (скориговане відношення шансів, 4,834; 95 % ДІ, 2,165–10,794) були асоційовані з МГ, спричиненою фуразолідом [26].

Клінічні прояви

МГ може виникати у відповідь на будь-які лікарські препарати через 2–8 діб і не має ніяких специфічних ознак. Відомо, що цей інтервал може сильно варіювати залежно від типу препарату [13]. Наприклад, для антибіотиків він становить 1–5 тижнів (найчастіше – 1–2 тижні) [27, 28]. Для антинеопластичних препаратів інтервал становить 3–4 доби [29].

Час появи МГ може скорочуватися, якщо пацієнт раніше отримував препарати тієї ж групи. Ретроспективне когортне дослідження одного центру показало, що медіанний інтервал піперацилін-індукованої гарячки у пацієнтів без попереднього застосування будь-яких β -лактамів становив 22,5 діб, тоді як у пацієнтів з попереднім застосуванням цих засобів – 13 діб [30].

Специфічні типи для МГ не описані. Ці дані відомі з класичних підручників та сучасної літератури. Подібно до інших гарячкових станів, таких як інфекційні хвороби, МГ може проявлятися різними типами лихоманки [13].

Найчастішим симптомом МГ є брадикардія. При багатьох інфекційних хворобах частота пульсу підвищується пропорційно до зростання температури тіла, що відомо як правило

Ліберштейнера [31]. Наприклад, при температурі ~ 39 °C пульс становить приблизно 110 ударів/хв, а далі пульс зростає на 10 ударів/хв на кожні 0,55 °C підвищення температури тіла.

Однак цього зв'язку немає при деяких станах, коли частота серцевих скорочень нижча від очікуваної, зважаючи на гарячку. Постійний або знижений пульс при підвищеній температурі тіла називають дисоціацією пульсу і температури (пульсовий дефіцит), ознакою Фаже або відносною брадикардією [32].

У деяких серіях випадків антибіотик-індукованої МГ частота відносної брадикардії становила 83–100 % [33]. Ці дані свідчать, що відносна брадикардія може бути поширеним симптомом МГ. Хоча діагностична точність відносної брадикардії у пацієнтів із лихоманкою ще не досліджена повністю, її відсутність може мати диференційне значення.

Деякі клініцисти вважають, що характерною ознакою МГ є «неадекватне для підвищення температури тіла відносно задовільне загальне самопочуття» пацієнта. Давнє дослідження випадків антибіотикоіндукованої гарячки встановило, що «погане загальне самопочуття» спостерігалось лише у 3 із 11 пацієнтів [34]. Однак чи має цей симптом вагомий діагностичний значення, залишається невідомим.

Шкірні прояви – частий, але не обов'язковий симптом МГ. Частота варіює залежно від препарату і становить 15–31 % [27, 28, 30, 33]. Зазвичай виникає симетрична макулопапульозна висипка по всьому тілу, або кропив'янка [35].

Тремтяча остуда, яка не вгамовується теплим одягом, зазвичай асоціюється з бактеріємією, але в 36–51 % випадків може супроводжувати й МГ [13, 28].

Інші симптоми включають нудоту, біль голови та артралгії [13].

Лабораторні дані

Специфічних лабораторних тестів для МГ немає, проте можливі деякі зміни.

- Еозинофілія – найпоширеніше лабораторне відхилення, що супроводжує гарячку. Частота цього лабораторного показника сильно коливається – від 0,9 до 25,0 % [27, 30].
- Лейкопенія – такий же дуже мінливий маркер. За різними даними, лейкопенію при МГ реєструють у 0,9–90,0 % випадків [28, 30].
- Підвищення рівня С-реактивного білка до 3,2–22,9 г/л спостерігається у більшості випадків [28].
- Прокальцитонін як маркер тяжкої бактерійної інтоксикації при МГ очікувано не піднімається вище норми (0,05 нг/мл) [36].
- Інші зміни: підвищення рівня печінкових ферментів, креатиніну та сечовини, ознаки анемії [13].

Препарати, асоційовані з МГ

Найчастіше гарячка виникає при застосуванні наступних груп медикаментів.

- антибактерійні препарати:
 - пеніциліни (ампіцилін, амоксицилін/клавуланат, диклоксацилін, метицилін, оксацилін, піперацилін, піперацилін/тазо-бактам, тикарцилін);

- цефалоспорины (цефепім, цефтазидим, цефтріаксон, цефоперазон);
- карбапенеми (іміпенем, меропенем);
- монобактами (азтреонам);
- глікопептиди (ванкоміцин, тейкопланін);
- аміноглікозиди (амікацин, гентаміцин, ізепаміцин, канаміцин, нетилміцин, стрептоміцин, тобраміцин);
- макроліди (азитроміцин, кларитроміцин, еритроміцин, джозаміцин, мідекаміцин, мінаміцин, рокситроміцин, спіраміцин);
- інші антимікробні засоби (лінкоміцин, міноциклін, тетрациклін, доксициклін, офлоксацин, норфлоксацин, хлорамфенікол, рифампіцин, сульфаметоксазол/триметоприм; ізоніазид, піразинамід, нітрофурані, сульфаніламід, амфотерицин В);
- цитостатики (блеоміцин, бусульфан, хлорамбуцил, цисплатин, цитозин-арабінозид, прокарбазин, дакарбазин, даунорубіцин, доксорубіцин, гідроксисечовина, ідарубіцин, іматиніб, іфосфамід, метотрексат, мітоксантрон, вінкрисин, аспарагіназа);
- серцево-судинні (альфа-метилдопа, хінідин, гідралазин, прокаїнамід, каптоприл, гідрохлортіазид, спіронолактон, амілорид, дигоксин, метилдопа, ніфедипін, еналаприл, пропранолол, симвастатин, хінідин сульфат);
- протизапальні засоби (аспірин, ібупрофен, напроксен);
- симпатоміметики та препарати, що діють на ЦНС (амфетамін, метамфетамін, 3,4-метилендіоксиметамфетамін, карбамазепін, хлорпромазин, галоперидол, фенобарбітал, клоназепам, етосуксимід, фенітоїн, примідон, вальпроєва кислота, топірамат, дифенілгідантоїн, тіорідазин);
- антикоагулянти (гепарин, еноксапарин, варфарин);
- інші препарати (йодисті, антигістамінні, фавіпіравір, клофібрат, алопуринол, левамізол, актиноміцин, кандесартан, преднізолон, дексаметазон, фурсемід, ізоніазид, метоклопрамід, мебендазол, омепразол, сульфасалазин, тіамазол, празозин, піроксикам, піридоистигмін, теофілін, тіамазол, тіопентал, простагландин E2 та ін.).

Слід пам'ятати, що деякі з них не лише застосовуються у лікарнях чи клініках, але також можуть входити до складу безрецептурних препаратів (наприклад, ібупрофен у знеболювальних).

Діагноз

Ключовий момент у діагностиці МГ – підозра на неї. Є дві основні клінічні ситуації, коли МГ має розглядатися у диференційному діагнозі:

1) гостра гарячка – температура тіла зростає після періоду її нормального значення ≥ 48 год;

5) тривала гарячка – підвищення температури тіла утримується >72 год, незважаючи на адекватне лікування [11, 37].

Варто розуміти, що **немає жодного окремого симптому**, який міг би підтвердити чи виключити МГ (наприклад, відсутність шкірних проявів не виключає її).

При зборі анамнезу гарячки слід враховувати усі ліки, включаючи призначені іншими лікарями та безрецептурні препарати,

протягом останнього місяця. Навіть одноразовий прийом препарату може спричинити МГ [38], тому необхідно уточнити використання ліків за потребою.

Діагноз МГ є попереднім і встановлюється лише після виключення інших серйозних станів. Оцінка пацієнта повинна включати детальний анамнез і фізикальне обстеження для визначення можливого джерела гарячки.

Діагностиці сприяють відсутність інфекційного або соматичного захворювання, еозінофілія і макулопапульозне симетричне висипання, яке збігається у часі з прийомом медикаментів, добра переносимість гарячки, відносна брадикардія з відсутністю кореляції між гарячкою і частотою серцевих скорочень. Привертають увагу «симптом ножиць», коли основне захворювання зазнає зворотної динаміки, але температура тіла підвищується, а частота пульсу зменшується. Нормалізація температури відбувається через 2–3 доби після відміни підозрюваного препарату. При порушенні метаболізму лікарського засобу, його сповільненій екскреції, при ураженні печінки й нирок гарячка може зберігатися довше.

Якщо клініцист впевнений у попередньому діагнозі МГ, слід припинити прийом препарату, підозрюваного як «причинний». Визначення конкретного препарату може бути складним при одночасному застосуванні кількох ліків. У таких випадках доцільно припинити препарати по одному кожні 2–3 доби, починаючи з підозрюваного. При правильному діагнозі гарячка зазвичай зникає протягом 24–48 год, підтверджуючи діагноз [13, 27, 28, 33, 34, 36].

Якщо гарячка триває >72 год після відміни підозрюваного препарату, слід розглянути чотири можливі варіанти.

1. Помилковий діагноз – у пацієнта може бути хвороба, не пов'язана з медикаментозною реакцією, наприклад, абсцес, захворювання сполучної тканини або злоякісні новоутворення. Перед тим як ставити попередній діагноз МГ, слід виключити інші хвороби.

2. Ускладнення від інших форм медикаментозних реакцій – пацієнти з тяжкими формами небажаної реакції на лікарські засоби (наприклад, інтерстиційний нефрит) можуть мати гарячку >72 год після відміни препарату [39]. Слід оцінити симптоми органоспецифічних уражень, таких як печінкова недостатність, ниркова недостатність чи висипка.

3. Неправильний препарат – навіть якщо діагноз МГ правильний, гарячка не зникне, якщо помилково визначено «причинний» препарат. Слід поступово припинити використання інших ліків.

4. Рідкісні випадки тривалої МГ – серія випадків антибіотикоіндукованої гарячки показала, що у 36 % пацієнтів підвищення температури тіла тривало більше 3 діб після відміни препарату [34]. Це рідкісні випадки, тому слід шукати інші причини тривалої гарячки.

Підтвердити діагноз може повторний прийом препарату (*rechallenge*), оскільки в такому разі гарячка знову швидко розвивається (зазвичай протягом доби). Однак такий спосіб іноді може супроводжуватися значним ризиком, тож деякі джерела радять від нього утриматися або використовувати українською обережно [13, 40].

Лікування

У разі аргументованої підозри на МГ достатньо припинити прийом причинного препарату. Його відміна є одночасно діагностичною та лікувальною процедурою. Прогноз зазвичай сприятливий.

Наводимо клінічний випадок розвитку тривалої МГ.

Пацієнт Д. В., 51 р., приватний підприємець, звернувся до інфекціоніста зі скаргами на підвищення температури тіла до 38,0 °С, яке утримувалося більше 3 міс., загальну слабкість. Інших симптомів інфекційного процесу не відзначав. Алергічних реакцій в минулому не було.

Хворіє протягом 3 міс., відколи з'явився тупий біль у лівій щощі і відповідній половині шиї. Пацієнт самостійно виявив збільшення і помірну болючість задньошийних лімфатичних вузлів. 29.05.2025 р. вперше звернувся до сімейного лікаря, який діагностував ГРВІ та призначив амбулаторне лікування (антибіотик цефоперазон сульбактам внутрішньом'язово протягом 1 тижня, спазмолітик теофілін перорально, інгаляційні бронхолітики та профілактичний курс низькомолекулярного гепарину). З того часу стало турбувати підвищення температури тіла в межах 37,0–38,0 °С, що було розцінено як прояв основної хвороби.

3.06.2025 р. обстежений лабораторно: в загальному аналізі крові лейкоцитозу немає, біохімічний аналіз крові засвідчив ледь підвищений рівень С-реактивного білка. Посів крові на стерильність росту мікрофлори не виявив. Прокальцитонін був у межах норми.

Через утримування гарячки звернувся до іншого сімейного лікаря, який продовжував амбулаторне та інструментальне обстеження і лікування.

Загальний і біохімічний аналізи крові та загальний аналіз сечі (16.06, 19.07 і 13.08.2025 р.) без патологічних змін.

18.06.2025 р. методом ПЛР CMV і EBV у плазмі крові не виявлено.

19.06.2025 р. здійснено КТ головного мозку – КТ-даних за об'ємно-вогнищеве ураження головного мозку чи крововиливи не виявлено. Ретроцеребелярна арахноїдальна кіста. Інтраселярне пролабування хізмальної цистерни. Незначне потовщення слизової оболонки в обох верхньощелепних пазухах та окремих етмоїдальних комірках.

19.06.2025 р. УЗД привушних, підщелепних і під'язикової слинних залоз патологічних змін не виявило.

2.07.2025 р. маркерів гепатитів В і С не виявлено.

Від 16.07 до 22.07.2025 р. лікувався стаціонарно в Тернопільській обласній клінічній психоневрологічній лікарні з приводу вторинної лицевої симпаталгії ймовірно одонтогенного та психогенного генезу.

Консультований невропатологом, який діагностував лівобічні неуточнені прозопалгії і призначив дентальне КТ-обстеження. Після огляду стоматолога встановлено незначне оголення коренів другого моляра нижньої лівої щелепи без деструкції кісткової тканини. Оглянутий лікарем-отоларингологом, який ЛОР-патології не виявив, однак запідозрив невралгію трійчастого нерва. Інший спеціаліст цієї ж галузі діагностував гострий риносинусит і призначив 2-тижневий курс лікування цефтріаксоном. Психіатр встановив астеничний синдром.

16.07.2025 р. здійснено МРТ головного мозку. Виявлено одиничні дрібні вогнища гліозу в лобних, тім'яних, скроневих частках обох півкуль і мості головного мозку, ймовірно судинного походження. Незначне розширення підпаутинних лікворних просторів на кшталт кісти ретроцеребелярно, між півкулями мозочка. МР-картина білатеральних ділянок патологічно зміненого сигналу в globus pallidus (звапнення?), можливо як прояв токсико-метабо-

лічного ураження. Дрібне мішкоподібне випинання (ймовіріше судинна гілочка?/малоймовірно дрібна аневризма) в кавернозному відділі лівої ВСА.

18.07.2025 р. КТ-змін (нативно) органів грудної порожнини не виявлено.

У стаціонарі були виключені інфекційні причини гарячки (повторні посіви крові та сечі негативні). Короткочасне припинення антибактерійної терапії зниженням температури тіла не супроводжувалося.

5.08.2025 р. УЗД лімфовузлів шиї засвідчило залишкові явища задньошийного лімфаденіту.

Протягом усього зазначеного часу щоденно утримувалося гарячка. За весь період амбулаторного і стаціонарного лікування отримувал антибіотики (цефоперазон сульбактам, цефтріаксон, рокситроміцин, амоксил-К), протигрибкові засоби (ітрунгар, клотримазол), протизапальні препарати (ортофен, ібупрофен, диклоберл, фламідез, ксафокам рапід, кеторол), вітаміни (нейро-макс, нейробіон), спазмолітики (спазмалгон), психотропні засоби (карбамазепін, симода), анагетика (прегабалін), ферменти (серрата, серензім), інгібітор протонної помпи (омепразол), гомеопатичний лімфоміозот.

Через утримування підвищеної температури тіла 2.09.2025 р. самостійно звернувся до інфекціоніста, який вперше цілковито відмінив усі використовувані препарати. Через 24 год температура тіла стійко в норму валося і до 37,0 °С більше не підвищувалося.

Встановлено діагноз: медикаментозна гарячка, ймовірно, зумовлена поліпрагмазією.

Як видно з наведеного витягу, проблеми у пацієнта виникли відразу після непрофесійного лікування з приводу гіпотетичної ГРВІ – першочергова антибіотикотерапія препаратом резерву цефоперазон сульбактамом (цефалоспорин III покоління, захищений інгібітором бета-лактамаз). Водночас було розпочато нічим не обґрунтовану тривалу поліпрагмазію, яка, очевидно, і стала тригерним фактором такої ж тривалої гарячки.

Складно сказати, яка хвороба маніфестувала вперше, адже усі діагнози спеціалістів були радше симптомними і синдромними (вторинна лицева симпаталгія, лівобічні неуточнені прозопалгії, невралгія трійчастого нерва, астеничний синдром) і не вказували на першопричину. Але, навіть, якщо взяти до уваги зазначену можливість гіпотетичну патологію, а також відсутність будь-яких лабораторних чи інструментальних даних на користь бактерійної інфекції, то масивна і тривала антибіотикотерапія була не тільки не показана, але й протипоказана.

Але найбільше пацієнту нашкодила необґрунтована поліпрагмазія, яка залишається однією з найбільш актуальних проблем сучасної медицини. Призначення надмірної кількості препаратів не лише підвищує ризик побічних реакцій та знижує прихильність хворого до лікування, а й створює принципово непередбачувану ситуацію щодо фармакологічних взаємодій. Якщо можливість взаємодії двох лікарських засобів здебільшого можна прогнозувати, а комбінації трьох препаратів – лише у виняткових випадках, то оцінити, як одночасно взаємодіятимуть чотири і більше медикаментів, навіть теоретично неможливо.

Такий феномен робить поліпрагмазію не лише клінічно неефективною, а й небезпечною стратегією ведення пацієнта.

Рационалізація фармакотерапії шляхом обмеження кількості призначених засобів до мінімально необхідного набору з доведеною ефективністю є ключем до зменшення ризиків, підвищення безпеки та оптимізації результатів терапії.

Медикаментозна гарячка є діагнозом виключення, що потребує ретельного аналізу лікарських засобів, які отримує пацієнт. У зазначеному випадку підозра падає на поєднання великої кількості препаратів як найбільш вірогідний тригер, оскільки цілковита відміна усіх медикаментів забезпечила швидку нормалізацію температури тіла.

Висновки

Медикаментозна гарячка – це підвищення температури тіла, що виникає під час прийому препарату (-ів) та зникає після його (-їх) відміни за відсутності іншої очевидної причини гарячки. Її основний патофізіологічний механізм полягає в гіперчутливості до лікарських засобів, зокрема в імунній відповіді.

Медикаментозна гарячка може виникати у відповідь на будь-які лікарські препарати в середньому через 2–8 днів і не має ніяких специфічних ознак. Її частими (але не обов'язковими) симптомами є відносна брадикардія, задовільне загальне самопочуття пацієнта, симетрична макулопапульозна висипка по всьому тілу та інші.

Подібно до клінічних особливостей, для цієї недуги немає й жодних специфічних лабораторних тестів, хоча можливі деякі зміни – еозінофілія, лейкопенія, підвищення рівня С-реактивного білка тощо.

Найчастіше ця гарячка виникає при застосуванні антибактерійних засобів, цитостатиків, серцево-судинних і протизапальних препаратів, симпатоміметиків, антикоагулянтів та інших, а також їх поєднань, особливо у разі поліпрагмазії.

Враховуючи відносно низьку поширеність медикаментозної гарячки, вона завжди є діагнозом виключення, тобто навіть у випадках, коли для її діагностики є вагомій підстави, важливо передусім виключити інші можливі діагнози.

Додаткова інформація. Автор зазначає про відсутність конфлікту інтересів.

Список використаної літератури

- Wright W. F. Fever and fever of unknown origin: review, recent advances, and lingering dogma / W. F. Wright, P. G. Auwaerter // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2020. – Vol. 7, No. 5. – P. ofaa132.
- Agbakwuru C. Fever of Unknown Origin / C. Agbakwuru, Jr M. E. Watson / *Pediatric Rotations: A Quick Guide for Medical Students*. – Cham : Springer International Publishing, 2024. – P. 251–263.
- Fever of Unknown Origin: A Rare Diagnosis Requiring High Suspicion / B. R. Marques, F. Seixas, M. Nunes [et al.] // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16, No. 12.
- Thermoregulation in winter swimmers and physiological significance of human catecholamine thermogenesis / S. Vybiral, I. Lesná, L. Jansky, V. Zeman // *Experimental Physiology*. – 2000. – Vol. 85, No. 3. – P. 321–326.
- Barathan M. From fever to action: diagnosis, treatment, and prevention of acute undifferentiated febrile illnesses / M. Barathan // *Pathogens and Disease*. – 2024. – Vol. 82. – P. ftac006.
- Kazanjian P. H. Fever of unknown origin: review of 86 patients treated in community hospitals / P. H. Kazanjian // *Clinical Infectious Diseases*. – 1992. – Vol. 15, No. 6. – P. 968–973.
- Hirschmann J. V. Fever of unknown origin in adults / Hirschmann J. V. // *Clinical Infectious Diseases*. – 1997. – P. 291–300.
- Aetiology of pyrexia of unknown origin in north India / A. K. Pannu, R. Golla, S. Kumari [et al.] // *Tropical Doctor*. – 2021. – Vol. 51, No. 1. – P. 34–40.
- David A. Fever of unknown origin in adults / A. David, J. D. Quinlan // *American Family Physician*. – 2022. – Vol. 105, No. 2. – P. 137–143.
- Nuclear imaging for classic fever of unknown origin: meta-analysis / M. Takeuchi, I. J. Dahabreh, T. Nishashi [et al.] // *Journal of Nuclear Medicine*. – 2016. – Vol. 57, No. 12. – P. 1913–1919.
- Тривали субфебрилітет і гарячка неясного генезу / В. С. Копча, К. М. Лелеза, Н. Г. Шнікула [та ін.] // *Інфекційні хвороби*. – 2011. – № 3 (65). – С. 59–78.
- Gomes E. R. Epidemiology and risk factors in drug hypersensitivity reactions / E. R. Gomes, S. Kuyucu // *Current Treatment Options in Allergy*. – 2017. – Vol. 4, No. 2. – P. 239–257.
- Someko H., Kataoka Y., Obara T. Drug fever: a narrative review / H. Someko, Y. Kataoka, T. Obara // *Annals of Clinical Epidemiology*. – 2023. – Vol. 5, No. 4. – P. 95–106.
- A prospective clinical and immunologic analysis of patients with serum sickness / T. J. Lawley, L. Bielory, P. Gascon [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 1984. – Vol. 311, No. 22. – P. 1407–1413.
- Han J., Ye Y. M., Lee S. Epidemiology of drug hypersensitivity reactions using 6-year national health insurance claim data from Korea / J. Han, Y. M. Ye, S. Lee // *International Journal of Clinical Pharmacy*. – 2018. – Vol. 40, No. 5. – P. 1359–1371.
- Burnum J. F. Preventability of adverse drug reactions / J. F. Burnum // *Annals of Internal Medicine*. – 1976. – Vol. 85, No. 1. – P. 80–81.
- Caldwell J. R. Adverse reactions to antimicrobial agents / J. R. Caldwell, L. E. Cluff // *JAMA*. – 1974. – Vol. 230, No. 1. – P. 77–80.
- Zhang X. Drug fever induced by carboplatin-based regimens: Higher incidence in a women's hospital / X. Zhang, M. Zhao, C. Zheng // *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2021. – Vol. 60, No. 5. – P. 882–887.
- Bigi C. Healthcare professionals and pharmacovigilance of pediatric adverse drug reactions: a 5-year analysis of Adverse Events Reporting System Database of the Food and Drug Administration / C. Bigi, M. Tuccori, G. Bocci // *Minerva Pediatrics*. – 2017. – Vol. 74, No. 3. – P. 272–280.
- Uwai Y. Analysis of adverse drug events in patients with bipolar disorders using the Japanese Adverse Drug Event Report database / Y. Uwai, T. Nabekura // *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*. – 2022. – Vol. 77, No. 7–8. – P. 255–261.
- Ryuko H. A comprehensive analysis of 174 febrile patients admitted to Okayama University Hospital / H. Ryuko, F. Otsuka // *Acta Med Okayama*. – 2013. – Vol. 67, No. 4. – P. 227–237.
- Haidar G. Fever of unknown origin / G. Haidar, N. Singh // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386, No. 5. – P. 463–477.
- Zenone T. Fever of unknown origin in adults: evaluation of 144 cases in a non-university hospital / T. Zenone // *Scandinavian Journal of Infectious Diseases*. – 2006. – Vol. 38, No. 8. – P. 632–638.
- Current fever of unknown origin 1982–1992 / Y. Iikuni, J. Okada, H. Kondo, S. Kashiwazaki // *Internal Medicine*. – 1994. – Vol. 33, No. 2. – P. 67–73.
- Prevalence of drug fever among cases of nosocomial fever: a systematic review and meta-analysis / H. Someko, Y. Okazaki, Y. Kuniyoshi [et al.] // *Internal Medicine*. – 2024. – Vol. 63, No. 8. – P. 1067–1074.
- Risk factors of furazolidone-associated fever / J. Zhang, C. Rong, C. Yan [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. – Vol. 17, No. 4. – P. e0266763.
- Clinical features and treatment of drug fever caused by anti-tuberculosis drugs / Y. Fang, H. Xiao, S. Tang [et al.] // *The Clinical Respiratory Journal*. – 2016. – Vol. 10, No. 4. – P. 449–454.
- Antibiotic-induced fever in orthopaedic patients – a diagnostic challenge / K. Labbus, J. K. Junkmann, C. Perka [et al.] // *International Orthopaedics*. – 2018. – Vol. 42, No. 8. – P. 1775–1781.
- Fever during cancer chemotherapy: Analysis of 1,016 chemotherapy cycles / D. Ogawara, M. Fukuda, Y. Nakamura [et al.] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2011. – Vol. 29, No. 15. – P. e13013.
- Oizumi K., Onuma K., Watanabe A., Motomiya M. Clinical study of drug fever induced by parenteral administration of antibiotics // *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. – 1989. – Vol. 159, No. 1. – P. 45–56.
- Carl Liebermeister (1833–1901): a pioneer of the investigation and treatment of fever and the developer of a statistical test / E. Seneta, F. J. Seif, H. Liebermeister, K. Dietz // *Journal of Medical Biography*. – 2004. – Vol. 12, No. 4. – P. 215–221.
- Cunha B. A. The diagnostic significance of relative bradycardia in infectious disease / B. A. Cunha // *Clinical Microbiology and Infection*. – 2000. – Vol. 6, No. 12. – P. 633–634.
- Peng W. X. Retrospective analysis about 20 cases of drug fever induced by antibiotics / W. X. Peng, Y. Lin, X. J. Shi // *Clinical Medication Journal*. – 2017. – Vol. 15. – P. 16–18.
- Foster F. P., Beard R. W. Fever from antibiotics: some lessons drawn from 25 cases / F. P. Foster, R. W. Beard // *Medical Clinics of North America*. – 1963. – Vol. 47, No. 2. – P. 523–539.

35. Gerson D. Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience / D. Gerson, V. Sriganeshan, J. B. Alexis // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2008. – Vol. 59, No. 6. – P. 995–999.
36. A retrospective analysis of drug fever diagnosed during infectious disease consultation / K. Yaita, Y. Sakai, K. Masunaga, H. Watanabe // *Internal Medicine*. – 2016. – Vol. 55, No. 6. – P. 605–608.
37. Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America / N. P. O'Grady, P. S. Barie, J. G. Bartlett [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2008. – Vol. 36, No. 4. – P. 1330–1349.
38. Drug fever after a single dose of amoxicillin-clavulanic acid / F. Mori, L. Fili, S. Barni [et al.] // *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. – 2016. – Vol. 4. – P. 533–534.
39. Rossert J. Drug-induced acute interstitial nephritis / J. Rossert // *Kidney International*. – 2001. – Vol. 60, No. 2. – P. 804–817.
40. Kumar K. L. Drug fever / K. L. Kumar, J. B. Reuler // *Western Journal of Medicine*. – 1986. – Vol. 144, No. 6. – P. 753.

Summary

Drug fever as a diagnostic challenge in unexplained prolonged elevation of body temperature

V. S. Kopcha

I. Ya. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

The main causes of prolonged fever are summarized, with a special form of it being drug fever (MG). This is an increase in body temperature caused by an adverse reaction to drugs or their combination, which develops against the background of the use of the drug and disappears after its withdrawal. The pathogenetic mechanism of MG, risk factors, drugs that most often cause it, clinical and laboratory manifestations, diagnostics and treatment are considered. A clinical case of the development of prolonged MG is presented.

It is emphasized that MG is always a diagnosis of exclusion, that is, even in cases where there are good grounds for its diagnosis, it is important first of all to exclude other possible diagnoses.

Key words: drug fever, diagnostics, clinical case