

# Gorączka towarzysząca chorobie nowotworowej

## *Neoplastic fever*

Anna Zasowska-Nowak, Aleksandra Ciałkowska-Rysz

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

### Streszczenie

Gorączka jest objawem paranowotworowym, który może wyprzedzać rozpoznanie choroby nowotworowej, a także świadczyć o jej wznowie lub progresji. Przedłużająca się gorączka jest niekorzystnym objawem u chorego w zaawansowanym stadium choroby, gdyż może prowadzić do odwodnienia, postępującego wyniszczenia i pogorszenia stanu ogólnego. Gorączka towarzysząca chorobie nowotworowej, zwana gorączką nowotworową, stanowi poważny problem diagnostyczny z uwagi na brak szczególnych cech, które pozwalają na ustalenie pewnego rozpoznania jedynie na podstawie obrazu klinicznego. Rozpoznanie gorączki nowotworowej wymaga wcześniejszego wykluczenia innych jej przyczyn, przede wszystkim zakażeń, które u chorych na nowotwory są najczęstszą przyczyną podwyższonej temperatury ciała. U chorych bez przeciwwskazań do stosowania niesteroidowych leków przeciwzapalnych należy rozważyć przeprowadzenie testu z naproksenem, który w grupie chorych na nowotwory odznacza się wysoką dodatnią wartością predykcyjną w rozpoznawaniu gorączki nowotworowej. Odpowiednio wczesne ustalenie odpowiedniego rozpoznania pozwala na uniknięcie zbędnej antybiotykoterapii oraz związanych z nią powikłań.

**Słowa kluczowe:** gorączka nowotworowa, gorączka, test naproksenowy.

### Abstract

Fever is a paraneoplastic symptom, that can be used to predict the diagnosis of neoplasm as well as indicate its recurrence or progression. Prolonged fever is an unfavourable symptom for patients in advanced stage of incurable disease, which can lead to dehydration, progression of cachexia, and distress. Neoplastic fever represents a serious diagnostic dilemma. There are no specific features allowing a proper diagnosis based only on the clinical picture. The diagnosis of neoplastic fever requires prior exclusion of other causes of fever, especially infections, being the most common cause of elevated temperature in cancer patients. The naproxen test should be considered in the absence of contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs because of its high positive predictive value for the diagnosis of neoplastic fever in cancer patients. Early diagnosis of neoplastic fever can help avoid unnecessary antibiotic therapy and its complications.

**Key words:** cancer fever, neoplastic fever, naproxen test.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Anna Zasowska-Nowak, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Katedra Onkologii, Uniwersytet Medyczny, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, e-mail: anna.zasowska-nowak@umed.lodz.pl

### WSTĘP

Gorączka towarzysząca chorobie nowotworowej, zwana gorączką nowotworową (*tumor fever, cancer fever, neoplastic fever*), jest definiowana jako gorączka wywołana przez chorobę nowotworową [1]. Jako objaw paraneoplastyczny może być pierwszym objawem choroby – dane epidemiologiczne wskazują, że gorączka nowotworowa jest przyczyną nawet 15–20% gorączek nieznanego pochodzenia [1].

Może być również pierwszym objawem wznowy po zakończonym leczeniu przyczynowym lub świadczyć o obecności zmian o charakterze przerzutowym [2, 3]. Spośród nowotworów szczególnie predysponujących do wystąpienia gorączki nowotworowej, określanych niekiedy mianem nowotworów o charakterze pirogennym, wymienia się choroby rozrostowe układu krwiotwórczego i chłonnego (ziarnica złośliwa, chłoniaki niezziarnicze, ostre białaczki, histiocytoza złośliwa) oraz nowotwory lite, takie jak

rak nerki, jelita grubego, trzustki, wątroby, mięsaki tkanek miękkich oraz guzy mózgu [4]. Wystąpieniu gorączki nowotworowej sprzyja obecność cech martwicy w obrębie guza oraz zmiany o charakterze przerzutowym w wątrobie i ośrodkowym układzie nerwowym [1, 4, 5]. Należy jednak podkreślić, że może ona wystąpić w przebiegu każdego typu nowotworu. Przedłużająca się gorączka jest niekorzystnym objawem dla chorego w zaawansowanym stadium nieuleczalnej choroby, mogącym prowadzić do odwodnienia, postępującego wyniszczenia i wyczerpania fizycznego, a także nasilenia niewydolności krążenia. Szybkie wdrożenie postępowania diagnostycznego oraz zastosowanie odpowiedniego leczenia jest zatem szczególnie istotne u chorych objętych opieką paliatywną.

## EPIDEMIOLOGIA I PRZYCZYNY GORĄCZKI U CHORYCH W OPIECE PALIATYWNEJ

Gorączka jest objawem dotyczącym 25–70% chorych objętych opieką paliatywną [6]. Obserwowana jest u ok. 40% chorych z zaawansowaną chorobą nowotworową w ostatnich 48 godzinach życia [7] oraz 80% chorych z AIDS w ostatnim tygodniu życia [8].

Najczęstszą przyczyną gorączki u chorych na nowotwory są zakażenia [9]. Ich wystąpieniu sprzyja sama obecność masy guza (zamknięcie lub zwężenie światła narządu rurowego, uszkodzenie barier anatomicznych, naciekanie okolicznych tkanek, niedodma) lub zmian przerzutowych (guzy zlokalizowane w obrębie podwzgórza, nowotworowe zapalenie lub rakowatość opon mózgowo-rdzeniowych), zaburzenia odporności towarzyszące chorobie (wyniszczenie, neutropenia, stosowane leki, m.in. glikokortykosteroidy, chemioterapeutyki), a także inwazyjne postępowanie diagnostyczne i terapeutyczne (obecność kaniul dożylnych, implantacja cewników, protezowanie dróg żółciowych, żywienie pozajelitowe, przetaczanie preparatów

krwiopochodnych) oraz powikłania stosowanego leczenia (powikłania radio- i chemioterapii: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, zapalenie osierdzia czy płuc, niewydolność kory nadnerczy wywołana przewlekłym stosowaniem glikokortykosteroidów) [9, 10]. Gorączka nowotworowa stanowi najczęstszą nieinfekcyjną przyczynę gorączki u chorych na nowotwory (tab. 1.) [9].

## PATOFIZJOLOGIA GORĄCZKI NOWOTWOROWEJ

Funkcję koordynującą proces termoregulacji pełni pole przedwzrokowe, zlokalizowane w przedniej części podwzgórza, w którym jest obecna swoista populacja neuronów reagujących na sygnały docierające z obwodowych i ośrodkowych termoreceptorów, zlokalizowanych m.in. w skórze, rdzeniu kręgowym, narządach wewnętrznych oraz dużych naczyniach żylnych. Poszczególne grupy neuronów podwzgórza, określane jako wrażliwe na ciepło (*warm sensitive neurons* – WSN) oraz wrażliwe na zimno (*cold sensitive neurons* – CSN), zostają pobudzone przez docierające drogą aferentną sygnały z termoreceptorów po osiągnięciu określonej temperatury ciała i indukują procesy mające na celu utrzymanie temperatury ciała w zakresie wartości prawidłowych (tzw. strefa neutralnej temperatury; *termoneutral zone* – TNZ). Uważa się, że gorączka jest wynikiem braku hamowania procesów termogenezy, wywołanym przez blokowanie aktywności powyższych neuronów, a w szczególności neuronów WSN, przez czynniki o charakterze pirogenym [11]. W procesy termoregulacji na poziomie ośrodkowym zaangażowanych jest szereg neuroprzekazników i neuromodulatorów, takich jak noradrenalina, dopamina, serotonina, acetylocholina, prostaglandyny, GABA oraz opioidy [10, 12].

Badania przeprowadzone na zwierzętach wykazały możliwość współistnienia różnych, niezależnych od siebie mechanizmów zaangażowanych w powstawanie gorączki. Najlepiej poznany przykładem jest gorączka wywołana przez działanie lipopolisacharydu (LPS), będącego składnikiem ściany komórkowej bakterii Gram-ujemnych. W tym przypadku gorączka jest wynikiem procesów związanych z obwodowym i/lub ośrodkowym wzrostem produkcji i/lub uwalniania cytokin prozapalnych, skutkujących zwiększoną produkcją prostaglandyn (PG) przez cyklooksygenazę 2 (COX-2) w polu przedwzrokowym przedniego podwzgórza (tzw. droga PG-zależna), jak również bliżej niepoznanych procesów, w których istotną rolę odgrywają inne mediatory gorączki, takie jak *pre-formed pyrogenic factor* (PFPPF) uwalniany przez pobudzone makro-

**Tabela 1.** Przyczyny gorączki u chorych na nowotwory (na podstawie [9])

<b>Przyczyny infekcyjne: 67%</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zakażenia dróg oddechowych</li> <li>• zakażenia dróg moczowych</li> <li>• zakażenia tkanek miękkich</li> <li>• zakażenia nosa, gardła lub krtani</li> <li>• zakażenia przewodu pokarmowego</li> <li>• zakażenia ośrodkowego układu nerwowego</li> <li>• inne</li> </ul>
<b>Przyczyny nieinfekcyjne: 23%</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• gorączka nowotworowa</li> <li>• stosowane leczenie</li> <li>• powikłania pooperacyjne</li> <li>• inne</li> </ul>
<b>Gorączka nieznanego pochodzenia: 10%</b>

fagi, czynnik uwalniający kortykotropinę (CRF) czy endotelina 1 (ET1) (tzw. droga PG-niezależna) [13].

Procesy patofizjologiczne leżące u podłoża gorączki nowotworowej nie zostały jednoznacznie zdefiniowane. Wśród jej przyczyn upatruje się wpływu cytokin o charakterze pirogennym, m.in. interelukin (IL-1 i IL-6), czynnika martwicy nowotworu (*tumor necrosis factor*  $\alpha$  – TNF- $\alpha$ ) czy interferonu  $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), uwalnianych przez komórki nowotworowe i/lub pobudzone makrofagi, na aktywność mózgowej cyklooksygenazy (COX), skutkującego zwiększoną produkcją PGE<sub>2</sub> w polu przedwzrokowym. Wykazano, że PGE<sub>2</sub> wiąże się z receptorami dla prostaglandyn EP<sub>3</sub> obecnymi na neuronach zaangażowanych w procesy termoregulacji [13], wpływając na zmianę wartości biologicznego wzorca temperatury, tzw. *therm set point* [11], w wyniku czego dochodzi do zapoczątkowania procesów zmierzających do podwyższenia temperatury ciała poprzez oszczędzanie i produkcję ciepła, takich jak zmiana zachowania (wybór cieplejszej odzieży, przykrycie kocem), zwężenie skórnych naczyń krwionośnych i centralizacja krążenia, pojawienie się dreszczy. Wraz ze spadkiem stężenia ośrodkowej PGE<sub>2</sub> rozpoczynają się procesy mające na celu obniżenie temperatury ciała do wartości prawidłowych, m.in. rozszerzenie skórnych naczyń krwionośnych czy wzmożone wydzielanie potu [5, 12].

## POSTĘPOWANIE DIAGNOSTYCZNE

Rozpoznanie gorączki nowotworowej ustala się po wnikliwej analizie obrazu klinicznego oraz wyników właściwych badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, posiewy krwi, płwociny, płynu mózgowo-rdzeniowego, otrzewnowego i opłucnowego, moczu, posiewy ze zmian skórnych oraz materiału pobranego z cewników) i obrazowych (RTG klatki piersiowej, CT lub MRI), a także wykluczeniu innych przyczyn gorączki, co zazwyczaj stanowi poważne wyzwanie diagnostyczne. Odpowiednio wczesne postawienie właściwej diagnozy jest szczególnie istotne, gdyż pozwala na uniknięcie zbędnej antybiotykoterapii i związanych z nią powikłań [1, 4].

W różnicowaniu przyczyn gorączki przydatne mogą być kryteria diagnostyczne gorączki nowotworowej zaproponowane przez Zella i Changa [1]:

- 1) temperatura ciała powyżej 37,8°C, obserwowana przynajmniej raz w ciągu doby, codziennie;
- 2) podwyższona temperatura ciała utrzymująca się dłużej niż 2 tygodnie;
- 3) brak cech zakażenia w badaniu fizykalnym oraz wykonanych badaniach laboratoryjnych (np. badaniu płwociny, posiewach krwi, moczu, kału, szpiku kostnego, płynu mózgowo-rdzeniowego, opłucnowego, wydzielin, materiał pobrany ze

zmian skórnych) i obrazowych (RTG klatki piersiowej, TK głowy, brzucha, miednicy);

- 4) wykluczenie alergicznych przyczyn gorączki (alergii na leki, gorączki związanej z przetaczaniem preparatów krwiopochodnych, radio- i chemioterapią);
- 5) brak odpowiedzi na empiryczną antybiotykoterapię stosowaną przynajmniej przez 7 dni;
- 6) całkowite ustąpienie gorączki po zastosowaniu naproksenu [1].

Należy podkreślić, że gorączka nowotworowa nie odznacza się żadnymi szczególnymi cechami, które pozwalają na ustalenie pewnego rozpoznania tylko na podstawie obrazu klinicznego. Niektórzy autorzy sugerują jednak, że obecność takich objawów, jak stałe obfite pocenie się, stale utrzymujące się wrażenie gorąca, brak lub słabo nasilone dreszcze oraz słaba reakcja na paracetamol i kwas acetylosalicylowy, a dobra odpowiedź na zastosowanie innych niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) może być pomocna w rozpoznaniu gorączki nowotworowej. Z drugiej strony, nasilone dreszcze, gwałtowne zmiany temperatury ciała, tachykardia, hipotonia i towarzyszące im zaburzenia psychiczne świadczą raczej o infekcyjnych przyczynach gorączki [1]. W przebiegu chorób infekcyjnych objawom gorączki (wrażenie chłodu, dreszcze, złe samopoczucie, wrażenie rozpalenia lub gorąca, a niekiedy nadmierna potliwość) towarzyszą zazwyczaj objawy wywołującej ją przyczyny (np. kaszel w zakażeniach układu oddechowego, objawy dyzuryczne w zakażeniach układu moczowego). Wyjątek mogą stanowić osoby w podeszłym wieku, u których jedynym objawem wzrostu temperatury ciała oraz zakażenia może być zaburzenie funkcji poznawczych. Z kolei u osób immunoniekompetyentnych lub wyniszczonych podstawowa temperatura ciała może być niższa niż u osób zdrowych, a objawy świadczące o nagłym wzroście temperatury ciała mogą wystąpić przy niższych wartościach niż to wynika z definicji gorączki [5]. Istotne znaczenie ma w tym przypadku szczególnie zebrany wywiad kliniczny (badanie podmiotowe).

W celu różnicowania pomiędzy infekcyjnymi i nieinfekcyjnymi przyczynami gorączki pomocne mogą okazać się powtarzane w kolejnych dobach oznaczenia stężenia prokalcytoniny (*procalcitonin* – PCT) lub białka C-reaktywnego (*C-reactive protein* – CRP) we krwi, wraz z analizą ich trendu: obniżanie się stężenia PCT i CRP w 4.–7. dobie po wystąpieniu gorączki, w trakcie antybiotykoterapii, świadczy o infekcji bakteryjnej [14, 15]. Pojedynczy pomiar stężenia PCT we krwi ma natomiast ograniczoną wartość diagnostyczną, podobnie jak stężenia CRP i wskaźnik opadania erytrocytów (OB) [16, 17].

W diagnostyce różnicowej nieinfekcyjnych przyczyn gorączki należy uwzględnić możliwość wy-



stąpienia gorączki indukowanej przez leki, będącej przyczyną ok. 20% przypadków gorączek u chorych na nowotwory. Podstawę rozpoznania stanowi w tym przypadku związek czasowy z przyjmowanymi lekami, przy jednoczesnym wykluczeniu innych, zwłaszcza infekcyjnych przyczyn gorączki [18]. Cechą charakterystyczną gorączki indukowanej przez leki jest ustąpienie gorączki wraz z odstawieniem leku o właściwościach pirogennych i jego eliminacją z organizmu. Niekiedy gorączce mogą towarzyszyć zmiany skórne, eozynofilia obwodowa, podwyższona wartość OB lub stężenie transaminaz we krwi. Spośród potencjalnie pirogennych leków szczególne znaczenie mają szeroko stosowane w opiece paliatywnej bisfosfoniany (gorączkę obserwuje się u 15–30% chorych przyjmujących kwas pamidronowy i zoledronowy), leki przeciwpadaczkowe, acyklowir oraz antybiotyki, zwłaszcza  $\beta$ -laktamowe (gorączka występuje nawet u 20% leczonych), trimetoprim, sulfametoksazol, wankomycyna, amfoterycyna B i piperacylina. Gorączka może być również objawem niepożądanym stosowanego leczenia przyczynowego – przeciwciał monoklonalnych i niektórych chemioterapeutyków, m.in. bleomycyny, chlorambucylu, cisplatyny, hydroksymocznika, winkrystyny, 6-merkaptopuryny i kladybiny [5, 18].

W przypadku, gdy pomimo szczegółowej diagnostyki nie udaje się ustalić przyczyny gorączki, niektórzy autorzy sugerują włączenie empirycznej szerokowidmowej antybiotykoterapii (cefalosporyny III lub IV generacji, karbapenemy, piperacylina z tazobaktamem, cefalosporyny II generacji z aminoglikozydami, ewentualnie w połączeniu z wankomycyną) na okres 7 dni. Poprawa stanu klinicznego pacjenta oraz ustąpienie gorączki po zastosowaniu powyższej terapii świadczy o jej przyczynie infekcyjnej (należy podjąć dalsze działania w celu identyfikacji źródła zakażenia) [1].

Brak poprawy klinicznej po zastosowanej empirycznej szerokowidmowej antybiotykoterapii jest wskazaniem do przeprowadzenia testu z naproksenem (u chorych bez przeciwwskazań do stosowania leku włączenie naproksenu w dawce 375 mg doustnie co 12 godzin przez 36 godzin) [19, 20]. Test ten został po raz pierwszy opisany w 1984 r. przez Changa i Grossa; badacze udokumentowali całkowite i długotrwałe ustąpienie gorączki w ciągu 24 godzin po zastosowaniu naproksenu jedynie u chorych z gorączką nowotworową (u chorych z gorączką o etiologii infekcyjnej nie stwierdzono zmiany w nasileniu objawu) [21]. W grupie chorych na nowotwory test z naproksenem odznacza się wysoką dodatnią wartością predykcyjną (100%) [1], jednak nie może być jedynym narzędziem diagnostycznym w rozpoznawaniu gorączki nowotworowej. Ustalenie rozpoznania wymaga uprzedniego wykluczenia innych przyczyn gorączki [22].

## LECZENIE GORĄCZKI NOWOTWOROWEJ

Choć gorączka uważana jest przez niektórych badaczy za korzystny element nieswoistej obrony organizmu, gorączka nowotworowa u chorych objętych opieką paliatywną wydaje się nie spełniać powyższej roli, będąc niejednokrotnie jedynie przyczyną szczególnego dyskomfortu. Mając na uwadze fakt, że niemal 90% gorączkujących chorych deklaruje poprawę samopoczucia po zastosowaniu leków przeciwgorączkowych [23], wskazane jest dążenie do obniżania temperatury ich ciała.

U każdego gorączkującego chorego należy zadbować o właściwe nawodnienie. Zalecane jest doustne pojenie płynami o pokojowej temperaturze lub w przypadku chorych nieprzytomnych i z zaburzeniami połykania – podawane płynów dożylnie. W celu obniżenia temperatury ciała powinno się chorego ubrać w lekkie ubranie lub nawet rozebrać oraz nawilżać skórę, aby umożliwić parowanie. Nie zaleca się natomiast zewnętrznego ochładzania ciała przy użyciu worków z lodem oraz kąpeli w chłodnej wodzie – z uwagi na wywoływany u chorego dyskomfort (nasilenie dreszczy) i niską skuteczność takiego postępowania (badania wykazały, że nie jest większa niż stosowanie leków przeciwgorączkowych) [24, 25]. Temperatura wody wykorzystywanej do ochłodzenia ciała powinna być tylko o ok. 1–2°C niższa od temperatury ciała.

Lekami o udokumentowanej w badaniach klinicznych skuteczności w leczeniu gorączki nowotworowej są NLPZ, m.in. naproksen (500 mg raz dziennie), diklofenak i indometacyna (75 mg raz dziennie) [26–28]. Lekiem pierwszego wyboru wydaje się naproksen, m.in. z uwagi na najszybszy efekt przeciwgorączkowy. Skuteczność dwóch pozostałych leków wydaje się porównywalna [26]. W leczeniu gorączki nowotworowej nie zaleca się natomiast stosowania kwasu acetylosalicylowego – z uwagi na bardzo słaby efekt przeciwgorączkowy (istotnie niższy względem innych NLPZ) [29, 30] oraz niekorzystny profil działania (nieodwracalne hamowanie aktywności COX i zwiększone ryzyko krwawienia u chorych z trombocytopenią). W przypadkach nawracających gorączek nowotworowych, przy braku przeciwwskazań do stosowania NLPZ należy rozważyć przewlekłe stosowanie powyższych leków z wykorzystaniem najniższej skutecznej dawki.

Mechanizm działania przeciwgorączkowego leków z grupy NLPZ polega na hamowaniu aktywności obwodowej i ośrodkowej cyklooksygenazy COX, co prowadzi m.in. do hamowania syntezy PGE<sub>2</sub> w podwzgórze. Inne mechanizmy, takie jak stymulacja receptorów PPAR oraz hamowanie aktywności czynnika transkrypcyjnego NF- $\kappa$ B, mogą mieć istotne znaczenie w leczeniu gorączki nowotworowej [31]. Szeroki zakres działań niepożądanych wy-

wołanych przyjmowaniem NLPZ sprawia, że leki te powinny być stosowane z zachowaniem szczególnej ostrożności (tab. 2.).

Poniżej opisano inne leki mogące mieć zastosowanie w objawowym leczeniu gorączki nowotworowej.

1. Metamizol – będąca prolekiem pochodna pirazonu o silnych właściwościach przeciwgorączkowych i przeciwbólowych, jednak w odróżnieniu od NLPZ wykazująca słabe działanie przeciwpalne. Za właściwości przeciwgorączkowe leku odpowiadają prawdopodobnie takie metabolity, jak 4-aminoantypiryna i 4-metyloaminoantypiryna [13]. Mechanizm działania przeciwgorączkowego metamizolu jest złożony i nie w pełni poznany; istotne znaczenie może mieć zarówno hamowanie obwodowej syntezy PGE<sub>2</sub> [13, 32], jak i blokowanie mechanizmów powstawania gorączki niezależnych od prostaglandyn [13].
2. Paracetamol (acetaminofen) – syntetyczny, nieopiodowy lek przeciwbólowy i przeciwgorączkowy o ośrodkowym mechanizmie działania. Właściwości przeciwgorączkowe są związane ze zdolnością leku do hamowania aktywności ośrodkowej COX-3 i hamowania syntezy prostaglandyn w ośrodkowym układzie nerwowym [33]. Lek wykazuje słabe działanie przeciwgorączkowe w przypadku gorączki nowotworowej [30].
3. Glikokortykosteroidy (np. deksametazon) wykazują działanie przeciwgorączkowe poprzez hamowanie uwalniania pirogennych cytokin, m.in. IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , jednak z uwagi na niekorzystny profil działań niepożądanych związanych z długotrwałym stosowaniem powinny być lekiem kolejnego wyboru przy nieskuteczności NLPZ, pyralginy i paracetamolu [31, 32, 34].
4. Lekiem o potencjalnych właściwościach przeciwgorączkowych jest talidomid, hamujący uwalnianie TNF- $\alpha$  oraz innych cytokin prozapalnych, w tym IL-6. Z uwagi na wysoką neurotoksyczność wskazania do jego stosowania są ograniczone [34].
5. Starą metodą w zwalczaniu odpornej gorączki jest stosowanie mieszanek litycznych. Zazwyczaj są one wykonywane poprzez połączenie leku przeciwhistaminowego, przeciwbólowego i leku rozszerzającego naczynia. Efekt obniżenia temperatury do normalnego poziomu następuje w ciągu 20–30 minut. Najczęstszym połączeniem leków jest: chlorpromazyna 50 mg/2 ml + prometazy-na 50 mg/2 ml + petydyna 50 mg/1 ml = 5 ml lub z uzupełnieniem do 20 ml 0,9% NaCl, inne połączenie: metamizol + difenhydramina + papaweryna. Istotnym ograniczeniem stosowania mieszanek litycznych jest brak danych z EBM dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, brak badań dotyczących możliwości łączenia leków

**Tabela 2.** Działania niepożądane niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) – na podstawie [31]

#### Działania niepożądane wynikające z hamowania aktywności COX-1 przez NLPZ

1. Powikłania żołądkowo-jelitowe: krwawienie z przewodu pokarmowego, owrzodzenie błony śluzowej przewodu pokarmowego
2. Powikłania nerkowe: obniżenie wskaźnika filtracji kłębuszkowej, proteinuria, hiperkalcemia, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, ostre uszkodzenie nerek
3. Powikłania wątrobowe: zwiększenie aktywności transaminaz, niewydolność wątroby
4. Powikłania hematologiczne: hamowanie agregacji trombocytów, agranulocytoza, anemia aplastyczna, krwawienia
5. Powikłania płucne: skurcz oskrzeli
6. Powikłania dermatologiczne: toksyczna nekroliza naskórka
7. Inne: zespół Reye'a, zawroty głowy, zaburzenia metabolizmu tkanki chrzęstnej

**Tabela 3.** Najczęściej stosowane leki przeciwgorączkowe

1. Leki przeciwgorączkowe stosowane drogą doustną:
  - a) tabletki: paracetamol, naproksen, ibuprofen, ketoprofen, deksketoprofen, kwas acetylosalicylowy, nimesulid, metamizol
  - b) zawiesina doustna: paracetamol, ibuprofen, deksketoprofen, nimesulid, metamizol
2. Leki przeciwgorączkowe stosowane w postaci czopków doodbytniczych: paracetamol, naproksen, ibuprofen, ketoprofen
3. Leki przeciwgorączkowe stosowane drogą dożylną: paracetamol, ketoprofen, deksketoprofen, metamizol, mieszanka lityczna

w strzykawce oraz niedostępność w Polsce niektórych leków w postaci dożylniej.

6. W wybranych przypadkach wskazane jest zastosowanie paliatywnej chemioterapii. Najczęściej stosowane leki przeciwgorączkowe przedstawiono w tabeli 3.

*Autorki deklarują brak konfliktu interesów.*

#### PIŚMIENNICTWO

1. Zell JA, Chang JC. Neoplastic fever: a neglected paraneoplastic syndrome. Support Care Cancer 2005; 13: 870-877.
2. Liaw CC, Chen JS, Wang CH i wsp. Tumor fever in patients with nasopharyngeal carcinoma: clinical experience of 67 patients. Am J Clin Oncol 1998; 21: 422-425.
3. Ihde DC. Paraneoplastic syndromes. Hosp Pract (Off Ed) 1987; 22: 105-112,117-124.
4. Loizidou A, Aoun M, Klastersky J. Fever of unknown origin in cancer patients. Crit Rev Oncol Hematol 2016; 101: 125-130.
5. Pasikhova Y, Ludlow S, Baluch A. Fever in patients with cancer. Cancer Control 2017; 24: 193-197.

6. Morita T, Tsunoda J, Inoue S i wsp. Contributing factors to physical symptoms in terminally-ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage* 1999; 18: 338-346.
7. Bauduer F, Capdupuy C, Renoux M. Characteristics of deaths in a department of oncohaematology within a general hospital. A study of 81 cases. *Support Care Cancer* 2000; 8: 302-306.
8. Fantoni M, Ricci F, Del Borgo C i wsp. Symptom profile in terminally ill AIDS patients. *AIDS Patient Care STDS* 1996; 10: 171-173.
9. Toussaint E, Bahel-Ball E, Vekemans M i wsp. Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* 2006; 14: 763-769.
10. Graczyk M, Krajnik M, Woron J i wsp. Use of opioids as one of the causes of fever in patients with advanced cancer. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2017; 30: 98-104.
11. Bartfai T, Conti B. Fever. *Sci World J* 2010; 10: 490-503.
12. Tansey EA, Johnson CD. Recent advances in thermoregulation. *Adv Physiol Educ* 2015; 39: 139-148.
13. Malvar Ddo C, Soares DM, Fabricio AS i wsp. The antipyretic effect of dipyron is unrelated to inhibition of PGE(2) synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol* 2011; 162: 1401-1409.
14. Shomali W, Hachem R, Chaftari AM i wsp. Can procalcitonin distinguish infectious fever from tumor-related fever in non-neutropenic cancer patients? *Cancer* 2012; 118: 5823-5829.
15. Kallio R, Bloigu A, Surcel HM i wsp. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate in differential diagnosis between infections and neoplastic fever in patients with solid tumours and lymphomas. *Support Care Cancer* 2001; 9: 124-128.
16. Tang BM, Eslick GD, Craig JC i wsp. Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7: 210-217.
17. Penel N, Fournier C, Clisant S i wsp. Causes of fever and value of C-reactive protein and procalcitonin in differentiating infections from paraneoplastic fever. *Support Care Cancer* 2004; 12: 593-598.
18. Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy* 2010; 30: 57-69.
19. Chang JC. How to differentiate neoplastic fever from infectious fever in patients with cancer: usefulness of the naproxen test. *Heart Lung* 1987; 16: 122-127.
20. Chang JC. Antipyretic effect of naproxen and corticosteroids on neoplastic fever. *J Pain Symptom Manage* 1988; 3: 141-144.
21. Chang JC, Gross HM. Utility of naproxen in the differential diagnosis of fever of undetermined origin in patients with cancer. *Am J Med* 1984; 76: 597-603.
22. Alsirafy SA, El Mesidy SM, Abou-Elela EN, Elfaramawy YI. Naproxen test for neoplastic fever may reduce suffering. *J Palliat Med* 2011; 14: 665-667.
23. Oborilová A, Mayer J, Pospíšil Z i wsp. Symptomatic intravenous antipyretic therapy: efficacy of metamizol, diclofenac, and propacetamol. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24: 608-615.
24. Alves JG, Almeida ND, Almeida CD. Tepid sponging plus dipyron versus dipyron alone for reducing body temperature in febrile children. *Sao Paulo Med J* 2008; 126: 107-111.
25. Gozzoli V, Treggiari MM, Kleger GR i wsp. Randomized trial of the effect of antipyresis by metamizol, propacetamol or external cooling on metabolism, hemodynamics and inflammatory response. *Intensive Care Med* 2004; 30: 401-407.
26. Tsavaris N, Zinelis A, Karabelis A i wsp. A randomized trial of the effect of three non-steroid anti-inflammatory agents in ameliorating cancer-induced fever. *J Intern Med* 1990; 228: 451-455.
27. Tsavaris N, Zinelis A, Tsoutsos H i wsp. The response of paraneoplastic fever of lymphomas and solid tumours to the administration of naproxen. *J Intern Med* 1991; 230: 549-550.
28. Chang JC, Gross HM. Neoplastic fever responds to the treatment of an adequate dose of naproxen. *J Clin Oncol* 1985; 3: 552-558.
29. Berbotto GA, Asef SG, Elias G i wsp. Antipyretic effect of indomethacin vs aspirin in fever of tumor origin. *Medicina (B Aires)* 1993; 53: 35-38.
30. Warshaw AL, Carey RW, Robinson DR. Control of fever associated with visceral cancers by indomethacin. *Surgery* 1981; 89: 414-416.
31. Süleyman H, Demircan B, Karagöz Y. Anti-inflammatory and side effects of cyclooxygenase inhibitors. *Pharmacol Rep* 2007; 59: 247-258.
32. Malvar Ddo C, Aquiar FA, Vaz Ade L i wsp. Dipyron metabolite 4-MAA induces hypothermia and inhibits PGE2-dependent and -independent fever while 4-AA only blocks PGE2-dependent fever. *Br J Pharmacol* 2014; 171: 3666-3679.
33. Chiumello D, Gotti M, Vergani G. Paracetamol in fever in critically ill patients-an update. *J Crit Care* 2017; 38: 245-252.
34. Foggo V, Cavenagh J. Malignant causes of fever of unknown origin. *Clin Med (Lond)* 2015; 15: 292-294.