
původní práce

SYMPTOMATICKÁ PARENTERÁLNÍ ANTIPYRETICKÁ LÉČBA U ONKOLOGICKY NEMOCNÝCH – SROVNÁNÍ METAMIZOLU, DICLOFENACU A PROPACETAMOLU

SYMPTOMATIC INTRAVENOUS ANTIPYRETIC THERAPY IN CANCER PATIENTS – COMPARISON OF METAMIZOL, DICLOFENAC AND PROPACETAMOL

OBOŘILOVÁ A., MAYER J., POSPÍŠIL Z.¹, KOŘÍSTEK Z., VORLÍČEK J., HAVRANOVÁ D.

II. INTERNÍ HEMATOONKOLOGICKÁ KLINIKA, FAKULTNÍ NEMOCNICE BRNO-BOHUNICE

¹KATEDRA MATEMATICKÉ ANALÝZY, PŘÍRODOVĚDECKÁ FAKULTA MASARYKOVY UNIVERSITY, BRNO

Souhrn: *Východiska:* Horečka a její symptomatická terapie je v onkologii velmi častý problém. Druh léku a cestu aplikace limitují jednak časté poruchy perorálního příjmu v důsledku zvracení a mukositivity, jednak trombocytopenie a poruchy koagulace. *Typ studie a soubor:* Cílem studie bylo srovnat efekt, toleranci a nežádoucí účinky jednorázové dávky antipyretika, podaného intravenózně. V pěti ramenech studie byly hodnoceny u 254 febrilních epizod tyto preparáty: metamizol 2500 mg versus metamizol 1000 mg versus diclofenac 75 mg versus propacetamol 1000 mg versus propacetamol 2000 mg. *Metody a výsledky:* Účinnost antipyretika byla hodnocena z poklesu tělesné teploty v čase. Teplota byla měřena před podáním antipyretika tj. v čase 0 minut a dále ve 30., 60., 90. a 120. minutě po jeho aplikaci. Další sledované parametry byly: zmírnění symptomů provázejících horečku a tolerance léku při aplikaci. Ve všech ramenech studie byl pokles teploty po podání léku statisticky významný, avšak byly zjištěny signifikantní rozdíly mezi skupinami. Nejsilněji a nejrychleji působil metamizol à 2500 mg (průměrný pokles v čase T60 min o 1,06 °C a T120 min o 1,62 °C), nejslabší byl pak propacetamol à 1000mg (průměrný pokles v čase T60 min o 0,69 °C a T120 min o 1,10 °C). Nejlépe tolerovaným lékem byl diclofenac a metamizol (jak 2500 mg, tak i 1000 mg). Ústup symptomů provázejících horečku po aplikaci antipyretika byl alespoň mírný u 82 % pacientů, přičemž nebyl prokázán významný rozdíl mezi rameny studie. *Závěry:* Všechna sledovaná antipyretika byla dostatečně účinná. Nejúčinnějším byl sledován metamizol à 2500 mg, který byl také spolu s diclofenacem nejlépe tolerovaným lékem. Po všech antipyreticích byla pozorována významná subjektivní úleva. Z klinického hlediska bychom mohli doporučit v této indikaci také diclofenac, propacetamol à 2000 mg a zejména metamizol à 1000 mg (pro srovnatelný antipyretický efekt, avšak podstatně nižší dávku a tím i nižší riziko nežádoucích účinků).

Klíčová slova: Diclofenac, Metamizol, Propacetamol, Intravenous antipyretics, Symptomatic antipyresis

Summary: *Backgrounds:* Fever and its symptomatic therapy are very frequent problems in oncology. The type of drug and way of its administration are limited both by inability of peroral intake (due to vomiting and/or mucositis) and by severe thrombocytopenia with disorder in coagulation. *Design and Subjects:* The aim of this study was to compare single-dose administered intravenous antipyretic drugs in efficacy, tolerance and in adverse effects in 254 febrile events. Our study had five arms in which the following drugs were evaluated: metamizol 2500 mg versus metamizol 1000 mg versus diclofenac 75 mg versus propacetamol 1000 mg versus propacetamol 2000 mg. *Methods and Results:* The efficacy of antipyretics was evaluated on the basis of decrease of body temperature in time. The temperature was measured before administration of drug, at time 0 in time 0 minutes and at 30, 60, 90 and 120 minutes after administration. We also observed the following parameters: the elimination of symptoms associated with fever and tolerance during application of drug. The reduction of body temperature was statistically meaningful after administration of each drug in this study, however, there are significant differences found among arms. Metamizol 2500 mg affected most powerfully and rapidly (average reduction of temperature was in time T60 min. 1,06 °C and in time T120 min. 1,62 °C), diclofenac, metamizol à 1000 mg and propacetamol à 2000 mg were less efficient, propacetamol à 1000 mg had the significantly weakest efficacy (average reduction of temperature was in time T60 min. 0,69 °C and in T120 min. 1,10 °C). Diclofenac and metamizol (both in dose 2500 mg and 1000 mg) were tolerated best. The elimination of symptoms accompanying fever was at least mild in 82% patients, and at the same time without significant differences among arms of study. *Conclusions:* All examined drugs were sufficiently efficient in symptomatic antipyretic therapy. Metamizol 2500 mg was found the most efficient and with diclofenac were the best tolerated drug. A considerable degree of subjective relief was observed after all antipyretics. From the clinical point of view, we recommend in this indication diclofenac, propacetamol 2000 mg and metamizol 1000mg too. The administration of metamizol 1000mg has sufficient antipyretic effect and considerable lower risk of agranulocytosis.

Keywords: Diclofenac, Metamizol, Propacetamol, Intravenous antipyretics, Symptomatic antipyresis

Úvod

Horečka se vyskytuje u více než 30% onkologicky nemocných, u hematologických malignit je její podíl ještě vyšší (37). Příčinou bývá infekce (50-70 %), vlastní nádorové onemocnění

(5%), reakce na podání léku, krevního derivátu apod. (18). Ve febrilní neutropenii, při které klesá počet granulocytů pod $1 \times 10^9/l$, bývá horečka nejdříve jediným příznakem i velmi těžké infekce. Základem zůstane vždy kauzální léčba horečky,

avšak významná je i terapie symptomatická. Obecně se uznává, že horečka je součástí evoluční obranné reakce organismu a má tedy pro svého nositele pozitivní význam (12, 21, 41, 22, 26, 21). Nadto zvýšení tělesné teploty do 41 °C je, dle literárních údajů, pro lidský organismus bez patologických následků (10). Na druhé straně nebyl však dosud prokázán jednoznačně škodlivý efekt tlumení horečky (12, 41, 10), i když se v různých studiích potvrdila fakta jako např.: snížení imunologické odpovědi organismu, zvýšení virulence mikrobů a tím morbidita hostitele (10, 41, 23, 14), zkreslení diagnózy, toxicita a nežádoucí účinky antipyretik atd. Symptomatické tlumení horečky podporují naopak argumenty: značný diskomfort pacientů při horečce (bolesti hlavy, kloubů a svalů, nauzea apod.), objektivně pak dehydratace, zvýšení metabolického obrátu včetně spotřeby kyslíku, významná zátěž kardiiovaskulárního systému, neurologické poruchy včetně febrilních křečí apod. (12, 41, 10, 25, 15).

U onkologicky nemocných, zvláště pak u pacientů po transplantaci kostní dřeně, kteří jsou často malnutriční a celkově vyčerpaní, mohou převažovat negativní dopady horečky nad jejím profitem. Tady považujeme symptomatickou antipyretickou léčbu za plně indikovanou. Navíc sami nemocní, dle literatury a dle našich pozorování (viz dále), vyžadují tlumení horečky pro celkový diskomfort a pocítují úlevu po jejím zmírnění či úplném odstranění (28, 23).

Vzhledem k častým komplikacím jako jsou mukositivity, zvracení, trombocytopenie a poruchy koagulace, je výběr vhodného antipyretika i způsob podání značně limitován. Kyselina acetylsalicylová není přijatelná (zvláště u hematologicky nemocných), neboť ireverzibilně blokuje destičkovou cyklooxygenázu a tudíž značně zvyšuje riziko krvácení. Indometacin, jinak výborné antipyretikum, by mohl svým dlouhým poločasem a účinkem (více než 12 hodin) příliš zakrýt horečku - často jediný příznak infekce u neutropenických pacientů. Diclofenac, metamizol a propacetamol v intravenózní formě, jsou akceptovatelná antipyretika i u těžce trombocytopenických pacientů s mukositidami.

Metamizol je pyrazolonový derivát s analgetickými, antiflogistickými, spazmolytickými a antipyretickými účinky, který je běžně používán ve všech těchto indikacích. Mechanismus jeho antipyretického účinku není přesně znám, pravděpodobně působí přímo v CNS a skrze periferní inhibici syntézy a uvolňování endogenních pyrogenů. Po parenterálním podání je hydrolyzován na aktivní metabolit metylaminoantipyrin, jehož biologický poločas je 3,2 hod. Vylučuje se převážně ledvinami. Nežádoucí účinky jsou ojediněle alergická reakce až šok a při rychlé intravenózní aplikaci hypotenze. Velmi obávaným a limitujícím je výskyt těžké, někdy i fatální agranulocytózy. Dle literatury byla¹ ausální souvislost prokázána, vznik agranulocytózy po metamizolu lze však označit za velmi vzácný (1, 29, 31, 17). Přesto je jeho používání v některých zemích zakázáno.

Diclofenac je derivát kyseliny octové ze skupiny nesteroidních antirevmatik, s výraznými antiflogistickými, analgetickými, antipyretickými a antiagregačními vlastnostmi. Podstatou všech jeho účinků je blokáda syntézy prostaglandinů a dalších mediátorů zánětu včetně reverzibilní inhibice destičkové cyklooxygenázy (13). Po parenterálním podání je dosaženo maximálních plazmatických koncentrací za 10-20 min., poločas diclofenacu je asi 1-3 hod (závisí na rychlosti infuze), vylučuje se především ve formě glukuronátu močí, jedna třetina stolicí. Nežádoucí účinky jsou většinou mírné a přechodné: gastrointestinální potíže, aktivace peptického vředu a krvácivé komplikace vyplývající z jeho antiagregačního potenciálu, dále cefalea, vertigo, ospalost, alergické reakce, lokální reakce v místě aplikace, elevace jaterních enzymů (1, 40, 31, 27).

Propacetamol je bioprekursor paracetamolu (též acetaminofen), analgetikum a antipyretikum, které je slabým inhibitorem prostaglandinů a nemá signifikantní antiflogistické účin-

ky. Po parenterálním podání je do 15 minut hydrolyzován na účinný paracetamol, přičemž 1 g propacetamolu odpovídá 0,5 g paracetamolu. Poločas v plazmě je 2-3 hod., metabolizován je v játrech a vylučován převážně močí v konjugované formě. Nežádoucí účinky jsou: vzácně alergické kožní reakce, hepato- a nefrotoxicita s nekrózou hepatocytů a tubulárních buněk vedoucí až k hepatorenálnímu selhání, dále lokální bolest v místě injekce (33, 34, 38, 31).

Cíl práce:

V této studii jsme chtěli porovnat antipyretika s odlišným mechanismem účinku: metamizol, diclofenac a propacetamol. Účinnost každého z výše jmenovaných léků byla v antipyretické indikaci opakovaně ověřena, avšak v publikovaných studiích se jednalo o soubory neonkologických pacientů a také o jiné než o intravenózní preparáty (33, 43, 2, 8, 14, 3, 32, 40, 42, 28).

Navzdory tomu, že je horečka každodenním problémem nejen na onkologických odděleních, existuje o této specifické problematice velmi málo exaktních dat. Patrně jediná studie tohoto typu byla provedena u 24 pediatrických onkologických pacientů s propacetamolem (33). Proto jsme se rozhodli porovnat účinnost, toleranci a míru subjektivní úlevy u tří odlišných parenterálních antipyretik (ve dvou případech i v různých dávkách) právě u onkologicky nemocných a doplnit tak chybějící informace nutné pro optimální symptomatickou terapii horečky v této indikaci.

Vedlejším cílem studie bylo zhodnocení subjektivních obtíží pacientů při horečce a jejich odstranění po podání antipyretika, neboť jsme v literatuře nenalezli studii, která by se detailně zabývala zhodnocením diskomfortu pacientů při horečce a efektem antipyretické léčby z tohoto pohledu. Součástí několika srovnávacích studií byly však hodnoceny například stupeň úlevy, chuť k jídlu, tělesná aktivita apod (23, 11, 28).

Metody:

Studie byla prováděna od května 1996 do května 1998 u pacientů hospitalizovaných na hematologické klinice v Brně-Bohnicích. Celkový počet febrilních epizod byl 254 s tělesnou teplotou minimálně 38 °C, která byla měřena v axile. Vylučovacím kritériem byla jediné známá alergická reakce na některý preparát studie. Všichni pacienti byli současně léčeni empiricky nebo cíleně antibiotiky. Studie měla 5 ramen: skupina č. 1 zahrnovala 54 pacientů, kteří dostávali diclofenac v dávce 75 mg (Voltaren inj.® Novartis) v krátkodobé intravenózní infuzi, skupina č. 2 zahrnovala 50 pacientů, kterým byl aplikován metamizol v dávce 2500 mg (Novalgin inj.® Hoechst), skupina č. 3 s 50 pacienty, kteří dostávali metamizol v dávce 1000 mg (Novalgin inj.® Hoechst) rovněž v krátkodobé intravenózní infuzi, skupina č. 4 zahrnovala 50 pacientů, kterým byl podáván propacetamol v dávce 1000 mg (Pro-Dafalgan inj.® Bristol-Myers Squibb) a skupina č. 5 s 50 pacienty, kteří dostávali propacetamol v dávce 2000 mg (Pro-Dafalgan inj.® Bristol-Myers Squibb) pomalou nitrožilní injekcí. Jednotlivé preparáty byly podávány jeden po druhém, tzn. nejprve byl 54 pacientům podán diclofenac, potom dalším 50 metamizol a 2500 mg atd. Teplota byla měřena v axile po dobu minimálně 5 minut sklo-rtuťovým lékařským teploměrem a to před podáním antipyretika a dále ve 30., 60., 90. a 120. minutě po aplikaci. Doba aplikace krátkodobé infuze byla 20-25 minut, intravenózní injekce trvala minimálně 1 minutu. Dále byly sledovány parametry: snášenlivost léku při aplikaci (stupnice: celková reakce, lokální reakce, žádná reakce, nelze určit), míra subjektivní úlevy po snížení horečky (stupnice: žádná, mírná, značná, nelze určit) - tyto údaje formou dotazníku poskytl sám pacient.

Kvalitativní znaky v jednotlivých ramenech studie (tzn. věk, pohlaví, tolerance a stupeň úlevy, diagnóza, příčina horečky) byly srovnávány chi-kvadrát testem a Fisherovým LSD testem mnohočetného srovnání. Porovnání výchozích teplot a po

podání antipyretika bylo provedeno pomocí párového T-testu, znaménkového testu a nebo Wilcoxonova testu. Vliv léku na snížení teploty v čase byl testován dvoucestnou analýzou variance s testováním významnosti interakce. Pro zvýšení objektivitu porovnání účinku antipyretik byl vytvořen nový kvalitativní znak - pokles teploty v 60. minutě po aplikaci alespoň o 0,7 °C a ve 120. minutě alespoň o 1,3 °C. Tyto kvalitativní znaky byly porovnány chi-kvadrát testem. Součástí studie byl i dotazník zaměřený na obecný význam horečky, na její subjektivní vnímání, na význam a úlevu symptomatického snížení horečky. Celkem bylo dotázáno 45 respondentů, kteří současně byli zařazeni do studie, dotazník obsahoval 10 otázek výběrového typu. Výsledky byly sumarizovány bez statistické analýzy, neboť pouze doplňují hlavní záměr a podporují oprávněnost této studie (viz tabulka č. 5).

Výsledky:

DEMOGRAFICKÉ A VSTUPNÍ PARAMETRY:

Studie zahrnuje 254 febrilních epizod u pacientů ve věku 12 až 84 let, z toho 123 mužů a 131 žen s různou základní diagnózou (skupiny diagnóz: 1. akutní leukémie a myelodysplastický syndrom, 2. jiná onkologická diagnóza, 3. jiné neonkologické onemocnění) a s minimální axilární teplotou 38 °C, která byla různé příčiny (skupiny: 1. febrilní neutropenie, 2. infekce, 3. jiná příčina).

Všechny skupiny studie byly srovnávány ve věku, pohlaví a výchozí teplotě (tj. před aplikací antipyretika), viz tabulka č. 1. Jednotlivé skupiny se významně lišily v zastoupení mužů a žen ($p = 0,043$, chi-kvadrát 9,85), v průměrném věku ($p = 0,21$). Průměrné teploty v čase 0 min. se u jednotlivých ramen rovněž statisticky významně lišily ($p = 0,024$).

Tabulka č. 1: Demografické a vstupní parametry souborů

Skupina antipyretika	Počet pacientů			Průměrný věk	Medián věku	Minimální věk	Maximální věk	Průměrná teplota v čase 0 min.
	Celkem	Muži	Ženy					
DICLOFANAC 75 mg	54	32	22	47,03	44,73	18	65	38,54
METAMIZOL 2500 mg	50	24	26	52,58	52,00	19	84	38,63
METAMIZOL 1000 mg	50	26	24	50,20	55,00	23	70	38,38
PROPACETAMOL 1000 mg	50	15	35	50,08	48,50	19	79	38,35
PROPACETAMOL 2000 mg	50	26	24	46,36	43,42	12	84	38,48

Tabulka č. 2: Struktura souborů podle zastoupení diagnóz a příčiny horečky

Zastoupení v souborech	podle typu diagnózy			podle příčiny horečky		
	MDS + leukémie	ostatní malignity	neonkol. choroby	infekční příčina	febrilní neutropenie	jiná příčina
DICLOFANAC 75 mg	61 %	35 %	4 %	32 %	41 %	27 %
METAMIZOL 2500 mg	68 %	28 %	4 %	24 %	42 %	34 %
METAMIZOL 1000 mg	20 %	60 %	20 %	56 %	20 %	24 %
PROPACETAMOL 1000 mg	62 %	28 %	10 %	28 %	46 %	26 %
PROPACETAMOL 2000 mg	58 %	36 %	6 %	26 %	46 %	28 %

Tabulka č. 3: Dynamika poklesu tělesné teploty po podání antipyretika

Skupina antipyretika	Průměrný pokles teploty v čase ve stupních Celsia					Rozdíl teploty	
	0. min.	30. min.	60. min.	90. min.	120. min.	0.–60. min.	0.–120. min.
DICLOFANAC 75 mg	38,54	38,18	37,75	37,33	36,96	0,791	1,578
METAMIZOL 2500 mg	38,63	38,13	37,57	37,21	37,01	1,058	1,622
METAMIZOL 1000 mg	38,38	37,99	37,55	37,25	36,98	0,824	1,394
PROPACETAMOL 1000 mg	38,35	38,03	37,65	37,44	37,25	0,698	1,104
PROPACETAMOL 2000 mg	38,48	38,16	37,81	37,36	37,06	0,662	1,416

Tabulka č. 4: Tolerance a míra úlevy po podání antipyretika

Skupina antipyretika	Nežádoucí reakce během aplikace léku				Míra subjektivní po podání antipyretika			
	žádné	lokální	celkové	nelze říci	žádná	mírná	značná	nelze říci
DICLOFANAC 75 mg	96 %	2 %	2 %	0 %	6 %	72 %	22 %	0 %
METAMIZOL 2500 mg	92 %	0 %	4 %	4 %	2 %	64 %	30 %	4 %
METAMIZOL 1000 mg	100 %	0 %	0 %	0 %	16 %	60 %	24 %	0 %
PROPACETAMOL 1000 mg	82 %	10 %	6 %	2 %	16 %	64 %	18 %	2 %
PROPACETAMOL 2000 mg	70 %	10 %	20 %	0 %	8 %	60 %	32 %	0 %

Tabulka č. 5: Dotazník – Subjektivní vnímání horečky pacienty

Otázka číslo/odpověď:	A	B	C	D	E	F	G
1. Co rozumíte pod pojmem horečka – zvýšení tělesné teploty v podpaží nad:	37 °C	37,5 °C	38 °C	38,5 °C	39 °C	nevím	–
2. Kdy jste naposledy měl horečku minimálně 38 °C:	poslední 24 hod.	minulý týden	minulý měsíc	minulý rok	nevím	–	–
3. Myslíte, že horečka je pro lidský organismus:	velmi užitečná	spíše užitečná	nemá význam	spíše škodí	výrazně škodí	nevím	–
4. Myslíte si, tlumení horečky je třeba:	vždy	někdy	nikdy	nevím	–	–	–
5. Od jaké teploty těla byste tlumil(a) horečku:	37 °C	37,5 °C	38 °C	38,5 °C	39 °C	nikdy bych netlumil	nevím
6. Při horečce pociťujete průvodní příznaky:	žádná změna	celková slabost	bolesti svalů	zimnice třasavky	nevolnost zvracení	závratě únava	jiné
7. Sám byste při horečce usiloval(a) o její snížení:	vždy	někdy	nikdy	nevím	–	–	–
8. Po úmyslném snížení horečky cítíte úlevu:	velkou	střední	velmi mírnou	žádnou	spíše zhoršení	nevím	–

Zastoupení diagnóz mezi rameny studie (chi-kvadrát 33,79, $p = 0,00004$) a stejně tak zastoupení příčin horečky bylo významně různé (chi-kvadrát 17,43, $p = 0,026$). Viz tabulka č. 2.

Přes statistickou signifikanci jsou absolutní rozdíly vstupních parametrů mezi skupinami malé a tudíž pravděpodobně bez klinické relevance.

ZHODNOCENÍ ÚČINNOSTI, TOLERANCE A VEDLEJŠÍCH REAKCÍ PŘI PODÁNÍ ANTIPIRYKETIKA

Vzhledem k významným rozdílům ve vstupních kvalitativních znacích (viz výše) mezi jednotlivými rameny byl vliv jednotlivých preparátů na snížení teploty v čase testován pomocí dvoucestné analýzy variance s testováním významnosti interakce. Samostatný vliv každého léku na pokles teploty je statisticky signifikantní ($F=2,74$), vliv léku se v různých časových intervalech měření teploty (tj. 0., 30., 60., 90. a 120. min.) průkazně lišil ($F = 1,76$).

Byl vypočítán rozdíl mezi výchozí teplotou a teplotou v 60. minutě po aplikaci léku, průměrný pokles byl pak testován jednocestnou analýzou variance. Takto byly prokázány signifikantní rozdíly v poklesech teplot ($F = 3,83$) mezi rameny studie, přičemž největší pokles byl pozorován oproti všem ostatním skupinám po metamizolu a 2500 mg (dle Fisherova LSD testu mnohočetného porovnání) a nejmenší pokles, významně odlišný oproti ostatním skupinám, byl prokázán po propacetamolu v dávce 1000 mg.

Dále byl vytvořen nový kvalitativní znak pro pokles teploty v 60. minutě alespoň o 0,7 °C a ve 120. minutě alespoň o 1,3 °C. Tyto znaky byly dále srovnávány u jednotlivých ramen chi-kvadrát testem. Statisticky nejvýznamnější pokles byl po metamizolu a 2500 mg a to v 60. i ve 120. minutě po jeho aplikaci, nejméně výrazný efekt byl po propacetamolu a 1000 mg. Přehledně jsou data znázorněna v tabulce č. 3 a grafu č. 1 a č. 2.

Dalším sledovaným kritériem byla tolerance preparátů v průběhu podání a bezprostředně po něm. Údaje poskytli pacienti volbou ze škály: 1. žádné potíže, 2. lokální potíže (bolest či pálení v místě vpichu), 3. celkové komplikace (dušnost, cefalea, nausea...), 4. nelze určit. Současně byli pacienti dotazováni na míru úlevy po podání antipyretika, opět volbou ze škály: 1. žádná úleva, 2. mírná, 3. značná, 4. nelze určit (viz tabulka č. 4 a grafy č. 3 a č. 4).

VÝSLEDKY DOTAZNÍKU:

45 pacientů ze studie bylo dotazováno, formou výběrových otázek, na názory týkající se subjektivního prožívání horečky a významu jejího tlumení. Celkem dotazník obsahoval 10 otázek,

včetně základních personálních údajů, na které respondenti odpovídali anonymně. Podstatné závěry uvádíme:

Pacienti považují za horečku minimální teplotu měřenou v podpaží: 37 °C v 13,3 %, 37,5 °C v 29 %, 38 °C a více v 57,7 %. Horečku shledali pacienti obecně pro lidský organismus za velmi užitečnou v 6,7%, za spíše užitečnou ve 22,2%, za spíše škodlivou 60,1%, nedokázali posoudit v 11,1%.

Pacienti sami by snižovali horečku vždy v 37,8 %, alespoň někdy v 60%, nikdy v 0 % a nedokázali se vyjádřit ve 2,2 %. Při teplotě nad 38 °C by snižovali pacienti horečku v 88,9%. Při výskytu horečky mělo 100% respondentů nějaké obtíže: celkovou slabost udávalo 35,6%, myalgie a artralgie 37,6 %, nechutenství s nauseou nebo zvracením 17,8%, cefaleu či závratě 4,4 %, jiné obtíže uvedlo 6,7 %

Po symptomatickém snížení horečky pocítilo úlevu alespoň mírnou 86,7 % pacientů (značnou 26,8 %, střední 44,4 % a mírnou 15,5 %).

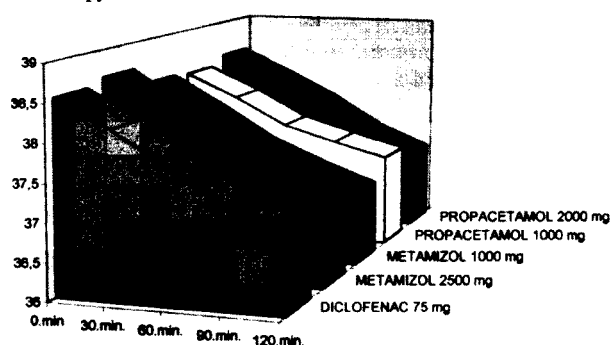
Diskuse:

Navzdory obecnému pojetí horečky jako prospěšné reakce organismu, hodnotíme symptomatickou antipyretickou terapii, alespoň z hlediska onkologicky nemocných, za plně oprávněnou. Mírní nežádoucí doprovodné příznaky horečky: zvýšenou spotřebu kyslíku, která je spojena s hyperventilací a následnými ztrátami tekutin, snižuje zvýšený metabolický obrát, jehož důsledkem je katabolismus svalů a negativní dusíková bilance, dále tachykardii a zvýšený srdeční výdej, stejně jako neurologické příznaky (zmatenost, delirantní stavy apod.) (15, 26). Navíc, dle našich vlastních šetření, pacienti považují horečku za škodlivou v 61%, a domnívají se, že její snížení je prospěšné v 90 % a dále snížení horečky jim v 87 % přináší pocit úlevy (viz výše).

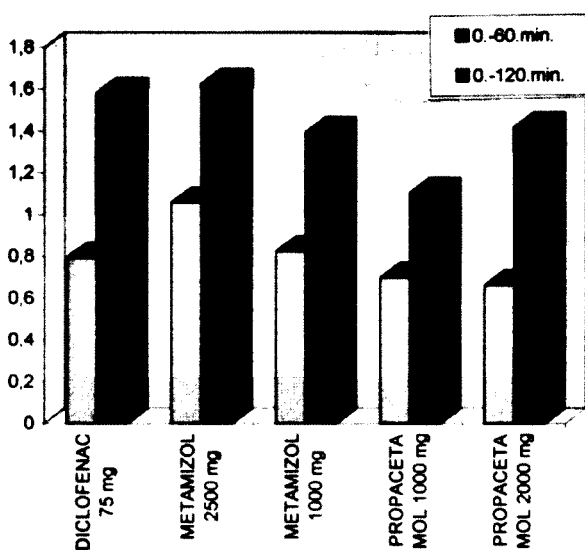
Z možných antipyretických prostředků nepovažujeme u našich pacientů za vhodné veškeré fyzikální metody, které jednak způsobují diskomfort pacientů a navíc sekundárně vedou k reaktivnímu zvýšení teploty (10, 41). Kortikoidy nejsou akceptovatelné pro jejich imunosupresivní a komplexní metabolické účinky a rovněž kyselina acetylosalicylová pro ireverzibilní blokádu trombocytární cyklooxygenázy a značné riziko krvácení. Preparáty typu indometacinu ze skupiny NSA, mají příliš dlouhý biologický poločas a účinek, který by mohl tlumit horečku příliš dlouho a tím zakrýt důležitý diagnostický symptom.

Metamizol i diclofenac se jeví z těchto aspektů jako vhodné a byly osvědčené jak dle literárních sdělení (8, 2, 32), tak i dle našich vlastních zkušeností. Oba preparáty mají však svá rizika. Po podání metamizolu je to těžká až fatální agranulocytóza, jejíž asociace byla jasně prokázána (29), ale považuje-

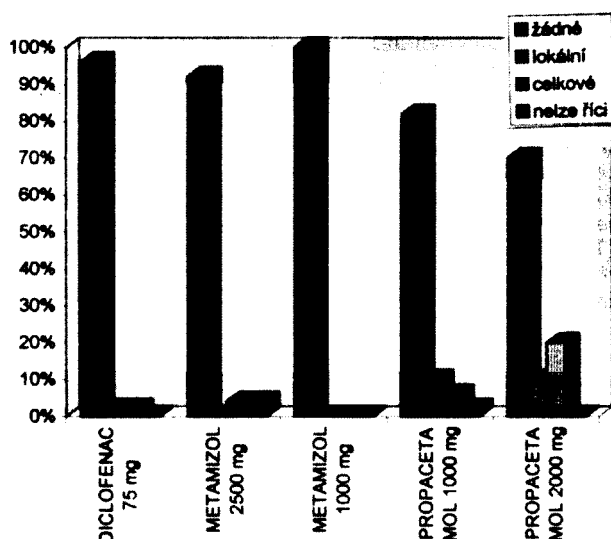
Graf č. 1: Dynamika poklesu tělesné teploty ve stupních Celsia v čase po podání antipyretik



Graf č. 2: Rozdíl v poklesu tělesné teploty v 60. a 120. minutě po podání antipyretika

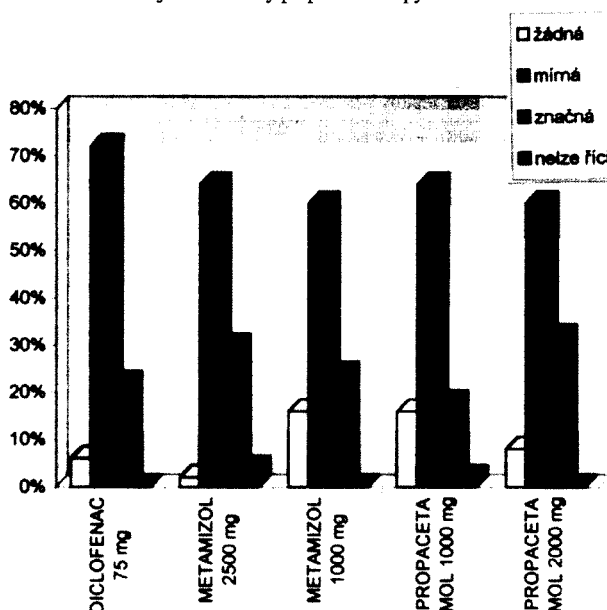


Graf č. 3: Výskyt nežádoucích reakcí během podání léku



je se za vzácnou (1, 17). Diclofenac může způsobit krvácivé komplikace, které jsou ale mnohem mírnější než u kyseliny acetylsalicylové a také než u jiných NSA (27). Další nevýhodou diclofenacu jako i ostatních NSA je častá iritace GIT. Navzdory výše uvedeným rizikům jsme u našich pacientů nepozorovali ani zhoršení krvácivých projevů ani GIT-toxicitu, což ovšem může být dáno masivní antiemetickou tera-

Graf č. 4: Míra subjektivní úlevy po podání antipyretika



pií a korekcí trombocytopenie v rámci léčby základního onemocnění. Propacetamol se zdál být vhodnou alternativou, neboť neovlivňuje ani destičky ani koagulaci, nepoškozuje krvetvorbu a rovněž je stran GIT dobře snášen. Obávaným rizikem je popisovaná fatální hepatotoxicita, pozorovaná zejména po podání vysoké jednorázové dávky. Dle literatury je dávka nad 150 mg/kg/24 hod (tj. asi 10-15 g za 24 hod) prokazatelně toxická, avšak ne smrtelná, úmrtí byla pozorována po dávkách vyšších než 300 mg/kg/24 hod (38). Toto riziko je v klinické praxi zanedbatelné, neboť běžně užívané dávky jsou 1-2 g pro dosi (v případě propacetamolu je to dokonce 0,5-1g paracetamolu pro dosi) a frekvence podání dosahuje maximálně 4-6x denně.

Podle našich výsledků efekt jednotlivé dávky je prokazatelně horší u propacetamolu á 1000mg, naproti tomu u metamizolu á 2500mg je nejlepší. Pokud se týká výsledků jiných studií, lze vcelku říci, že za účinné jsou považovány všechny tři preparáty, což je v souladu i s našimi závěry. Odlišné jsou ale výsledky srovnávající účinnosti jednotlivých preparátů navzájem. Například studie, na souboru 150 dětí s neonkologickými diagnózami, srovnávající antipyretický efekt paracetamolu (50 mg/kg/24 hod, rozděleně á 6 hod, tj. jednotl. dávka 1-1,5g) a ibuprofenu (20 mg/kg/24 hod, rozděleně á 6 hod), neprokázala žádný významný rozdíl (28), zatímco podobná studie, u 127 neonkologických pediatrických pacientů, porovnávající efekt ibuprofenu v jednotlivé dávce 5 a 10 mg/kg vs efekt paracetamolu v jednotlivé dávce 10 mg/kg (tj. asi 0,5-1g) vs placebo, jasně zhodnotila ibuprofen i v dávce 5 mg/kg jako účinnější než paracetamol, i ten však měl signifikantně větší efekt než placebo (43). Závislost velikosti účinku na dávce u i.v. paracetamolu (Pro-Dafalgan 15 a 30 mg/kg) byla hodnocena na souboru 24 onkologicky nemocných dětí, přičemž se vyšší dávka jevila účinnější, ale rozdíl nebyl statisticky významný (33). V naší studii jsme naopak prokázali významně rozdílný efekt mezi odpovídajícími dávkami propacetamolu (viz výše). Nutno poznamenat, že při podání propacetamolu á 2000 mg byli pozorovány lokální nežádoucí reakce téměř výhradně po i.v. injekcích, po infuzní aplikaci (ke které jsme z tohoto důvodu později přistoupili) se však prakticky nevyskytly. Tato zkušenost nebyla však statisticky zpracována. Diclofenac a metamizol byly v jedné srovnávací studii (soubor 20 dětí ve věku 3-8 let, diclofenac supp. á 25 mg vs metamizol supp. á 350 mg) hodnoceny jako stejně efektivní (2), avšak v jiné pediatrické studii (122 dětí ve věku 0,4-10 let)

srovnávající metamizol vs diclofenac (1 mg/kg) vs paracetamol byl pozorován signifikantně větší a rychlejší efekt po diclofenacu (8). Diclofenac účinně snížil horečku i v mnohem nižší jednotlivé dávce (0,2 mg/kg i.v.) než standardně užívané (amp. á 75 mg, tj. asi 1mg/kg pro dosi), což publikoval Pesenti (32).

Úleva navozená symptomatickým snížením horečky byla pozorována minimálně u 82% pacientů, přičemž alespoň 18% pocítovalo značnou úlevu a to i u nejméně efektivního preparátu. I když celkový diskomfort pacienta provázející horečku může být často jedinou indikací symptomatické antipyretické léčby, jsou k dispozici jen ojedinělé práce zabývající se zhodnocením úlevy navozené antipyretiky. V dostupné literatuře byla nalezena data, která jsou v souladu s našimi výše uvedenými výsledky např., McIntyre ve srovnávací studii ibuprofen vs paracetamol zhodnotil mimo jiné změnu v klinickém stavu dětí po podání antipyretika jako celkové zlepšení (28). Další práce hodnotila úlevu navozenou podáním paracetamolu rovněž u dětských pacientů a v antipyretické indikaci: zřetelně byla zlepšena aktivita a bdělost dětí, ale nálada, úleva,

chuť k jídlu byly bez významného efektu oproti podanému placebu (23).

Závěr:

Z našeho šetření vyplývá, že neúčinnější antipyretický efekt má metamizol á 2500 mg, nejslaběji působí propacetamol á 1000 mg. Diclofenac á 75 mg, metamizol á 1000 mg a propacetamol á 2000 mg jsou zhruba stejně účinná antipyretika. Mezi různými dávkami jak propacetamolu tak i metamizolu byl prokázán signifikantní rozdíl. Úleva po podání antipyretika byla statisticky významná po podání každého preparátu, avšak mezi rameny studie není v tomto ohledu rozdíl. Tolerance testovaných léků byla signifikantně odlišná, nejlépe tolerovaným byl metamizol á 2500 mg i 1000 mg a diclofenac, nejvíce nežádoucích účinků bylo pozorováno po podání propacetamolu 2000mg (ve formě intravenózní infekce).

Z klinického pohledu se domníváme, že v symptomatické léčbě horečky, navzdory prokázaným rozdílům v účinnosti, lze úspěšně použít všechna uvedená antipyretika s výjimkou propacetamolu á 1000 mg.

Literatura

- Adam D., Stankov G.: Treatment of fever in childhood. *Eur. J. Pediatr.* 1994; 153: 394-402.
- Armellini P. A.: Study comparing the antipyretic potency of diclofenac potassium and dipyron magnesium in children. *Invest. Med. Int. (Mex.)* 1984; 11: 126-129.
- Bettini R., Grossi E., Rapazzini P.: Diclofenac sodium versus acetylsalicylic acid: a randomized study in febrile patients. *J. Int. Med. Res.* 1986; 14: 95-100.
- Bock H. E.: Fieberzustände-diagnostische und therapeutische Problematik. *Med. Welt.* 1989; 40: 1109-11.
- Brown R. D., Wilson J. T.: Quantification of Fever. *Clin. Pediatrics* 1992: 228-229.
- Brück K.: Fieber-biokybernetische Vorstellungen und neurophysiologische Grundlagen. *Med. Welt* 1989; 40: 1112-19.
- Burke M., Merdler C.: Thermometry. In Isaac B, Kernbaum S, Burke M. eds. *Unexplained Fever*. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc, 1991; 33-39.
- Cedrato A. E., Passarelli L., Cimolini L.: Comparison of the antipyretic effect of a single dose of dipyron, paracetamol and diclofenac resinate. A multicenter clinical trial. *Medicina (RA)*. 1989; 49: 635-636.
- Coceani F., Lees J., Redford J.: Interleukin-1 receptor antagonist: effectiveness against interleukin-1 fever. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 1992; 70: 1590-1596.
- Drwal-Klein L. A., Phelps J.: Antipyretic therapy in the febrile child. *Clin. Pharm.* 1992; 11: 1005-1021.
- Eskenud J. R., Hofvedt B. O., Laerum E.: Fever: Knowledge, Perception and Attitudes. Results from a Norwegian Population Study. *Family Practice* 1991; 8: 32-36.
- Fischler M. P., Reinhart W. H.: Fieber: Freund oder Feind? *Schweiz. Med. Wochenschr* 1997; 127: 864-870.
- Gewirtz A. M., Schick B.: Platelet Production and Function. In Colman W, ed. *Hemostasis and Thrombosis*, Philadelphia J.B. Lippincott Company, 1994: 694-5.
- Graham N. M., Burrell C. J., Douglas R. M.: Adverse effects of aspirin, acetaminophen, and ibuprofen on immune function, viral shedding and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J. Infect. Dis.* 1990; 162: 1277-82.
- Greisman S. E.: Cardiovascular Alterations During Fever. In Mackowiak PA ed. *Fever: Basic Mechanisms and Management*, New York: Raven Press, 1991: 143-165.
- Hibberd P. L., Rubin R. H.: Fever in Immunocompromised Host. In Mackowiak PA, ed. *Fever: Basic Mechanisms and Management*, New York: Raven Press, 1991: 197-218.
- Kaufman D. W., Kelly J. P., Levy M.: The Drug Etiology of Agranulocytosis and Aplastic Anemia, New York Oxford University Press, 1991: 170-203.
- Kernbaum S.: Unexplained Fever in the Immunocompromised Patient. In Isaac B, Kernbaum S, Burke M, eds. *Unexplained Fever*, Boca Raton, Florida: CRC Press Inc, 1991: 355-64.
- Klein N. C., Cunha B. A.: Treatment of fever. *Infect. Dis. Clin. North. Am.*, 1996; 10: 211-216.
- Kluger M. J.: Fever Revisited. *Pediatrics*, 1992; 90: 846-850.
- Kluger M. J., Kozak W., Conn C. A.: The adaptive value of fever. *Infect. Dis. Clin. North. Am.* 1996; 10: 1-20.
- Kozak W.: Fever: A possible strategy for membrane homeostasis during infection. *Perspective in Biology and Medicine* 1993; 37: 14-34.
- Kramer M. S., Naimark L. E., Roberts-Brauner R.: Risks and benefits of paracetamol antipyresis in young children with fever of presumed viral origin. *Lancet* 1991; 337: 591-4.
- Leatherman J. W., Schmitz P. G.: Fever: Hyperdynamic Shock, and Multiple-System Organ Failure (A pseudo-sepsis syndrome associated with chronic salicylate intoxication). *Chest* 1991; 100: 1391-96.
- Mackowiak A. P.: Fever: Blessing or Curse? Unifying Hypothesis. *Ann. Intern. Med.* 1994; 120: 1037-1040.
- Mackowiak P. A., Wasserman S. S., Levine M. M.: A Critical Appraisal of 98.6°F, the Upper Limit of the Normal Body Temperature, and Other Legacies of Carl Reinhold August Wunderlich. *JAMA* 1992; 268: 1578-1580.
- Matzke G. R.: Nonrenal Toxicities of Acetaminophen, Aspirin, and Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents. *Am. J. Kidney Dis.* 1996; 28, Suppl.1: 63-70.
- McIntyre J., Hull D.: Comparing efficacy and tolerability of ibuprofen and paracetamol in fever. *Arch. Dis. Child.* 1996; 74: 164-167.
- Mihajlovic G.: Recall of metamizole from the market in countries with modern pharmacotherapy. *Srp. Arh. Celok. lek.* 1996; 124: 44-46.
- O'Donnell O., Axelrod P., Fisher C.: Use and Effectiveness of Hypothermia Blankets for Febrile Patients in the Intensive Care Unit. *Clin. Inf. Dis.* 1997; 27: 1208-13.
- Payan D. G.: Nonsteroid analgetics. In Katzung BG, ed. *Basic and Clinical Pharmacology*, 5th ed., San Francisco: Prentice Hall International Inc, 1994: 511-35.
- Pesenti A., Riboni A., Basilico E.: Antipyretic therapy in ICU patients: evaluation of low dose diclofenac sodium. *Intensive Care Med.* 1986; 12: 370-373.
- Reymond D., Birrer P., Lüthy A. R.: Antipyretic effect of parenteral paracetamol (propacetamol) in pediatric oncologic patients: A Randomized Trial. *Ped. Hematol. Oncol.* 1997; 14: 51-57.
- Roach J. A., Stacey B.: Acetaminophen toxicity. *Orthop. Nurs.* 1997; 16: 49-55.
- Rosenthal T. C., Silverstein D. A.: Fever. What to do and what not to do. *Postgrad. Med.* 1988; 83: 75-84.
- Saper C. B., Breder C. D.: The Neurologic Basis of Fever. *New Eng. J. Med.* 1994; 330: 1880-86.
- Schachter J.: Fever in Oncology. In Isaac B, Kernbaum S, Burke M, eds. *Unexplained Fever*, Boca Raton Florida: CRC Press Inc, 1991: 381-5.
- Shan F.: Paracetamol: When, Why and How Much. *J. Ped. Child Health* 1993; 29: 84-85.
- Shenep J. L., Adair J. R., Hughes W. T.: Infrared, Thermistor and Glass-mercury Thermometry for Measurement of Body Temperature in Children With Cancer. *Clin. Ped.* 1991; Suppl. April: 36-41.
- Small R. E.: Diclofenac sodium. *Clin. Pharm.* 1989; 8: 545-58.
- Styrt B., Sugarman B.: Antipyresis and fever. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1589-97.
- Vargas R., Maneatis T., Bynum L.: Evaluation of the Antipyretic Effect of Ketorolac, Acetaminophen, and Placebo in Endotoxin-Induced Fever. *J. Clin. Pharmacol.* 1994; 34: 848-853.
- Walson PD, Galletta G, Braden NJ. Ibuprofen, acetaminophen and placebo treatment of febrile children. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1989; 46: 9-17.
- Wehmeier A., Kliche K. O.: Fieber: Ausdruck der zytokinvermittelten Abwehrreaktion, *Dtsch. Med. Wschr.* 1992; 117: 1105-110.