

Horečka u dospělých, diferenciální diagnostika a podávání antipyretik

Benedikt Krížek, MUDr. Petra Matalová, Ph.D.

Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc

Horečka jako symptom provází řadu infekčních i neinfekčních onemocnění. Některá jsou častá, jiná naopak velice raritní. V praxi se horečka běžně vyskytuje jako příznak virového nebo bakteriálního onemocnění, ale může signalizovat i jiná závažná onemocnění, nebo dokonce otravy či intoxikace. Následující článek by měl stručně a přehledně shrnout základní management u pacienta s horečkou.

Klíčová slova: horečka, antipyretika, léčba horečky.

Fever in adults, differential diagnosis and administration of antipyretics

Fever is a symptom, which accompanies many infectious and non-infectious illnesses. Its causes may be various ranging from frequent to very rare. The most common causes are viral or bacterial infections, but fever can also be a sign of other serious diseases, even poisoning or drug intoxication. The following article should briefly summarize essential management of patient with fever.

Key words: fever, antipyretic drugs, treatment of fever.

Úvod

Tělesná teplota je jedním z ukazatelů stavu organismu. Vykazuje fyziologickou cirkadiánní variabilitu, je ovlivňována řadou hormonů, zejména v rámci menstruačního cyklu, reaguje na podmínky panující v organismu a zevní podmínky. Centrálně regulují tělesnou teplotu specifická termoregulační centra hypotalamu, která nastaví určitou výslednou hodnotu. Rozlišujeme teplotu centrální, tedy teplotu tělesného jádra a teplotu povrchovou. Centrální teplota je lepším ukazatelem fyziologických funkcí, protože povrchová teplota je ovlivněna zejména prokrvením dané lokality. Horečkou rozumíme zvýšení tělesné teploty (teploty tělesného jádra) nad 38 °C způsobené cytokiny, konkrétně tzv. pyrogeny, které tuto teplotu zvýší. Při teplotě přesahující 41,5 °C se hovoří o hyperpyrexii. Od horečky je třeba rozlišit hypertermii, tedy stav přehřátí

organismu, ke kterému dochází při poruše regulace tvorby a ztrát tepla bez vlivu pyrogenů (1).

Měření teploty

Metody měření tělesné teploty jsou různé a mají svá specifika. Z pohledu diagnostiky horečky je důležité používat takovou metodu, která spolehlivě horečku vyloučí, tzn. metodu s malou falešnou negativitou. Povrchovou teplotu je možné měřit v axile, v ústech a na kožním povrchu. Centrální teplotu je možné změřit v rektu, na tympanické membráně (ušním bubínku), v jícnu, v arterii pulmonalis nebo v močovém měchýři (2). Můžeme se setkat také s vaginálním měřením tzv. bazální teploty. Toto měření se ale používá v praxi takřka výlučně pro posouzení fertilitních dní a nehodí se pro rutinní diagnostiku horečky.

Měření můžeme rozdělit na kontaktní a bezkontaktní. Ke kontaktnímu měření

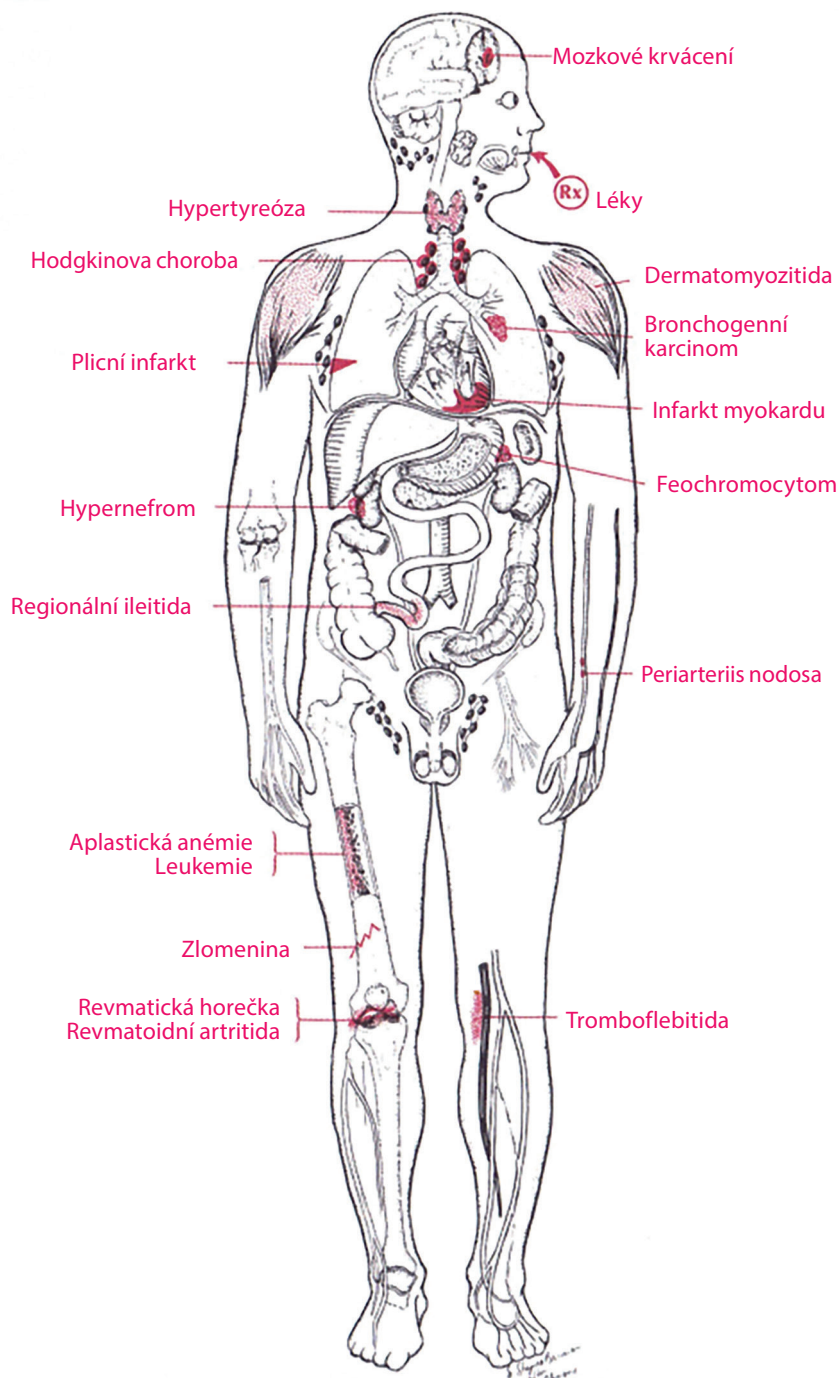
slouží kapalinové teploměry, digitální teploměry a také speciální proužky na bázi tekutých krystalů. Bezkontaktní měření se provádí nejčastěji pomocí teploměru na principu infračerveného záření. Typicky si pacienti měří teplotu zejména v axile klasickým kapalinovým nebo digitálním teploměrem. Toto měření ale nemusí být přesné kvůli ovlivnění teplotou okolí a dalšími faktory, proto je vhodné ho zopakovat nebo použít i jiný způsob měření. Vhodnou alternativou je například orální měření. Také je možné použít speciální proužky na bázi tekutých krystalů (například FIXAplast®), které se přilepí na čelo a po 15–20 vteřinách se zabarví podle výsledné teploty. Jsou vhodné zejména pro děti. Zlatým standardem měření centrální teploty je rektální měření, které vykazuje vysokou přesnost. Z metaanalýzy autorů Pecoraro et al. publikované v roce 2021 vyplývá, že nejvýhodnější z pohledu



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORKY: MUDr. Petra Matalová, Ph.D., petra.matalova@fnol.cz
Ústav farmakologie LF UP a FN Olomouc
Hněvotínská 3, 779 00 Olomouc

Cit. zkr: Med. praxi. 2022;19(1):19-24
Článek přijat redakcí: 9. 12. 2021
Článek přijat k publikaci: 19. 1. 2022

Obr. 1. Neinfekční příčiny horečky (10)



přesnosti, proveditelnosti a spolehlivosti je tympanické a temporální měření bezkontaktním infračerveným teploměrem (3).

Diferenciální diagnostika horečky

Etiologie horečky může být infekční nebo neinfekční. Nejčastější příčinou akutně vzniklých horeček jsou infekce horních a dolních dýchacích cest, gastrointestinální infekce, infekce močových cest a kožní infekce (4). Typicky se jedná o virová nebo bakteriální onemocnění, méně často o pů-

sobení toxinu bakterií. Zvýšená opatrnost je nutná u imunokompromitovaných jedinců, u kterých tyto infekce bývají nežádka plísňové nebo parazitární (u nich však horečka bývá jen výjimečně).

Neinfekční horečky jsou méně časté, ale mají velice pestré etiologii. Jde zejména o neinfekční, ale i zánětlivá onemocnění – idiopatické střevní záněty (Morbus Crohn, colitis ulcerosa), vaskulitidy (obrovskobuněčná arteriitida, polyarteriitis nodosa, Takayasuova arteriitida, Morbus Behçet), revmatologická onemocnění (Stillova ne-

moc dospělých, revmatoidní artritida), sarkoidóza a další systémová onemocnění.

K neinfekčním příčinám nebo do samostatné kategorie patří také paraneoplastická horečka. Typicky doprovází lymfomy, leukémie, karcinom ledviny, hepatocelulární karcinom, případně atriální myxom. Horečku mohou vyvolat také léčiva. Tento děj je vyvolán různými mechanismy, například zhoršením termoregulačních schopností organismu (levothyroxin, sympatomimetika, parasympatolytika, tricyklická antidepresiva), idiosynkratickou reakcí (maligní hypertermie, maligní neuroleptický syndrom), vzájemnými interakcemi (serotoninový syndrom), hypersenzitivními reakcemi (allopurinol, antiepileptika, betalaktamová antibiotika, sulfonamidy, nitrofurantoin) nebo uvolněním pyrogenu (Jarisch-Herxheimerova reakce při antibiotické léčbě u spirochetových infekcí). V naprosté většině případů horečka odezní do 96 hodin od vysazení léku (5, 6).

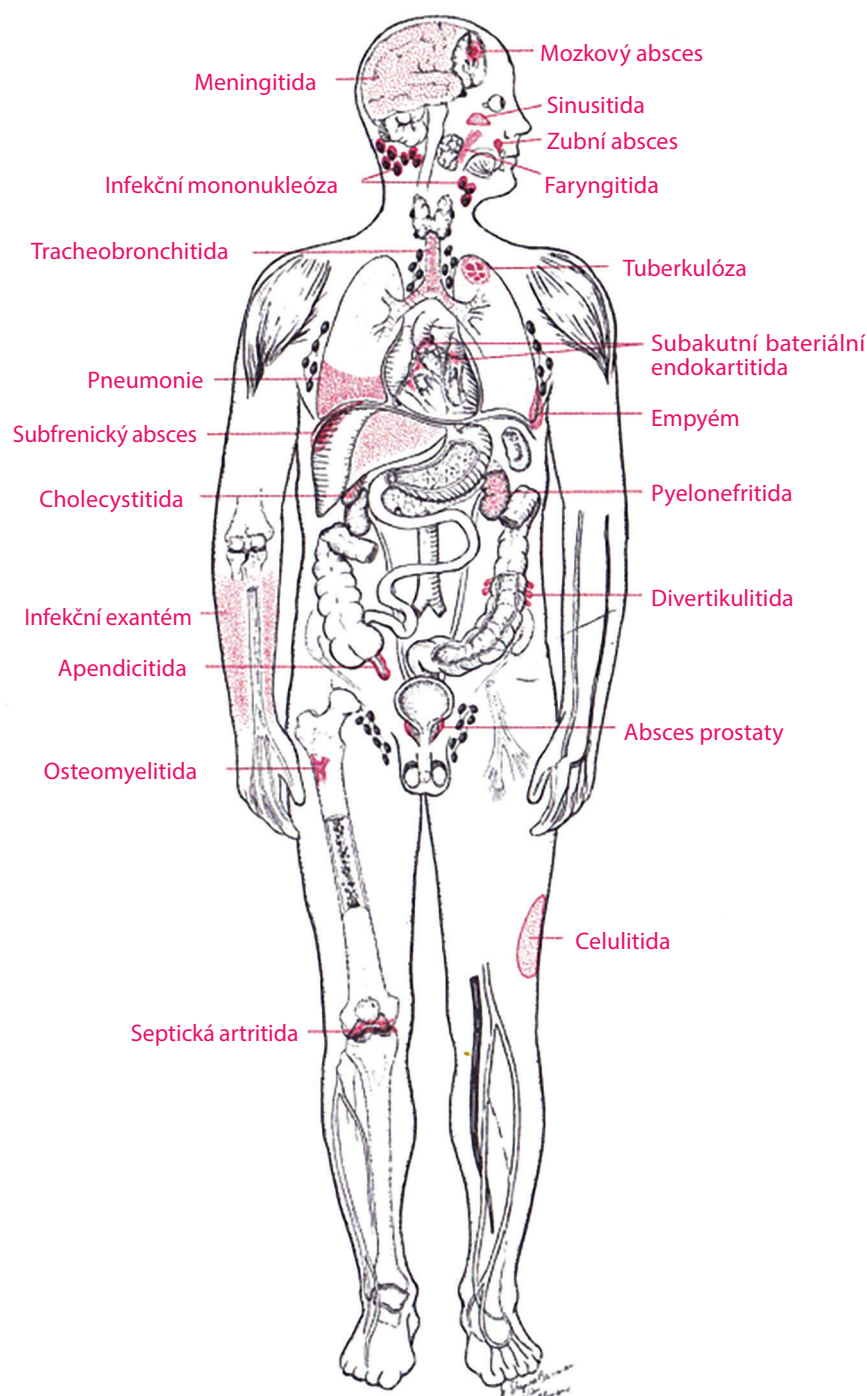
Někdy se setkáváme s pojmem horečka nejasného původu (FUO – Fever of Unknown Origin). Jedná se o syndrom horečky infekční nebo neinfekční etiologie u imunokompetentních jedinců, která trvá déle než 3 týdny, s opakovaně naměřenou teplotou $\leq 38^\circ\text{C}$ a bez stanovení diagnózy v průběhu tří denní hospitalizace nebo po třech ambulantních návštěvách. Dosud bylo popsáno více než 200 různých etiologických příčin tohoto syndromu (5).

Možné příčiny horečky jsou shrnuty na obrázcích 1 a 2.

Vyšetření

Vyšetření začínáme pečlivou anamnézou, ptáme se na trvání horečky, její průběh, rychlost vzniku a doprovázející symptomy, zejména symptomy spojené s infekcí dýchacích cest, gastrointestinálního traktu a urogenitálního traktu. Nezapomínáme na cestovatelskou anamnézu s cílem vyloučení importované nákazy. Zejména se zaměříme na země s vysokým epidemiologickým rizikem horečnatých infekcí (Asie, subsaharská Afrika, jižní Amerika, tropické oblasti). V případě záchytu importované nákazy je nutno nahlásit infekci podle platných postupů. (Pozn.: Obecně je každé infekční onemocnění s prokázanou etiologií hlášeno a má být zjišťována epidemiologická

Obr. 2. Infekční příčiny horečky (10)



anamnéza.) Ptáme se také na příznaky u jiných členů domácnosti nebo v blízkém kolektivu. V současnosti automaticky myslíme na možnost nákazy covidem-19. Ze sociální anamnézy nezapomínáme na možné expozice infekci – rekreace, jídlo, nechráněný pohlavní styk, poštipání hmyzem, pokousání zvířetem. Kvůli možné neinfekční etiologii horečky se ptáme na chronické záněty, revmatologické potíže. V případě podezření na paraneoplastickou horečku se ptáme na tzv. B symptomy – horečku, noční poty a úbytek na váze. Vždy je nutná podrobná farmakologická anamnéza. Léky

mohou horečku vyvolat nebo způsobit predispozici ke vzniku infekce – kortikosteroidy, anticytokinová terapie (anti-TNF), chemoterapie a jiná imunosupresiva (5, 6).

Provedeme komplexní fyzikální vyšetření. V případě horečky nejasného původu (FUO) vyšetřujeme velmi pečlivě, mohou být klíčové i minimální patologické nálezy. Zhodnotíme celkový stav nemocného, fyziologické funkce – zejména tělesnou teplotu, dechovou frekvenci, krevní tlak a pulz. U pacientů léčených anticytokinovou terapií, kortikoidy a nesteroidními antiflogistiky

je typické poměrně málo výrazné zvýšení teploty při infekci. Na kůži si všímáme barvy, turgoru, exantému, známek zánětu, projevů embolizace (petechie na kůži, pod nehty, na spojivkách), Oslerových uzlů. Palpačně vyšetřujeme všechny dostupné lymfatické uzliny. Při suspektní infekci v oblasti horních cest dýchacích a dutiny ústní vyšetříme celou dutinu ústní včetně jazyka, tonzil, zhodnotíme sanaci chrupu, vyšetříme larynx, poklepem paranazální dutiny, v krční oblasti palpujeme lymfatické uzliny a štítnou žlázu. Na hlavě palpujeme temporální arterii, vyšetřujeme oči – barvu sklér, velikost a reakce zorniček, spojivky a spojivkový vak, dále zevní ucho, bubínek, palpujeme výstupy trigeminu. Dyskomfort při flexi nebo ztuhlost šíje často svědčí pro meningismus. V případě možné infekce v oblasti dolních cest dýchacích vyšetříme plíce poslechem a poklepem. Poslechem vyšetříme srdce – ohraničení ozev, šelest, pravidelnost rytmu. Při vyšetření břicha pátráme po rezistencích, bolestech, palpujeme játra a slezinu, provádíme bilaterální tapotement. U žen při podezření na adnexitidu nebo infekci v pánevní oblasti indikujeme gynekologické vyšetření. Při podezření na revmatologické onemocnění zhodnotíme stav kloubů, přítomnost otoku, deformit, případně kožní změny, také je vhodné pacienta indikovat na speciální vyšetření. Při podezření na užití drog si všímáme zorniček, duševního stavu a psychických funkcí pacienta, pátráme po stopách vpichů (4, 5).

K vyšetřením, která mohou přispět k odhalení příčiny horečky, patří C-reaktivní protein, sedimentace, krevní obraz s diferenciálním rozpočtem leukocytů, základní biochemické vyšetření, vyšetření moči, kultivace moči/stolice, odběr hemokultur, při podezření na neuroinfekci vyšetření mozkomíšního moku s jeho komplexním vyšetřením. Pro určení příčiny horečky je často nezbytné některá vyšetření opakovat a sledovat dynamiku změn. K doplnění diagnostiky se hodí také zobrazovací metody – rtg srdce a plic, paranazálních dutin, UZ vyšetření břicha, štítné žlázy, ledvin, echokardiografie, při podezření na afekci v centrální nervové soustavě CT nebo MR vyšetření.

Závažné symptomy

Následujícím symptomům věnujeme zvýšenou pozornost:

- alterovaný duševní stav
- bolest hlavy, ztuhlost šíje nebo obojí
- výsev petechií
- hypotenze
- dyspnoe
- významná tachykardie nebo tachypnoe
- tělesná teplota > 40 °C nebo < 35 °C
- pozitivní cestovatelská anamnéza pro země s endemickým výskytem závažných onemocnění (malárie, hemoragické horečky)
- užívání imunosupresiv (5)

Léčba horečky

Horečka je pro organismus zvýšenou záteží. Každý stupeň Celsia nad 37 °C zvyšuje spotřebu kyslíku až o 13 % (6) a tekutin až o 12 % (1), z tohoto důvodu může při horečce dojít ke zhoršení funkcí CNS, a také kardiálních a plicních funkcí. K léčbě horečky používáme nefarmakologické a farmakologické postupy.

K základním nefarmakologickým postupům patří pobyt v dobře větrané místnosti s teplotou přibližně 20 °C a dostatečná perorální hydratace. Efektivnější nefarmakologické postupy zahrnují chlazení tělesného povrchu pomocí zábalu, studená sprcha, chlazení ledem nad velkými tepnami nebo chlazená infuze (infuze podávána přes led). Chlazení tělesného povrchu můžeme použít jenom při dobrém prokrvení periferie, používáme chladné vlhké zábaly teploty 15–18 °C s vynecháním hlavy. Velké tepny je možné chladit gelovými sáčky v tříselné nebo supraclavikulární oblasti (2).

Farmakologicky léčíme horečku antipyretiky, která můžeme rozdělit na **analgetika-antipyretika** a **nesteroidní antiflogistika**. Jedná se o léčiva, která snižují centrální nastavenou teplotu v hypotalamu. Použití antipyretik k léčbě horečky u infekcí neprodlužuje trvání onemocnění (1).

Paracetamol se považuje za analgetikum bez protizánětlivého účinku. Představuje metodu volby u pediatrických pacientů, geriatrických pacientů, během gravidity, v průběhu laktace a v revmatologii. Jeho antipyretický účinek se vysvětluje centrálním působením na syntézu prostaglandinů v termoregulačním

Tab. 1. Přehled léčivých látek bez kombinací registrovaných pro dospělé (11)

| Léčivá látka | Komerční název | Dostupné lékové formy | Dávkování pro dospělé populaci |
|--|--------------------------------|-----------------------|---|
| Paracetamol ATC N02BE01 | Paralen® | tbl nob, supp | DMS: 500 mg DMD: 4 000 mg minimální odstup mezi dávkami 4 h |
| | Paralen Rapid® | tbl eff | |
| | Paracetamol Accord® | tbl eff | |
| | Paramax Rapid® | tbl nob | |
| | Paracetamol Dr.Max® | tbl nob | |
| | Paramegal® | tbl nob | |
| | Parapyrex® | tbl nob | |
| | Paracetamol Stada | por plv sol scc | |
| | Paralen horký nápoj bez cukru® | por plv sol | |
| | Paracetamol Aurovitas® | tbl nob | |
| | Panadol Novum® | tbl flm | |
| | Paracetamol B. Braun® | inf sol | |
| | Paracetamol Accord® | inf sol | |
| | Paracetamol Kabi® | inf sol | |
| Metamizol ATC N02BB02 | Novalgin® | tbl flm, inj sol | DMS: 1000 mg DMD: 4000 mg v intervalu 6–8 h |
| | Metamizol Stada® | tbl nob, por gtt sol | |
| | Metamizol Teva | tbl nob | |
| | Metamizole Kalceks® | inj. sol | |
| Kys. acetylsalicylová ATC N02BA01 | Aspirin® | tbl obd | DMS: 1 000 mg DMD: 3 000 mg minimální odstup mezi dávkami 4 h |
| | Algirin® | tbl nob | |
| | Acylpyrin® | tbl nob, tbl eff | |
| | Anopyrin® | tbl nob | |
| Ibuprofen ATC M01AE01 | Apo-Ibuprofen® | tbl flm | DMS: 400 mg DMD: 2 400 mg v intervalu 4–6 h |
| | Apo-Ibuprofen Rapid | cps mol | |
| | Brufen® | gra eff, tbl flm | |
| | Brufen rapid® | tbl flm | |
| | Dolgit® | tbl flm | |
| | Ibalgin® | tbl flm | |
| | Ibalgin Rapid® | tbl flm | |
| | Ibalgin Rapidcaps® | cps mol | |
| | Ibumax® | tbl flm | |
| | Ibuprofen AL® | tbl flm | |
| | Ibuprofen B.Braun® | inf sol | |
| | Ibuprofen Dr. Max® | cps mol, tbl flm | |
| | Ibuprofen Galmed® | tbl flm | |
| | Ibuprofen Kabi® | inf sol | |
| | Nurofen® | tbl obd | |
| | Nurofen Rapid® | cps mol | |

DMS – dosis maxima singula – maximální jednotlivá dávka

DMD – dosis maxima pro die – maximální denní dávka

centru hypotalamu a velmi slabé inhibici cyklooxygenázy na periférii. Vyrábí se ve formě tablet, čípků, perorální suspense (není určena dospělým), tekutých perorálních forem, a také v parenterální formě. Je také vyráběn v kombinacích s kofeinem, slabými opioidy, alfa mimetiky, pro intravenózní podání také s ibuprofenem. Pro dospělé populaci se dává 500–1 000 mg v minimálním časovém odstupu 4 h do maximální denní dávky 4 000 mg (4 g). Při překročení denní dávky nebo v kombinaci s alkoholem hrozí hepatotoxicita. V případě předávkování je doporučeno pacienta hospitalizovat. Jako první pomoc se doporučuje do jedné hodiny od požití podat

aktivní uhlí v dávce 1 g/kg tělesné hmotnosti. V delším časovém horizontu je lékem volby k prevenci a zároveň léčbě hepatotoxicity N-acetylcystein, primárně používaný jako mukolytikum. Na trhu je dostupný v podobě perorálních a intravenózních lékových forem, obě jsou vhodné, ale liší se dávkovacím režimem. Obecně se paracetamol považuje při dodržení dávkování za bezpečné léčivo (7, 9).

Metamizol je druhým zástupcem analgetik-antipyretik. Oproti paracetamolu vykazuje také spasmolytické účinky. Zesiluje účinek opioidů a v kombinaci s nesteroidními antiflogistiky má aditivní efekt. Mechanismus účinku není přesně znám. Je dostupný ve

INZERCE

formě injekčního roztoku, perorálních kapek a tablet. Dávkuje se 500–1 000 mg v jednotlivé dávce maximálně 4× denně, což odpovídá maximální denní dávce 4 000 mg (4 g) pro perorální použití, tuto dávku uvádí i Souhrn údajů o přípravku (SPC). V literatuře se ale setkáváme s maximální denní dávkou 6 000 mg (7).

Nesteroidní antiflogistika (NSA) jsou různorodou skupinou léčiv. Všechny inhibují cyklooxygenázu – enzym zodpovědný za produkci prostaglandinů. Mají proto celou řadu účinků, čehož se využívá zejména v revmatologii. Liší se chemickou strukturou, dávkováním, preferencí izoform cyklooxygenázy (COX) a v některých případech i nežádoucími účinky. Obecně jsou NSA dobře tolerovány, nicméně nežádoucí účinky se projevují u významného počtu pacientů. Jedná se zejména o postižení gastrointestinálního traktu, od relativně málo závažného žaludečního a střevního dyskomfortu, dyspepsie až po vznik peptických vředů s možnou komplikací v podobě perforace vředu. Při chronickém užívání hrozí nefrotoxicita, u nimesulidu také hepatotoxicita. NSA jsou kontraindikovány u těhotných ve třetím trimestru těhotenství (7, 8).

Nejstarší NSA je **kyselina acetylsalicylová (ASA)**. Na trhu je k dispozici v pevných nebo tekutých perorálních formách. Existují i přípravky kombinované s vitamínem C. Mechanismus účinku se zakládá na ireverzibilní inhibici cyklooxygenázy. ASA má analgetické,

antipyretické, antiflogistické a antiagregační účinky, liší se ale dávkováním. Analgetický a antipyretický účinek nastupuje od dávky 500 mg, antiflogistický účinek až při 5 g denně. Antiagregačně působí už 50–100 mg denně a přetrvává po několik dní. Maximální jednotlivá dávka je 1 000 mg (1 g), maximální denní dávka 4 000 mg (4 g). Nežádoucí účinky kyseliny acetylsalicylové jsou oproti jiným NSA poněkud unikátní, protože kromě již zmíněných gastrointestinálních nežádoucích účinků sem patří také aspirinem indukované astma a reakce přecitlivělosti, při otravě tinitus, vertigo a zejména hyperventilace při metabolické acidóze. Kyselina acetylsalicylová je kontraindikována u dětí kvůli možnosti vzniku Reyova syndromu (7).

Ibuprofen je derivát kyseliny propionové a je reverzibilním inhibitorem cyklooxygenázy a jedním z neškodnějších NSA z pohledu GIT. Vyrábí se ve formě tablet, šumivého granulátu, infuzního roztoku, měkkých tobolek a perorálních suspenzí. Často se používá jako alternativa k paracetamolu. Běžně se dávkuje v dávkách 200 a 400 mg každých 4 až 6 hodin, případně 800 mg v odstupech minimálně 8 hodin, všechny do maximální denní dávky 2 400 mg (2,4 g). Příbuzné látky k ibuprofenu jsou naproxen, ketoprofen a flurbiprofen (8).

Ostatní NSA se používají především z revmatologických indikací k léčbě chronického zánětu a bolesti, nepochybně ale také tlumí

horečku. Jako příklady můžeme uvést velice známý diklofenak, meloxicam nebo nimesulid. V léčbě horečky jsou z pohledu cost/benefit lepší právě ibuprofen, deriváty kyseliny propionové a kyselina acetylsalicylová nebo analgetika-antipyretika.

Závěr

Horečka je nespecifickým a poměrně častým symptomem. Její tlumení představuje převážně symptomatickou terapii, proto je potřeba upřesnit etiologii pečlivým klinickým vyšetřením v ambulantních podmínkách a v případě diagnostických pochybností požádat o doplnění diagnostiky na specializovaném pracovišti.

Dedikace: IGA_LF_2022_006

Obecná doporučení pro praxi

- Horečka je nejčastěji zapříčiněna infekcí.
- Ne každá infekce a zánět musí být doprovázeny horečkou.
- Optimální metodou měření tělesné teploty v ambulantních podmínkách je bezkontaktní tympanický teploměr.
- Vždy, pokud je to možné, léčíme příčinu horečky.
- Kromě farmakoterapie je při léčbě horečky důležitá hydratace pacienta.
- Při závažných symptomech neváháme indikovat podrobná vyšetření a případně požádat o hospitalizaci pacienta.

LITERATURA

1. Jameson J, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine, 20th edition. New York: McGraw-Hill; 2018.
2. Vytejková R, Sedlářová P, Wirthová V, et al. Ošetrovatelské postupy v péči o nemocné II. Praha: Grada; 2013.
3. Pecoraro V, Petri D, Constantino G, et al. The diagnostic accuracy of digital, infrared and mercury-in-glass thermometers in measuring body temperature: a systematic review and network meta-analysis. Intern Emerg Med. 2021;16(4): 1071–1083.

4. Bush ML. Fever. In: msdmanuals.com [on-line]. [cit. 20-11-2021]. Dostupné z: <https://www.msdmanuals.com/professional/infectious-diseases/biology-of-infectious-disease/fever>. Path: Homepage; Professional Version; Medical Topics; Fever.
5. Grebenyuk V, Kryštůfková O, Gregová M, et al. Horečka nejasného původu. Vnitř Lek. 2021;67(1):e32–42. doi: 10.36290/vnl.2021.015.
6. Sliva J. Léková horečka: patofyziologie, diagnostika a léčba. Interní Med. 2010;12(7-8):374–375.

7. Švihovec J, et al. Farmakologie. Praha: Grada, 2018.
8. Marek J, et al. Farmakoterapie vnitřních nemocí. Praha: Grada; 2010.
9. Hodis J. Nová fakta o paracetamolu, rizika předávkování, intoxikace a jejich zvládání. Prakt. Lékáren. 2015;11(3):90–92.
10. Collins RD. Diferenciální diagnostika prvního kontaktu. Praha: Grada; 2007:49–150.
11. www.sukl.cz (7. 12. 2021).