

FARMAKOTERAPIE HOREČKY U DĚTÍ

MUDr. Tomáš Doležal

Ústav farmakologie 3. LF UK, Praha

Přestože horečka patří mezi nejčastější a často také nejvýraznější příznaky nemoci, o antipyretikách a především jejich účinnosti toho víme překvapivě málo. Společným mechanismem účinku této skupiny léků je blokáda produkce prostaglandinů v hypotalamu. Tyto prostaglandiny zvyšující tělesnou teplotu vznikají cestou cyklooxygenázy 2 (COX-2). Použití nejstaršího antipyretika, aspirinu je u dětí limitováno rizikem Reyova syndromu. Paracetamol je zavedeným a především bezpečným antipyretikem, přesto, že nedávná metaanalýza přinesla rozporuplné závěry. Nesteroidní antirevmatika (ibuprofen a nimesulid) patří mezi novější antipyretika, o nichž dnes již máme dostatek důkazů o účinnosti. Metamizol je neprávem opomíjeným antipyretikem, který může být vhodnou alternativou k používaným antipyretikům.

Klíčová slova: horečka, antipyretika, paracetamol, aspirin, ibuprofen, metamizol, nimesulid.

PHARMACOTHERAPY OF FEVER IN CHILDREN

Although fever belongs to the most common and prominent symptom of disease, our understanding of effectiveness of antipyretic drugs is far from ideal. The common mechanism of action of antipyretics is blockade of prostaglandin production in hypothalamus. The key enzyme responsible for production of febrile prostaglandins is cyclooxygenase 2 (COX-2). The use of aspirin in the therapy of fever in infancy is limited due to risk of Reye's syndrome. Paracetamol is well established and safe antipyretic in children despite recent meta-analysis brought conflicting results. Nonsteroidal antiinflammatory drugs (ibuprofen and nimesulide) are newer agents with sufficient evidence of efficacy. Metamizole is forgotten alternative to commonly used antipyretic drugs.

Key words: fever, antipyretics, paracetamol, aspirin, ibuprofen, metamizole, nimesulide.

Úvod a historie

Přesto, že je zvýšená tělesná teplota bezesporu jedním z nejčastějších příznaků, v její farmakoterapii máme stále mnoho otázek, na které neexistují uspokojivé odpovědi a antipyretika nepatří mezi léčiva se zrovna bohatými klinickými studiemi ve smyslu evidence-based medicine. Stále je diskutována tzv. fyziologická funkce horečky, neexistuje jasný konsenzus od jaké hranice je vhodné podávat antipyretika, nevyjasněný zůstává vliv antipyretik na imunitní funkce a rozvoj febrilních křečí a už vůbec nic nevíme o tom, jak antipyretika ovlivňují kvalitu života pacientů s horečkou.

První terapeutické postupy se datují do starého Egypta a jak Galén, tak Hippokrates již měli postupy, které byly založeny především na použití vrbové kůry. Kolem roku 1600 začal být využíván chinovník. Moderní farmakologické postupy začínají v roce 1838, kdy byla izolována kyselina salicylová a především v roce 1853 syntézou kyseliny acetylsalicylové (aspirinu). Aspirin byl poprvé užit jako antipyretikum v roce 1899. Antipyretické vlastnosti paracetamolu byly rozpoznány kolem roku 1950, až cca 50 let po jeho objevu. V 60. a 70. let přichází éra nesteroidních antirevmatik, které ze své podstaty mají antipyretické účinky.

Mechanismus účinku antipyretik

Známým patogenetickým mechanismem vzniku horečky je syntéza pyrogenních cytokinů (především IL-1), které stimulují aktivitu cyklooxygenázy 2 v hypotalamu. Výsledkem je syntéza prostaglandinů, především PGE₂, které prostřednictvím svých receptorů EP₁ a EP₂ nastavují termoregulační centrum na vyšší hodnotu. Cyklooxygenázu 2 (COX-2) exprimují především buňky imunitního systému, ale podle novějších poznatků jsou za produkci pyrogen-

ních prostaglandinů zodpovědné především buňky endotelu, které také konstitutivně obsahují COX-2.

Všechna používaná a účinná antipyretika tedy blokuje COX-2. Můžeme sem zařadit celou skupinu nesteroidních antirevmatik, aspirinem počínaje a novými COX-2 selektivními léky konče, a paracetamol, který je velmi slabým inhibitorem periferní cyklooxygenázy, ale významně ovlivňuje COX v CNS, především nově objevenou variantu COX-1, označenou jako COX-3.

Necyklooxygenázovými mechanismy účinku antipyretik je přímá regulace transkripčních faktorů pro adhezivní molekuly a COX, působení na buňky imunitního systému a podpora syntézy endogenních antipyrogenů (arginin-vazopresin, melanocyty-stimulující hormon nebo glukokortikoidy).

Aspirin

Aspirin (kyselinu acetylsalicylovou) je možné v antipyretických dávkách označit za neselektivní inhibitor cyklooxygenáz, jehož selektivita vůči COX-1 se snižující dávkou vzrůstá a snižuje se tak také antipyretické působení. Aspirin je velmi účinným antipyretikem, jehož použití u dětských pacientů velice ztěžuje riziko Reyova syndromu. Také gastrotoxická aspirinu je ve srovnání s novějšími nesteroidními antirevmatiky považována za vyšší. Věková hranice, nad kterou je možné léčit dětského pacienta s virovou infekcí aspirinem, byla nastavena na 12 let, ve Velké Británii však byla nedávno posunuta až na 15 let. Je však třeba konstatovat, že počet případů Reyova syndromu ve spojitosti s použitím aspirinu výrazně pokleslo. Ve Velké Británii bylo např. od roku 1986 popsáno jen 17 případů a v USA nastal výrazný pokles po uvědomění si možného rizika v 80. letech (1980 – 555 případů; 1987 – 35 případů). Je třeba také myslet na riziko alergické reakce a aspirinem indukovaného bronchospazmu.

Paracetamol

Výhodou paracetamolu je nepřítomnost gastrotoxicity a významně nižší riziko alergických reakcí. Jediným rizikem je hepatotoxicita, kterou je ale zatíženo až požití paracetamolu v dávkách mnohonásobně převyšujících terapeutické (u dospělých jedinců je dávka do 4 gramů/den považována za bezpečnou).

Určité rozčarování přinesla metaanalýza 12 klinických studií s 1 509 dětmi. Nepotvrdila totiž vyšší antipyretickou účinnost paracetamolu oproti placebo (doba do vymizení horečky 34,7 vs 36,1 hodin, nesignifikantní rozdíl), vyšší účinnost oproti fyzikálním postupům ani význam v prevenci febrilních křečí. Jednotlivé studie a především potom dlouhodobá klinická praxe však účinnost paracetamolu jako antipyretika potvrzují. Jedná se o typický příklad, kdy rigorózní aplikace principů evidence-based medicine na tradiční léčiva není vždy vhodná.

Nesteroidní antirevmatika

Z dostupných údajů vyplývá, že antipyretická účinnost nesteroidních antirevmatik je v průměru o něco vyšší než u paracetamolu. Nejpoužívanějším zástupcem v této indikaci je ibuprofen, tedy neselektivní inhibitor cyklooxygenázy. Jeho výhodou v pediatrii je dostupnost lékové formy sirupu. Právě účinnost této lékové formy (5 mg/kg) v prevenci febrilních křečí byla testována oproti placebo a získané relativní riziko neukázalo žádný rozdíl (RR=0,9; 90% CI 0,6–1,5).

Na druhou stranu je ibuprofen v pediatrii velmi bezpečným antipyretikem, jak dokazuje postmarketingové sledování více než 27 000 febrilních dětí mladších dvou let léčených ibuprofenem (5 mg/kg) nebo paracetamolem (12 mg/kg). V tomto souboru se nevyskytla žádná anafylaktická reakce, případ Reyova syndromu nebo renálního selhání a jen tři případy gastrointestinálního krvácení, což znamená incidenci 17 případů na 100 000 pacientů.

Z preferenčních inhibitorů COX-2 jsou v antipyretické indikaci nejrozsáhlejší zkušenosti s nimesulidem, přestože nemůže být pochyb o antipyretickém účinku i nejnovějších antirevmatik ze skupiny koxibů (celecoxib a rofecoxib).

Literatura

1. Aronoff DM, Neilson EG. Antipyretics: mechanisms of action and clinical use in fever suppression. *Am. J. Med.* 2001; 111: 304–315.
2. Cranswick N, Coghlan D. Paracetamol efficacy and safety in children: the first 40 years. *Am. J. Ther.* 2000; 7: 135–141.
3. Chandra J, Bhatnagar SK. Antipyretics in children. *Indian J. Pediatr.* 2002; 69: 69–74.

Nimesulid je relativně oblíbeným analgetikem a antipyretikem na jihu Evropy a existují i klinické studie podporující jeho antipyretickou účinnost. Ve srovnávací studii s 90 dětskými pacienty s akutní infekcí horních cest dýchacích byl účinnější než paracetamol a ibuprofen, což je trochu překvapivé zjištění i s ohledem na podobnou studii, kde byla účinnost těchto antipyretik srovnatelná. V současnosti ještě stále probíhá diskuze o potenciální hepatotoxicitě nimesulidu, jejíž riziko se však nezdá být výrazně vyšší než u jiných nesteroidních antirevmatik.

Metamizol

Možná poněkud opomíjeným analgetikem/antipyretikem zůstává metamizol (v ang. literatuře dipyrone), který je používán od roku 1922. Jeho obrovskou výhodou je, že nemá ani gastrotoxický ani hepatotoxický potenciál, a možnost parenterální aplikace. Již dlouho se diskutuje jeho riziko agranulocytózy – podle velkých analýz z 80. let se zdá, že je toto riziko velmi malé (cca 1 případ/1 milion pacientů/rok), což by odpovídalo riziku diklofenaku nebo paracetamolu.

Metamizol má v pediatrii z roku 2001 jednu přesvědčivou studii s 628 febrilními dětmi (6 měsíců až 6 let věku). K normalizaci tělesné teploty došlo u 82 % pacientů ve skupině metamizolu, což bylo srovnatelné s ibuprofenem (78 %) a významně více než ve skupině paracetamolu (68 %).

Závěr

Trochu překvapujícím zjištěním je, že přes každodenní používání antipyretik máme velmi málo tzv. „tvrdých dat“ o jejich účinnosti. I přesto je ale můžeme považovat za účinná léčiva, jejichž mechanismus účinku je shodný a spočívá v inhibici COX-2. Zatím ale nemáme důkazy o tom, že použití antipyretik je účinnou prevencí febrilních křečí.

Výběr vhodného antipyretika v pediatrii je veden známými kontraindikacemi (aspirin – Reyův syndrom, nesteroidní antirevmatika – gastrotoxicita, paracetamol – hepatotoxicita) a lékovou formou. Podle dostupných dat je účinnost používaných antipyretik srovnatelná.

4. Kozak W, Kluger MJ, Tesfagzi J, et al. Molecular mechanisms of fever and endogenous antipyresis. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2000; 917: 121–134.
5. Meremikwu M, Oyo-Ita A. Paracetamol for treating fever in children. *Cochrane Database. Syst. Rev.* 2002; CD003676.
6. Tulunay FC. NSAIDs: behind the mechanisms of action. *Funct. Neurol.* 2000; 15 (Suppl 3): 202–207.