

● مقاله مروری که مقاله: ۰۸

بعد از مطالعه این مقاله خوانندگان محترم قادر خواهند بود:

- با تعریف تب دارویی آشنا شوند
- به اپیدمیولوژی آن دست یابند
- به نحوه تشخیص آگاهی پیدا کنند
- با نحوه درمان آن آشنائی پیدا کنند



تب دارویی

چکیده

بر اساس گزارش‌های موجود، داروها مسؤول ۱۵-۱۰٪ حوادث ناخواسته در بیماران بستری در بیمارستان می‌باشند و تب دارویی به عنوان تنها تظاهر و یا شناخته شده‌ترین ویژگی یک واکنش ناخواسته در ۵-۳٪ بیماران بستری در بیمارستان اتفاق می‌افتد. در نظر گرفتن تب دارویی در طی بررسی بیمار مبتلا به تب با منشا ناشناخته از لحاظ بالینی حایز اهمیت می‌باشد. تب دارویی یک اختلال و پاسخ تب‌دار می‌باشد که از لحاظ زمانی منطبق بر تجویز دارو بوده، با قطع دارو برطرف شده و سایر علل احتمالی تب نظیر بدخیمی‌ها، بیماری‌های ترمبوآمبولی، حوادث عروق مغزی، بیماری کلاژن واسکولار، نقرس حاد، جراحی یا تروما در طی بررسی‌های فیزیکی و آزمایشگاهی رد شده باشد. از میان دسته‌های دارویی مختلف، آنتی‌بیوتیک‌ها مسؤول بیشترین موارد گزارش شده تب دارویی می‌باشند به گونه‌ای که در حدود یک‌سوم اپی زوده‌های تب دارویی مربوط به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. در میان آنتی‌بیوتیک‌ها، تب دارویی بیشتر با بتالاکتام‌ها، سولفونامیدها و نیتروفورانتوئین گزارش شده است.

واژگان کلیدی: تب دارویی، آنتی‌بیوتیک، بتالاکتام، سندرم سروتونین، سندرم نروپتیک بدخیم

دکتر ایمان کریم‌زاده ۱

دکتر طاهر انتظاری ۱

دکتر مریم فراسی نسب ۲

دکتر حسین خلیلی ۳*

۱- دستیار داروسازی بالینی-

دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- دستیار داروسازی بالینی-

دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

۳- دانشیار داروسازی بالینی-

دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نشانی نویسنده مسؤول: میدان

انقلاب- دانشگاه علوم پزشکی تهران-

دانشکده داروسازی- گروه

داروسازی بالینی

تلفن: ۰۹۱۲۲۹۷۹۳۲۹-۶۶۹۵۴۷۰۹

نشانی الکترونیکی:

khalil@tums.ac.ir

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۰/۱۱/۶

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۱۱/۲۶

تاریخ دریافت مقاله: ۹۰/۷/۲۳

مقدمه

وجود تظاهرات جدی» [۴]. البته تعریف اخیر چندان جامع نمی‌باشد و در مواردی تب دارویی با نشانه‌های پوستی همراه می‌باشد. طیف وسیعی از داروها قادر به ایجاد تب دارویی می‌باشد که در جدول ۱ لیست شده است [۲]. از میان دسته‌های دارویی مختلف، آنتی‌بیوتیک‌ها مسؤول بیشترین موارد گزارش شده تب دارویی می‌باشد به گونه‌ای که در حدود یک‌سوم اپی‌زودهای تب دارویی مربوط به آنتی‌بیوتیک‌ها می‌باشد. در میان آنتی‌بیوتیک‌ها، تب دارویی بیشتر با بتالاکتام‌ها، سولفونامیدها و نیتروفوران‌توئین گزارش شده است. فروانی تب دارویی با پنی‌سیلین‌ها نیز بیش از سفالوسپورین‌ها می‌باشد [۵]. مطابق با نتایج یک مطالعه در بیمارستان مبتلا به سیستمیک فیبروزیس، پیپراسیلین، مزلوسیلین و ایمپینم - سیلاستاتین مسؤول بیشترین موارد واکنش‌های آلرژیک شامل تب دارویی بود [۶]. از لحاظ میزان بروز تب دارویی، پس از آنتی‌بیوتیک‌ها، داروهای ضد تشنج و داروهای قلبی در رده‌های بعدی قرار دارد [۲]. تب دارویی از لحاظ اقتصاد سلامت و پیامدهای آن بر بیمار حایز اهمیت می‌باشد. یافته‌های یک مطالعه بر روی ۵۱ بیمار مبتلا به تب دارویی در دو بیمارستان در شهر دالاس واقع در ایالات متحده امریکا در طی سال‌های ۱۹۸۶-۱۹۵۹ حاکی از افزایش میانگین طول مدت بستری در بیمارستان به میزان ۸/۷ روز می‌باشد. به علاوه، تب دارویی به طور متوسط منجر به درخواست (انجام) ۵ کشت خون، ۲/۸۵ بررسی رادیولوژیک و ۰/۵۳ دوره درمان آنتی‌بیوتیکی گردید [۳]. مطابق با نتایج یک مطالعه مروری بر روی ۳۶ بیمار مبتلا به تب دارویی در طی ۲ سال، تأخیر در تشخیص تب دارویی منجر به تحمیل یک میانگین هزینه تشخیصی ۴۹۳ دلار برای هر بیمار گردید [۷].

در طی بررسی بیمار مبتلا به تب با منشا ناشناخته، مد نظر قرار دادن تب دارویی از لحاظ بالینی حایز اهمیت می‌باشد. عدم توجه به این پدیده (مساله) می‌تواند منجر به پیامدهای نامطلوبی نظیر مصرف بیش از حد آنتی‌بیوتیک‌ها و متعاقب آن، افزایش خطر بروز واکنش‌های ناخواسته دارویی و بروز مقاومت‌های دارویی، تست‌های تشخیصی اضافی، افزایش طول مدت زمان بستری در بیمارستان و در نهایت، افزایش هزینه درمانی بیمار گردد. به علاوه تب دارویی از جهت دیگری نیز مهم است زیرا می‌تواند مقدمه‌ای بر واکنش‌های ناخواسته جدی و تهدیدکننده حیات باشد [۱]. بروز تب دارویی به خصوص زمانی مشکل آفرین می‌باشد که در طی دوره عفونت بیمار اتفاق بیافتد زیرا می‌تواند باعث ایجاد این بداشت نادرست در پزشک گردد که درمان آنتی‌بیوتیکی تجویز شده موفقیت آمیز نبوده است [۲].

تعریف

تب دارویی به طور معمول به این صورت تعریف می‌گردد که یک اختلال و پاسخ تب‌دار می‌باشد که از لحاظ زمانی منطبق بر تجویز دارو بوده، با قطع دارو برطرف شده و سایر علل احتمالی تب نظیر بدخیمی‌ها، بیماری‌های ترمبوآمبولی، حوادث عروق مغزی، بیماری کلاژن واسکولار، نقرس حاد، جراحی یا تروما در طی بررسی‌های فیزیکی و آزمایشگاهی رد شده باشد [۳]. تعاریف دیگری نیز برای تب دارویی مطرح شده است از جمله «پاسخ تب‌دار به یک دارو بدون

جدول ۱- داروهای که تب دارویی با آن‌ها در مقالات گزارش شده است.

دارو	دسته دارویی
Acyclovir, amphotericin B, aureomycin, declomycin, erythromycin, furadantin, isoniazid, minocycline, nitrofurantoin, novobiocin, rifampin, streptomycin, terramycin, tetracycline, trimethoprim-sulfamethoxazole, vancomycin	آنتی‌بیوتیک‌ها
Ampicillin, carbenicillin, cloxacillin, mezlocillin, nafcillin, oxacillin, penicillin, piperacillin, staphcillin, ticarcillin	پنی‌سیلین‌ها
Cefazolin, cefotaxime, ceftazidime, cephalixin, cephalothin	سفالوسپورین‌ها
Mercaptopurine, bleomycin, chlorambucil, cisplatin, cytosine arabinoside, daunorubicin, hydroxyurea, interferon, asparaginase, procarbazine, streptozocin, vincristine	داروهای ضد نئوپلاسم

Clofibrate, diltiazem, dobutamine, furosemide, heparin, hydrochlorothiazide, methyl dopa, oxprenolol, procainamide, quinidine and quinine, triameterene	داروهای قلبی عروقی
Azathioprine, everolimus, mycophenolate mofetil, sirolimus	مهار کننده‌های سیستم ایمنی
Ibuprofen, naproxen, tolmetin	داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی
Amphetamine, lysergic acid, 3,4-methylene dioxymethamphetamine	مقلد سمپاتیک و ترکیبات توهم‌زا
Carbamazepine, phenytoin	ضدتشنج‌ها
Doxepin, nomifensine	ضد افسردگی‌ها
Allopurinol, cimetidine, folate, iodide, mebendazole, metoclopramide, piperazine adipate, propylthiouracil, prostaglandin ritodrine, sulfasalazine, theophylline, thyroxine	سایرین

اییدمیولوژی

تخمین زده می‌شود که داروها مسؤول ۱۵-۱۰٪ حوادث ناخواسته در بیماران بستری در بیمارستان در ایالات متحده باشد [۲]. با این حال، تب دارویی به عنوان تنها تظاهر و یا شناخته شده‌ترین ویژگی یک واکنش ناخواسته در ۳-۵٪ بیماران بستری در بیمارستان اتفاق می‌افتد [۸،۹]. با توجه به تشخیص اشتباه، میزان بروز واقعی تب دارویی نامشخص می‌باشد. مضاف بر اینکه انجام کارآزمایی‌های بالینی مختص ارزیابی تب دارویی امکان‌پذیر نمی‌باشد. از این رو، میزان فراوانی تب دارویی به طور عمده مبتنی بر تعداد گزارشات موردی یا سری (مجموعه) موارد است [۲].

مکانیسم

مکانیسم‌های بروز تب دارویی، متعدد بوده و در بسیاری موارد به میزان اندکی شناخته شده است. با این حال، پنج مکانیسم برای توجیه تب دارویی پیشنهاد شده است که در ادامه هر یک به طور مختصر معرفی شده و مورد بحث قرار می‌گیرد:

تغییر در مسیرهای تنظیم دما

داروهای متعددی از طریق ایجاد اختلال در مکانیسم‌های مکانیسم‌های تنظیم دما شامل افزایش میزان تولید گرما و یا محدود نمودن (کاهش) دفع دما قادر به ایجاد تب دارویی می‌باشد [۱]. به عنوان مثال، داروی لووتیروکسین با افزایش میزان متابولیسم می‌تواند تب دارویی ایجاد نماید. داروهای با فعالیت آنتی‌کولینرژیک شامل آتروپین، آنتی‌هیستامین‌ها، داروهای ضد افسردگی سه حلقه‌ای (به خصوص آمین‌های نوع سوم) و داروهای ضد سایکوز (به خصوص کلرپرومازین و تیوریدازین) با اختلال در عملکرد هیپوتالاموس و همچنین کاهش دفع گرما از طریق مهار تعریق

می‌تواند منجر به تب دارویی گردد [۲]. اولیگوهایدروز و هیپرترمی با داروی ضد صرع زونیساماید نیز گزارش شده است [۱۰]. داروهای مقاد سمپاتیک نظیر آمفتامین‌ها، کوکائین و ترکیبات مربوطه با اختلال در عملکرد هیپوتالاموس و انقباض عروق محیطی قادر به القا تب دارویی می‌باشد. ۳،۴-متیلن دی اکسی مت آمفتامین (موسوم به MDMA یا اکتازی) دارویی تفریحی با خصوصیات مقلد سمپاتیک می‌باشد که می‌تواند باعث سندروم حاد و به طور بالقوه مرگ‌آور هیپرترمی، تشنج، رابدومیولیز، نارسایی حاد کلیه و اختلالات انعقادی گردد به خصوص اگر قبل از انجام فعالیت‌های فیزیکی شدید مانند رقص مصرف گردد [۲].

واکنش مرتبط با تجویز دارو

تجویز طیف وسیعی از داروها به صورت تزریقی می‌تواند به طور مستقیم باعث پاسخ تب‌دار گردد. تب می‌تواند ناشی از وجود آلودگی (اندوتوکسین‌ها یا پیروژن‌های اگزوژن) در فرمولاسیون فرآورده باشد [۲]. مثال شاخصی در این زمینه، ناخالصی‌های موجود در فرمولاسیون‌های قدیمی وانکومایسین می‌باشد که منجر به بروز تب دارویی در طی تجویز وانکومایسین می‌گردید که البته با ارائه روش‌های جدید فرمولاسیون و برداشت ناخالصی‌ها، واکنش مذکور به ندرت اتفاق می‌افتد [۱۱]. داروهایی مانند آمفوتریسین ب و بلتومایسین دارای فعالیت پیروژنی ذاتی بوده و از طریق آزاد سازی پیروژن‌های آندوژن (مانند اینترلوکین ۱) از گرانولوسیت‌ها می‌تواند باعث افزایش دما گردد. فلیبیت مرتبط با انفوزیون محلول‌های محرک نظیر سفالوسپورین‌ها و وانکومایسین نیز می‌تواند منجر به تب دارویی گردد. ایجاد آبسه استریل و به دنبال آن، تب دارویی ناشی از تجویز داخل عضلانی پنتازوسین و پارال‌دئید گزارش شده است [۲]. بسیاری از واکنش‌ها با توجه به داشتن پیروژن باکتریایی یا

شیمی درمانی، آغاز شده و ممکن است یک هفته یا بیشتر به طول انجامد. پاسخ تب دار اولیه به طور معمول از تب نوتروپنی قابل افتراق می‌باشد زیرا تب نوتروپنی به ندرت قبل از هفته دوم پس از شیمی درمانی اتفاق می‌افتد [۱۳].

واکنش‌های ایدیوسنکراتیک

گروه هتروژنی از تب‌های ناشی از دارو بوده که در بیماران مستعد از لحاظ ژنتیکی اتفاق می‌افتد. در ادامه به برخی از مهم‌ترین آن‌ها اشاره می‌شود.

سندرم سروتونین

سندرم سروتونین یکی از علل هایپرترمی ناشی از عوارض داروهای سروتونرژیک می‌باشد. اولین گزارشات در مورد این سندرم مربوط به دهه‌های ۱۹۵۰ و ۶۰ میلادی و با مهار کننده‌های مونو آمینو اکسیداز (MAOI) می‌باشد. میزان دقیق شیوع این عارضه نامعلوم می‌باشد. طبق بررسی‌های سیستم نظارت بر مسمومیت‌های دارویی در سال ۲۰۰۴، از ۴۸۲۰۰ مورد مسمومیت با مهارکننده‌های انتخابی سروتونین (SSRIs، ۸۱۹۰) مورد منجر به نتایج متوسط تا شدید و ۱۰۳ مورد مرگ گزارش شده است [۱۴]. جدول ۲ داروهایی را که فعالیت سروتونین را افزایش می‌دهد لیست کرده است.

ویروسی نیز قادر به ایجاد پاسخ تب‌دار می‌باشد [۴]. تب‌های ناشی از واکنش‌های مرتبط با تجویز به طور معمول در طی و یا چند ساعت پس از تجویز اتفاق می‌افتد و واکنش‌های تأخیری ناشایع می‌باشد [۲].

عملکرد فارماکولوژیک دارو

گاهی اوقات اثرات فارماکولوژیک یک دارو می‌تواند منجر به تب دارویی گردد. واکنش جاریش-هگزه‌ایمر (Jarisch-Herxheimer) یک مثال کلاسیک در این رابطه می‌باشد که در ابتدای درمان آنتی‌بیوتیکی بیماری‌های اسپیروکتی نظیر سفلیس، لپتوسپیروز و بورلیا مشاهده می‌شود. البته این واکنش ممکن است در طی درمان با شیشستوزوما و تریپونوما نیز رخ دهد [۱۲]. میزان مرگ واکنش جاریش-هگزه‌ایمر در موارد بورلیا به خصوص بورلیا ریکارنتیس به حدود ۵٪ می‌رسد [۱۳]. آزاد سازی اندوتوکسین‌ها از ارگانیسیم‌های کشته شده و یا در حال مرگ (آسیب دیده) باعث واکنش تب‌دار می‌گردد. پاسخ تب‌دار در این حالت به طور معمول در طی ۸-۶ ساعت پس از شروع درمان اتفاق می‌افتد. تب القا شده توسط داروهای ضد نئوپلاسم نمونه دیگری از عملکرد فارماکولوژیک دارو می‌باشد. سلول‌های نئوپلاستیک آسیب دیده توسط داروها پیروژن‌های اندوژن را آزاد نموده و هیپوتالاموس را تحت تأثیر قرار می‌دهد [۲]. تب در این حالت ۳-۲ روز بعد از شروع

جدول ۲- برخی از داروهای معمول مؤثر بر فعالیت سروتونین

مهار کننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین	ضد افسردگی‌های متفرقه
Citalopram	Buspirone
Escitalopram	Nefazodone
Fluoxetine	Trazodone
Paroxetine	آنتی‌بیوتیک‌ها/ضد ویروس‌ها
Sertraline	Linezolid
مهار کننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین	Ritonavir
Duloxetine	داروهای گیاهی
Venlafaxine	St. John's wort
مهار کننده‌های مونو آمینو اکسیداز	سایر داروها
Isocarboxazid	Cyclobenzaprine
Phenylzine	Dextromethorphan
Tranlycypromine	Fentanyl
Selegiline	Granisetron
ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای	Meperidine
Amitriptiline	Metoclopramide
Desipramine	Ondansetron

Pentazocine	Doxepin
Tramadol	Imipramine
	Lofepramine
	Nortriptyline
	مهار کننده‌های انتخابی بازجذب سروتونین
	Citalopram
	Escitalopram
	Fluoxetine
	Paroxetine
	Sertraline
	مهار کننده‌های بازجذب سروتونین و نوراپی نفرین
	Duloxetine
	Venlafaxine
	مهار کننده‌های مونو آمینو اکسیداز
	Isocarboxazid
	Phenylzine
	Tranlycypromine
	Selegiline
	ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای
	Amitriptiline
	Desipramine

مکانیسم

بیشترین علت مرگ، ناشی از مصرف همزمان این داروها بوده است. این عارضه در اثر تحریک گیرنده‌های HT-2a α و HT-2b α بیشتر مطرح می‌باشد؛ هر چند که آنتاگونیست‌های گیرنده GABA و NMDA هم در بروز این عارضه دخیل می‌باشند [۱۵].

تظاهرات بالینی

سندرم سروتونین به صورت تریاد علائم شامل تغییرات سطح هوشیاری، افزایش تحریکات اتونوم و اختلالات عصبی عضلانی تعریف می‌شود. تغییرات سطح هوشیاری شامل آژیتاسیون، دلیریوم، تشنج و کما می‌باشد. اختلالات اتونوم شامل تاکی کاردی، افزایش و یا کاهش فشار خون و هایپر ترمی و اختلالات عصبی عضلانی شامل کلونوس یا پرش‌های عضلانی، سفتی عضلات و هایپر رفلکسی می‌باشد که معمولاً در اندام‌های تحتانی بیشتر از اندام‌های فوقانی می‌باشد. کلونوس شایع‌ترین یافته اختلالات عصبی عضلانی است. رابدومیولیز، اسیدوز متابولیک، نارسایی کلیوی، سندرم

دیسترس حاد تنفسی و اختلالات انعقادی مانند DIC از عوارض شدید این عارضه می‌باشد [۱۴، ۱۵].

تشخیص

معمولاً تشخیص بر اساس گرفتن شرح حال، معاینات فیزیکی و معیارهای تشخیصی انجام می‌گردد. تشخیص بر اساس معیار هانتز (Hunter Criteria) می‌باشد. بیمار باید حداقل یک داروی سروتونرژیک مصرف نماید و یکی از علائم زیر را داشته باشد [۱۶].

- کلونوس‌های غیر ارادی
- کلونوس‌های قابل القا به اضافه آژیتاسیون و تعریق
- کلونوس‌های چشمی به اضافه آژیتاسیون و تعریق
- ترمور و هایپررفلکسی
- هایپرتونیا
- دمای بالای ۳۸ درجه سانتیگراد به اضافه کلونوس‌های چشمی یا کلونوس‌های قابل القا

می‌توان از طریق لوله NG تجویز نمود. کلروپرومازین و الانزاپین نیز می‌تواند در این مورد مؤثر باشد [۱۷-۱۹].

سندرم نورولپتیک بدخیم (NMS)

سندرم نورولپتیک بدخیم یکی از عوارض داروهای ضد سایکوز تیپیکال می‌باشد ولی این عارضه می‌تواند با عوامل ضد سایکوز آتیپیکال همانند کوئتیاپین یا الانزاپین نیز ایجاد شود. از میان داروهای ضد سایکوز تیپیکال هالوپریدول و فرآورده دپو فلوفنازین بیشترین پتانسیل را برای ایجاد این عارضه دارند [۱۷،۲۰]. بر طبق مطالعات گذشته نگر میزان بروز NMS، 2-12٪ گزارش شده، در صورتی که مطالعات آینده‌نگر نشان‌دهنده ۱/۸-۰/۷٪ بوده است. علت این کاهش را می‌توان به تجویز بالاتر عوامل ضد سایکوز آتیپیکال تعمیم داد. میزان مرگ ناشی از NMS، 9/11٪ در سال ۱۹۸۹ گزارش شده که این میزان نسبت به سال ۱۹۸۴، ۶/۹٪ کاهش داشته است [۲۱].

گرچه مکانیسم ایجاد این عارضه به درستی درک نشده است، ولی پیشرفت این عارضه به کاهش دوپامین در سیستم عصبی مرکزی نسبت داده می‌شود. کاهش حاد دوپامین در مسیرهای نیگرواستریاتال و هیپوتالاموس منتج به علائم بالینی می‌گردد. بنابراین عواملی که پتانسیل ایجاد این عارضه را دارند شامل داروهایی که منجر به بلاک سیستم دوپامینرژیک می‌گردند چون داروهای نورولپتیک و داروهای ضدتهوع مثل پرومتازین، متوکلوپرامید، تجویز داروهایی که نوروترانسمیترهای دیگر چون اپی‌نفرین و سرتونین را تغییر می‌دهند و سندرم محرومیت از لوودوپا یا آگونیست‌های دوپامین هستند. بیماران تحت درمان با لوودوپا، برموکریپتین، پرگولاید، رویی‌نیرول یا پرامی‌پکسول که درمان آنها به طور ناگهانی قطع می‌شود در خطر زیر گروهی از NMS، سندرم هایپرپیرکسی - پارکینسونیسم هستند [۱۷،۲۰].

اثرات محیطی NMS شامل آسیب‌های عضلانی در نتیجه تغییر در عملکرد میتوکندریال عضلات و متابولیسم سلولی می‌باشد. مکانیسم هایپرترمی ناشی از NMS به درستی مشخص نشده است؛ یک فرضیه در این باره بیان‌کننده این مطلب است که بلاک دوپامین مرکزی می‌تواند از طریق اثر بر ناحیه تنظیم دمای مرکزی و کنترل عصبی - عضلانی منجر به تب و سفتی عضلانی گردد.

یک مطالعه مرورگر دلالت بر این دارد که علائم بالینی NMS ناشی از داروهای ضد سایکوز تیپیکال و آتیپیکال مشابه است. به نظر می‌رسد که کلوزاپین سفتی و لرزش کمتری ایجاد می‌کند. تب‌های بالای ۴۰ درجه سانتی‌گراد تنها در ۵٪ موارد ناشی از ریسپریدون دیده شده است [۲۲]. علاوه بر داروهای ضد سایکوز مواردی از NMS با داروهای ضد افسردگی نیز گزارش شده است که اغلب

تشخیص‌های افتراقی

تشخیص‌های افتراقی شامل سندرم نورولپتیک بدخیم، هایپرترمی بدخیم، سمیت آنتی‌کولینرژیک‌ها، مسمومیت با سمپاتومیمتیک‌ها، مننژیت و آنسفالوپاتی می‌باشد [۱۴].

یافته‌های آزمایشگاهی

تشخیص سندرم سروتونین‌کلینیکی می‌باشد و فاقد یافته‌های آزمایشگاهی اختصاصی می‌باشد. هر چند که افزایش RBC، CPK و کاهش سطح سرمی بیکربنات از یافته‌های غیر اختصاصی آن است [۱۴].

درمان

اصول درمان شامل قطع دارو، اقدامات حمایتی برای تثبیت علائم حیاتی، آرام کردن بیمار با بنزودیازپین‌ها و تجویز آنتاگونیست‌های سروتونین می‌باشد.

در موارد خفیف قطع دارو، اقدامات حمایتی آرام کردن بیمار با بنزودیازپین‌ها معمولاً کافی می‌باشد.

۱- اقدامات حمایتی اصلی‌ترین جز درمان می‌باشد و شامل موارد زیر می‌گردد: تجویز اکسیژن برای Po2 بالای ۹۴٪، تجویز مایعات داخل وریدی، مانیتورینگ قلبی، تصحیح علائم حیاتی تجویز نرودیازپین‌ها برای کنترل اژیتاسیون و تصحیح افزایش ملایم فشار خون و ضربان قلب

۲- درمان اختلالات اتونوم. در صورت افزایش شدید فشار خون و ضربان قلب توصیه به تجویز داروهای کوتاه اثر مانند اسمولول یا نیتروپروساید می‌شود. در مورد افت فشار ناشی از MAOI، تجویز دوزهای پایین سمپاتومیمتیک‌های با اثر مستقیم مثل فنیل‌افرین، اپی‌نفرین یا نور اپی‌نفرین توصیه می‌گردد. تجویز داروهای غیر مستقیم مثل دوپامین توصیه نمی‌گردد.

۳- کنترل هایپرترمی. در مورد دماهای بالای ۴۱/۱ درجه سانتیگراد آرام کردن سریع، پارالیز و آنتوبه کردن بیمار توصیه می‌گردد. در هایپرترمی ناشی از سندرم سروتونین ضد تب‌هایی مثل استامینوفن مؤثر نمی‌باشد و توصیه نمی‌گردد. دانترولن در این مورد مؤثر می‌باشد.

۴- تجویز آنتاگونیست‌های سروتونین. در صورت شکست بنزودیازپین‌ها و اقدامات حمایتی در کنترل اژیتاسیون و علائم حیاتی توصیه به تجویز سیپروهپتادین با دوز شروع ۱۲ میلی‌گرم سپس ۲ میلی‌گرم هر دو ساعت تا رسیدن به پاسخ مناسب درمانی ادامه داد. سیپروهپتادین تنها به شکل خوراکی موجود می‌باشد ولی

سفتی عضلات و افزایش کراتین فسفوکیناز) و چهار تا از پنج معیار مینور (تاکی کاردی، فشار خون غیر طبیعی، تغییرات سطح هوشیاری، تعریق و لکوسیتوز) داشته باشند [۲۶]. همچنین باید بیماری‌های دیگر شامل عفونت‌هایی چون مننژیت یا انسفالوپاتی؛ بیماری‌های نورولوژیک مثل هذیان، مشکلات اندوکراین شامل تیروتوکسیکوز و فنوکروموسیتوما و موارد دیگری که منجر به هایپرترمی می‌گردند مثل سندرم سرتونین باید کنار گذاشته شوند.

گرچه تست تشخیصی معینی برای تشخیص NMS وجود ندارد ولی تغییرات آزمایشگاهی به طور شایعی در این مورد مشاهده شده است. در بسیاری از بیماران یک لکوسیتوز در محدوده ۴۰۰۰-۱۰۰۰۰، کاهش منیزیم، کلسیم و آهن سرم، آلکالوز متابولیک، به علاوه افزایش لاکتات دهیدروژناز و تغییرات آمینوترانسفرازهای سرمی و آلکالین فسفاتاز گزارش شده است [۱۷].

مهم‌ترین فاکتور در درمان بیماران دچار NMS، برداشت عامل ایجادکننده عارضه می‌باشد. درمان‌های حمایتی دیگر شامل هیدراسیون وریدی مناسب، استفاده از بنزودیازپین‌ها به عنوان شل‌کننده عضلانی می‌باشد. این مساله که درمان‌های فارماکولوژیک نسبت به درمان‌های حمایتی به تنهایی مؤثرتر هستند به وضوح مشخص نیست. دانترون و بروموکریپتین شایع‌ترین درمان‌های فارماکولوژیک برای درمان NMS می‌باشند. از دیگر داروهای مورد استفاده در این زمینه می‌توان به کلونیدین تزریقی، کاربامازپین، آمانتادین، لوودوپا تزریقی، و داروهای آنتی‌کولینرژیک اشاره کرد. اگر درمان‌های فارماکولوژیک شروع شوند، باید حداقل برای ۱۰ روز پس از بر طرف شدن حمله ادامه یابند و سپس به تدریج قطع شوند. اگر حمله ناشی از داروهای ضد سایکوز دپو باشد، درمان فارماکولوژیک باید برای ۳-۲ هفته ادامه یابد.

نقش دانترون در کوتاه کردن دوره حمله، کاهش مرگ‌ومیر نامشخص است. این عامل در مواردی که سفتی عضلانی و هایپرمتابولیسم قطعی وجود داشته باشد، می‌تواند موثر واقع شود. بروموکریپتین در مواردی که در بیمار علائم پارکینسونیسم با توجه به قطع ناگهانی آگونیست‌های دوپامین ایجاد شده باشد، می‌تواند مفید باشد. بروموکریپتین می‌تواند منجر به تشدید هایپوتانسیون و سایکوز شود و در بیمارانی که مضطرب و یا در بیمارانی که در شوک هستند نباید تجویز شود. دوز معمول بروموکریپتین ۲/۵ mg دو یا سه بار در روز است و می‌تواند تا ۴۵ mg افزایش یابد. درمان با الکتروشوک می‌تواند علائم NMS شامل تب، تعریق، و کاهش هوشیاری را بهبود بخشد. استفاده از شوک در این بیماران محدود به مواردی می‌شود که بیمار به درمان‌های دارویی مقاوم باشد و یا تشخیص سندرم نورولپتیک بدخیم از کاتاتونی حاد کشنده امکان‌پذیر

این موارد با ضد افسردگی‌های سه حلقه‌ای بوده است. همچنین با مصرف لیتیم نیز این عارضه گزارش شده به خصوص در زمانی که این دارو در ترکیب با آنتاگونیست‌های دوپامین تجویز شده است. کوکائین نیز می‌تواند منجر به نوع متفاوتی از NMS گردد. علائم این بیماران می‌تواند با هایپرترمی و هذیان و سطوح پایین کوکائین ولی بدون سفتی تظاهر نماید. این طور فرض شده که کوکائین با جذب دوپامین در نورون‌های انتهایی را تغییر می‌دهد؛ بنابراین در زمانی که غلظت کوکائین کاهش می‌یابد، نوروترانسمیتر دوپامین نیز کاهش پیدا می‌کند [۲۳، ۲۴].

NMS می‌تواند در هر سنی اتفاق بیفتد، ولی با توجه به شیوع بالاتر اسکیزوفرنی در جوانان، بیشترین گزارشات NMS مربوط به افراد جوان بوده است. علائم چهار گانه همراه با پیشرفت NMS شامل تغییرات سطح هوشیاری، سفتی، هایپرترمی، و اختلالات اتونوم می‌باشد. تغییرات سطح هوشیاری در برگیرنده علائمی چون گیجی، هذیان، بی‌حسی و کوما می‌باشد. مطالعات نشان داده که در بیشتر از ۸۰٪ موارد تغییرات سطح هوشیاری نسبت به علائم دیگر زودتر پیشرفت می‌کند. علائم همراه با اختلالات موتور شامل افزایش تون عضلات همراه با مقاومت در برابر حرکات پاسیو، علائم مشابه پارکینسونیسم مثل آکینزی یا برادیکینزی می‌باشد. درجه حرارت بیش از ۳۸ درجه سانتیگراد به طور شایعی در این موارد دیده می‌شود، در اغلب اوقات درجه حرارت از ۴۱ درجه سانتیگراد تخطی می‌کند. مواردی از عدم ایجاد هایپرترمی نیز گزارش شده است. علائم NMS معمولاً در طی ۷۲-۲۴ ساعت پیشرفت می‌کند. NMS می‌تواند در هر زمانی در طی درمان اتفاق بیفتد و در واقع این وجه افتراق این عارضه با سندرم سرتونین می‌باشد که مشخصاً در طی چند دقیقه تا چند ساعت پس از مجاورت با عوامل درمانی اتفاق می‌افتد. NMS معمولاً برای ۱۰-۷ روز ادامه می‌یابد که این مسأله برای فرآورده‌های نورولپتیک دپو با توجه به کلیرانس آهسته‌تر طولانی‌تر می‌باشد. شایع‌ترین عوامل خطر برای ایجاد NMS شامل تجویز دوزهای بالای داروهای نورولپتیک، افزایش سریع دوز دارو، تجویز فرآورده‌های تزریقی و استفاده همزمان از چند عامل کاهنده نوروترانسمیتر دوپامین می‌باشد [۱۷، ۲۰].

Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders شامل معیارهای تشخیصی برای NMS در جهت کمک به پزشکان می‌باشد. این معیارهای تشخیصی حتماً باید شامل تجویز داروهای نورولپتیک باشد در صورتی که NMS می‌تواند در اثر قطع ناگهانی عوامل دوپامینرژیک نیز ایجاد شود [۲۵]. Levenson معیارهای جدیدی برای تشخیص NMS طراحی کرد که در این معیارها بیماران باید هر سه معیار مازور (هایپرترمی،

تأخیری ولی مهمولاً پیشرونده است که دمای بدن تا بیش از ۴۱ درجه سانتیگراد افزایش می‌یابد. توجه به این نکته مهم است که برخی بیماران هایپرترمی را تجربه نمی‌کنند بنابراین در غیاب هایپرترمی، MH رد نمی‌شود. در تقریباً یک‌سوم بیماران سفتی عضلانی ژنرالیزه اتفاق می‌افتد و می‌تواند بیانگر موارد شدید MH باشد. بدون درمان DIC و حتی ایست قلبی می‌تواند پیشرفت کند [۱۷].

تست contracture، روش استاندارد طلایی برای تشخیص هایپرترمی بدخیم در محیط برون تنی می‌باشد. در این تست انقباض فیبرهای عضلانی بیمار را در حضور هالوتان و کافئین مورد ارزیابی قرار می‌دهند. بر طبق دستورالعمل هیپرترمی بدخیم آمریکای شمالی، مثبت شدن هر کدام از این تست‌ها بیانگر تشخیص MH می‌باشد ولی بر طبق دستورالعمل هیپرترمی بدخیم اروپا باید هر دو تست کافئین و هالوتان برای تشخیص MH مثبت شوند. با وجود حساسیت و اختصاصیت بالای این تست‌ها ولی به دلیل هزینه و نیاز به جراحی، این تست‌ها به طور وسیعی استفاده نمی‌گردد. آنالیزهای DNA نیز برای تشخیص وجود دارند ولی موتاسیون می‌تواند در تمامی نواحی ژن اتفاق بیفتد، در نتیجه حساسیت این تست متغیر است. بر طبق دستورالعمل هیپرترمی بدخیم اروپا، در صورتی که آنالیزهای DNA انجام می‌شود باید حتماً در ترکیب با تست contracture در محیط برون تنی باشد [۲۷،۲۸].

علاوه بر سندرم نورولپتیک بدخیم و سندرم سرتونین، بسیاری از تشخیص‌های دیگر نیز در زمان تشخیص هایپرترمی بدخیم باید مد نظر قرار گیرند. برخی از این موارد شامل طوفان تیروئیدی، فنوکروسیتوما، سپسیس، مصرف دوزهای بالای کوکائین، اکستازی می‌باشد [۱۷].

در این مورد مهم‌ترین اقدام درمانی قطع فوری عامل ایجادکننده می‌باشد. با توجه به این که در طی حمله حاد هایپرترمی بدخیم به واسطه مصرف سیستمیک، اکسیژن به سرعت کاهش می‌یابد، به بیمار باید فوراً اکسیژن ۱۰۰٪ تجویز شود. به علاوه ونتیلاسیون باید برای بیمار شروع شود. دانترویلن باید فوراً در دوزهای ۵/۲ mg/kg به صورت داخل وریدی برای بیمار تجویز شود، و در صورت نیاز تا مادامی که علائم هایپرترمی و تاکی کاردی برطرف شود، تکرار شود. دوزهای ۱۰ mg/kg به طور معمول کافی است ولی برخی بیماران نیاز به دوزهای تجمعی بالاتر دارند. دانترویلن و ارزیابی بیمار برای رابدومیولوزیس و DIC باید برای حداقل ۴۸ ساعت ادامه یابد، ندرتا عود هایپرترمی بدخیم پس از ۴۸ ساعت از درمان اولیه گزارش شده است. در اوایل حمله هایپرترمی بدخیم پتاسیم می‌تواند افزایش یابد و نیاز به درمان برای پیشگیری از علائم قلبی شاید ضروری

نباشد و یا بیماری زمینه‌ای بیمار افسردگی همراه با سایکوز یا کاتاتونیا باشد [۲۰].

پس از یک حمله NMS، شروع دوباره آنتاگونیست‌های دوپامین در تقریباً ۳۰-۵۰٪ موارد می‌تواند منجر به عود بیماری گردد. فاکتورهای خطر مسبب عود بیماری شامل تجویز نورولپتیک با قدرت بالا، فاصله زمانی کوتاه بین حمله NMS و شروع دوباره داروهای نورولپتیک، دوزهای اولیه بالا و مصرف همزمان با لیتیم می‌باشد. بنابراین، در بیمارانی که حمله NMS را تجربه کرده‌اند توصیه می‌شود، تجویز دوباره دارو با احتیاط انجام شود [۱۷].

هایپرترمی بدخیم (MH)

هایپرترمی بدخیم یک مشکل ژنتیکی و تهدیدکننده حیات است که می‌تواند پس از تجویز عوامل بلاک‌کننده عصبی-عضلانی دیپولاریزان مثل سوکسینیل کولین و گازهای استنشاقی قوی همچون هالوتان، سیوفلوران، ایزوفلوران یا دزفلوران ایجاد گردد. به ندرت، استرس مثل ورزش‌های سنگین و یا گرمای شدید می‌تواند این مشکل را تشدید کند که به MH awake معروف می‌باشد. اکثریت بیماران فوراً پس از تجویز این عوامل دچار علائم می‌شوند. میزان وقوع هایپرترمی بدخیم ۱ از هر ۵۰۰۰ تا ۱ از هر ۱۰۰۰۰ کودک و ۱ از هر ۵۰ تا ۱۰۰ هزار بزرگسال دریافت‌کننده عوامل بیهوشی تخمین زده شده است. گرچه یک حمله می‌تواند پس از اولین مجاورت با دارو ایجاد شود ولی به طور متوسط بیماران برای ایجاد این عارضه نیاز به سه برخورد با عامل ایجادکننده دارند. میزان شیوع این عارضه در مردان بیشتر از زنان است و می‌تواند در تمام سنین با یک میانگین ۱۸ سال ایجاد شود [۱۷].

گیرنده‌های ریانودین مسؤؤل خارج کردن کلسیم از سیتوپلاسم پس از انقباض عضلانی و ورود کلسیم به داخل رتیкулوم سارکوپلاسمیک هستند. موتاسیون در ژن این گیرنده در بیش از نیمی از بیماران دچار هایپرترمی بدخیم مشاهده شده است. این موتاسیون منجر به افزایش سطوح کلسیم در داخل سیتوپلاسم و انقباضات عضلانی مداوم می‌باشد که می‌تواند باعث افزایش تولید گرما و اسیدوز لاکتیک شود. رابدومیولوزیس غالباً اتفاق می‌افتد و در اثر تخلیه سریع ATP عضلانی اسکلتی نکرور عضلانی نیز می‌تواند ایجاد گردد [۱۷].

حساس‌ترین اندیکاتور در بیمارانی که حمله هایپرترمی بدخیمی را تجربه می‌کنند افزایش سریع و بدون توجیه CO₂ اندوتلیال است که بیانگر متابولیسم بالای عضلانی است. علائم اولیه شامل تاکی کاردی غیر قابل توجیه و اسپاسم عضلانی است که معمولاً پس از افزایش CO₂ بازدمی ایجاد می‌شوند. هایپرترمی یک علامت

کامل تظاهرات بالینی، داروهای دریافتی و یافته‌های آزمایشگاهی بیمار، تشخیص تب دارویی مشکوک تأیید کننده تشخیص تب دارویی خواهد بود. بروز مجدد تب به دنبال تجویز دوباره دارو تثبیت کننده تشخیص تب دارویی بوده ولی با توجه به خطرات بالقوه آن، استفاده از راهکار اخیر تنها جهت تثبیت تشخیص تب دارویی توصیه نمی‌گردد [۲].

یافته‌های بالینی

تب دارویی می‌تواند در هر زمانی در طی درمان دارویی اتفاق بیافتد. میانه زمان بین شروع دارو و بروز تب، ۱۰-۷ روز می‌باشد. کمترین فاصله زمانی میان شروع دارو و بروز تب به ترتیب به داروهای ضد نئوپلاسم (میانه ۰/۵ روز و میانگین ۶ روز) و آنتی‌بیوتیک‌ها (میانه ۶ روز و میانگین ۷/۸ روز) تعلق دارد. بیشترین فاصله زمانی به ترتیب به داروهای قلبی-عروقی (میانه ۱۰ روز و میانگین ۴۴/۷ روز) و داروهای مؤثر بر سیستم عصبی مرکزی (میانه ۱۶ روز و میانگین ۱۸/۵ روز) مربوط می‌باشد [۲].

تب دارویی با الگوهای متعددی در بیماران اتفاق می‌افتد. این الگوها شامل تب پیوسته، تب تخفیف‌یابنده (Remittent) که در آن دمای بدن متغیر بوده ولی همراه از سطح عادی بالاتر است، تب متناوب که در آن دمای بدن به طور متناوب نرمال و در حد طبیعی است و تب بی‌قرار و گیج‌کننده (Hectic) که ترکیبی از تب تخفیف‌یابنده و متناوب می‌باشد. تب بی‌قرار و گیج‌کننده، شایع‌ترین الگوی تب ناشی از دارو بوده به خصوص اگر از داروهای ضد تب یا پتوهای خنک‌کننده استفاده شود که قادر به تغییر الگوی تب از شکل طبیعی آن می‌باشد [۱،۲]. نتایج یک مطالعه حاکی از الگوی بیقرار و گیج‌کننده همراه با لرز در حدود ۴۰٪ از بیماران مبتلا به تب دارویی بستری در بیمارستان بوده است [۳].

درجه حرارت بدن در بیمار مبتلا به تب دارویی از ۱۰۹-۹۹ درجه فارنهایت (۴۳-۳۷ درجه سانتیگراد) متغیر می‌باشد. با این حال، تب دارویی به طور عمده در محدوده ۱۰۴-۱۰۲ درجه فارنهایت (۴۰-۳۹ درجه سانتیگراد) قرار دارد. هیچ‌گونه ارتباط معنی‌داری میان شدت علائم بالینی و حداکثر دما وجود ندارد. تب‌های بالاتر در بیماران دریافت‌کننده داروهای ضد نئوپلاسم اتفاق می‌افتد [۲]. برخی افراد مبتلا به تب دارویی ممکن است بسیار مریض و ناتوان به نظر رسیده [۲۹] در حالی که برخی دیگر ممکن است به طور شگفت‌انگیزی، خوب باشند [۱۳].

برادیکاردی نسبی که به صورت عدم همراهی و تناسب میان ضربان قلب و دمای بدن تعریف می‌شود از جمله علائمی است که می‌تواند

باشد. برای کنترل تاکی‌کاردی نباید از عوامل بلاک‌کننده کانال کلسیم استفاده شود، زیرا با دانترونلن تداخل دارند و این ترکیب می‌تواند هایپرکالمی را تشدید کرده و منجر به ایست قلبی شود. در بیمارانی که در خطر هایپرترمی بدخیم هستند باید از عوامل بی‌خطر شامل بلاک‌کننده‌های عصبی-عضلانی غیر دپولاریزان مثل روکورونیوم یا وکورونیوم، نیتریک اکساید، بیهوش‌کننده‌های وریدی مثل کتامین، پروپوفول، اتیومیدات، بنزودیازپین‌ها، تیوپنتال به علاوه عوامل بی‌حسی موضعی و اپیوئیدها استفاده شود [۱۷،۲۰].

ازدیاد حساسیت

معمول‌ترین مکانیسم بروز تب دارویی، واکنش‌های ازدیاد حساسیتی می‌باشد. چندین نوع واکنش ازدیاد حساسیتی ایجادکننده تب دارویی پیشنهاد شده است که محتمل‌ترین آن با واسطه پاسخ ایمنی همورال اتفاق می‌افتد. داروها و یا محصولات ناشی از تخریب آن‌ها به عنوان یک آنتی‌ژن کامل یا یک هاپتن عمل می‌نمایند. تشکیل کمپلکس آنتی‌ژن - آنتی‌بادی در ترکیب با سیستم کمپلمان قادر به تحریک آزاد سازی پیروژن‌ها از گرانولوسیت‌ها می‌باشد. دومین مکانیسم مرتبط با تب دارویی ناشی از واکنش‌های ازدیاد حساسیتی، پاسخ ایمنی لنفوسیت‌های T-cell و یا همان ایمنی سلولی است. بایستی در نظر داشت که بیشتر واکنش‌های ازدیاد حساسیتی تنها به تب دارویی محدود نمی‌شود. داروهایی نظیر متیل‌دوپا، ضد تشنج‌ها (فنی‌توئین، کاربامازپین) آنتی‌بیوتیک‌ها، پروکائین‌آمید، کینیدین و آلپورینول با استفاده از این مکانیسم تب دارویی ایجاد می‌کند [۲].

حضور آنتی‌بادی در سرم الزاما تأییدکننده واکنش‌های ازدیاد حساسیتی نمی‌باشد زیرا این آنتی‌بادی‌ها ممکن است در بیماران وجود داشته باشد که فاقد هر گونه علامتی از واکنش دارویی می‌باشند. عکس این مطلب نیز صحت دارد. به عبارتی، ناتوانی در شناسایی آنتی‌بادی‌ها بر علیه داروها رد کننده تب دارویی ناشی از ازدیاد حساسیت نمی‌باشد [۲].

افزایش دما در این تب دارویی ناشی از واکنش‌های ازدیاد حساسیتی چند روز تا چند هفته پس از شروع دارو درمانی اتفاق می‌افتد. البته بایستی توجه داشت که در صورت تجویز مجدد دارو در طی چندین روز، ماه و یا سال بعدتر، تب به طور معمول در طی چندین ساعت پس از تماس مجدد با دارو اتفاق خواهد افتاد [۲].

تشخیص

نکته کلیدی در تشخیص تب دارویی این مسأله می‌باشد که سایر علل احتمالی تب به خصوص عفونت می‌بایست رد گردد. تشخیص تب دارویی به طور معمول دشوار بوده و تنها بایستی پس از بررسی

بیانگر پیوری باشد، وجود ائوزینوفیل در ادرار می‌تواند مطرح‌کننده نفریت بینابینی ناشی از آنتی‌بیوتیک‌های بتا لاکتام باشد [۲].

ریسک فاکتورها

در رابطه با ریسک فاکتورهای احتمالی تب دارویی اختلاف نظر وجود داشته و داده‌های موجود در مواردی متناقض می‌باشد. برخی یافته‌ها حاکی است که ریسک بروز تب دارویی به غیر از آنتی‌بیوتیک‌ها در خانم‌ها و سالمندان بیشتر می‌باشد [۲]؛ در حالی که افراد جوان در معرض خطر تب دارویی ناشی از آنتی‌بیوتیک بیشتری در مقایسه با سالمندان قرار دارند [۳]. از دیگر ریسک فاکتورهای احتمالی بروز تب دارویی می‌توان به بیماری زمینه‌ای (HIV فعال، سیستمیک فیبروزیس) و تعداد داروهای مصرفی اشاره نمود [۱۳].

درمان

تنها اقدام مؤثر جهت درمان تب دارویی، قطع مصرف دارو و یا داروهای مسؤول بروز آن می‌باشد. رویکرد معمول در این زمینه، قطع مصرف دارویی می‌باشد که بیشترین احتمال بروز تب دارویی با آن وجود دارد. در اغلب موارد، تب در طی ۹۶-۴۸ ساعت پس از قطع دارو، برطرف می‌شود. البته در شرایطی که تب همراه با سایر علائم ازدیاد حساسیت باشد نظیر راش ماکولوپاپولار و یا سرعت حذف دارو از بدن کند باشد (به عبارتی، نیمه عمر حذف دارو، بالا باشد)، برطرف شدن تب ممکن است در طی روزها تا هفته‌ها پس از قطع دارو اتفاق بیافتد. در صورتی که پس از اقدام اخیر، تب بیمار قطع نگردد، قطع تجویز سایر داروهای مصرفی به صورت نوبتی (پشت سر هم) بایستی مد نظر قرار بگیرد. اگر چه قطع یکباره تمامی داروهای مصرفی بیمار می‌تواند منجر به قطع تب گردد، با این حال این اقدام به هیچ عنوان توصیه نمی‌گردد زیرا امکان تشدید بیماری زمینه‌ای بیمار وجود داشته مضاف بر اینکه دیگر امکان شناسایی داروی مسؤول تب فراهم نخواهد بود. در شرایطی که امکان قطع داروهای بیمار به هیچ عنوان وجود نداشته باشد (به دلیل فقدان جایگزین مناسب به عنوان مثال در فرد مبتلا به سرطان فعال یا عفونت ناشی از میکروارگانسیم مهاجم و با مقاومت دارویی بالا)، تداوم مصرف داروها توأم با تجویز کورتیکواستروئیدها، آنتی‌هیستامین‌ها و یا مهارکننده‌های پروستاگلندینی می‌تواند به عنوان یک راهکار مد نظر قرار بگیرد. البته تجویز کورتیکواستروئید به طور معمول انجام نمی‌پذیرد مگر اینکه یک واکنش جلدی شدید وجود داشته باشد [۲، ۱۳].

در رابطه با امکان تجویز دوباره دارو در بیمار مبتلا به تب دارویی اختلاف نظر وجود دارد و در شرایطی که واکنش تب‌دار اولیه شدید

در تشخیص تب دارویی کمک‌کننده باشد. در حالت طبیعی، به ازای یک واحد افزایش در دمای بدن بر حسب سانتی‌گراد، ضربان قلب به طور متوسط ۱۰ واحد افزایش می‌یابد. این میزان افزایش در ضربان قلب در بیمار مبتلا به تب دارویی، کمتر می‌باشد. جهت تأیید وجود برادیکاردی نسبی، درجه حرارت حداقل می‌بایست ۱۰۲ درجه فارنهایت (۳۹ درجه سانتیگراد) بوده و بیماری سینوس دهلیزی وجود نداشته و بیمار داروهای مؤثر بر ضربان قلب را مصرف نکرده باشد. به منظور تعیین ضربان قلب مورد انتظار در دمایی مشخص بدن بر حسب فارنهایت، رقم آخر درجه حرارت بدن را در نظر گرفته و از عدد ۱ کسر شود. حاصل را در ۱۰ ضرب نموده و با عدد ۱۰۰ جمع نمائید. به عنوان مثال، در صورتی که دمای بدن فردی ۱۰۳ درجه فارنهایت باشد، ضربان قلب مورد انتظار حدود ۱۲۰ بار در دقیقه خواهد بود [۲]. لازم به ذکر است که برادیکاردی نسبی تنها در ۱۰٪ موارد تب دارویی وجود دارد [۳].

تظاهرات پوستی در ۲۹-۱۸٪ بیماران مبتلا به تب دارویی مشاهده می‌شود. راش‌های ماکولوپاپولار منتشر در تعداد کمی از بیماران اتفاق افتاده و ممکن است همراه با پتشی باشد. با توجه به اینکه تظاهرات پوستی در تمامی افراد اتفاق نمی‌افتد، عدم حضور (فقدان) آن ردکننده تشخیص تب دارویی نمی‌باشد. تب دارویی می‌تواند مقدمه‌ای بر واکنش‌های شدیدتر باشد [۲]. مطابق با نتایج یک مطالعه، از میان ۵۱ اپی زود تب دارویی، راش تنها در ۱۸٪ موارد مشاهده گردید که به ندرت کپیری شکل بود [۳].

یافته‌های آزمایشگاهی

یافته‌های آزمایشگاهی ممکن است در تأیید تشخیص تب دارویی کمک‌کننده باشد؛ با این حال، تکیه صرف بر آن‌ها با توجه به متغیر بودن جهت تشخیص تب دارویی توصیه نمی‌گردد [۳۰]. شمارش تعداد گلبول‌های سفید همراه با رده‌های تمایزی آن می‌بایست برای تمامی افراد با شک به تب دارویی انجام پذیرد [۲]. لکوسیتوز همراه با ائوزینوفیلی در کمتر از ۲۰٪ موارد تب دارویی مشاهده می‌شود [۳]. سرعت رسوب گلبول‌های قرمز به طور معمول در تب دارویی افزایش یافته و ممکن است تا ۱۰۰ mm/hr یا بالاتر نیز برسد؛ هر چند به طور معمول در محدوده ۴۰-۶۰ mm/hr قرار دارد. افزایش ملایم و خفیف در سطح آنزیم‌های کبدی ممکن است مشاهده شود ولی سطح آنزیم‌های کبدی در حدود ۹۰٪ افراد مبتلا به تب دارویی به بیش از ۲ برابر حد بالایی نرمال نمی‌رسد سطح لاکتات دهیدروژناز نیز ممکن است افزایش یافته باشد؛ البته سطح نرمال آن وجود تب دارویی را منتفی نمی‌کند. در صورتی که مشاهده میکروسکوپی ادرار

تب دارویی به طور معمول زمانی مطرح می‌گردد که سایر علل احتمالی تب در بیمار رد شده باشد. طیف وسیعی از داروها با استفاده از مکانیسم‌های مختلف قادر به ایجاد تب می‌باشد. تشخیص قطعی و نهایی تب دارویی بر اساس قطع تب به دنبال قطع دارو و یا داروهای مصرفی بیمار انجام می‌پذیرد. سایر یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی تا حدودی می‌تواند در تشخیص تب دارویی کمک‌کننده باشد. بروز تب به دنبال تجویز مجدد دارو تثبیت‌کننده تشخیص تب دارویی می‌باشد هر چند این رویکرد در بالین اغلب اوقات استفاده نمی‌شود و توصیه نیز نمی‌گردد.

بوده است، منطقی به نظر نمی‌رسد [۲،۴]. با این حال، زمانی که تب دارویی اولیه ملایم باشد، تجویز دوباره دارو ایمن بوده و با خطر بالایی همراه نمی‌باشد [۳]. فواید و مضرات احتمالی این اقدام می‌بایست به دقت ارزیابی شده، بیمار در جریان آن قرار گرفته و رضایت شخصی ایشان جلب گردد. بایستی در نظر داشت که تجویز دوباره دارو تنها جهت تائید تشخیص تب دارویی به هیچ عنوان توصیه نمی‌گردد [۲].

نتیجه‌گیری





- 1- Hanson MA. Drug fever. Remember to consider it in diagnosis. *Postgrad Med* 1991; 89(5): 167-73.
- 2- Patel RA, Gallagher JC. Drug fever. *Pharmacotherapy*. 2010; 30(1): 57-69.
- 3- Mackowiak PA, LeMaistre CF. Drug fever: a critical appraisal of conventional concepts. An analysis of 51 episodes in two Dallas hospitals and 97 episodes reported in the English literature. *Ann Intern Med*. 1987; 106(5): 728-33.
- 4- Johnson DH, Cunha BA. Drug fever. *Infect Dis Clin North Am*. 1996; 10(1): 85-91.
- 5- Mackowiak PA. Drug fever: mechanisms, maxims and misconceptions. *Am J Med Sci*. 1987; 294(4): 275-86.
- 6- Pleasants RA, Walker TR, Samuelson WM. Allergic reactions to parenteral beta-lactam antibiotics in patients with cystic fibrosis. *Chest*. 1994; 106(4): 1124-8.
- 7- Harris LF, Holdsambeck HK. Drug fever: surprisingly common and costly. *Ala Med* 1986; 56: 19-22.
- 8- Roush MK, Nelson KM. Understanding drug-induced febrile reactions. *Am Pharm*. 1993; NS33(10): 39-42.
- 9- Tabor PA. Drug-induced fever. *Drug Intell Clin Pharm*. 1986; 20(6): 413-20.
- 10- Knudsen JF, Thambi LR, Kapcala LP, Racoosin JA. Oligohydrosis and fever in pediatric patients treated with zonisamide. *Pediatr Neurol*. 2003; 28(3): 184-9.
- 11- Cunha BA. Vancomycin. *Med Clin North Am*. 1995; 79(4): 817-31.
- 12- Beutler B, Munford RS. Tumor necrosis factor and the Jarisch-Herxheimer reaction. *N Engl J Med*. 1996; 335(5): 347-8.
- 13- McDonald M, Sexton DJ. Drug fever. In: *UpToDate*, Weller PF, Thorner AR (eds). *UpToDate*, Waltham, MA, 2011.
- 14- Boyer EW, Shannon M. The serotonin syndrome. *N Engl J Med*. 2005 17; 352(11): 1112-20.
- 15- Martin TG. Serotonin syndrome. *Ann Emerg Med*. 1996; 28(5): 520-6.
- 16- Dunkley EJ, Isbister GK, Sibbritt D, Dawson AH, Whyte IM. The Hunter Serotonin Toxicity Criteria: simple and accurate diagnostic decision rules for serotonin toxicity. *QJM*. 2003; 96(9): 635-42.
- 17- McAllen KJ, Schwartz DR. Adverse drug reactions resulting in hyperthermia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2010; 38(6 Suppl): S244-52 .
- 18- Gillman PK. The serotonin syndrome and its treatment. *J Psychopharmacol*. 1999; 13(1): 100-9.
- 19- Lappin RI, Auchincloss EL. Treatment of the serotonin syndrome with cyproheptadine. *N Engl J Med*. 1994 13; 331(15): 1021-2.
- 20- Koda-Kimble M, YeeYoung L, Alldredge BK, Corelli RL, Guglielme BJ, Kradjan WA, Williams BR. *Applied Therapeutics*, 9th ed. Lippincott Williams & Wilkins: 2009.
- 21- Gurrera RJ, Simpson JC, Tsuang MT. Met analytic evidence of systematic bias in estimates of neuroleptic malignant syndrome incidence. *Compr Psychiatry* 2007; 48: 205-11.
- 22- Trollor JN, Chien X, Sachdev PS. Neuroleptic malignant syndrome associated with atypical antipsychotic drugs. *CNS Drugs* 2009; 23: 477-92.
- 23- Assion HJ, Heinemann F, Laux G. Neuroleptic malignant syndrome under treatment with antidepressants? A critical review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 248: 231-9.

24- Wetli CV, Mash D, Karch SB. Cocaine associated agitated delirium and the neuroleptic malignant syndrome. *Am J Emerg Med* 1996; 14: 425-8.

25- American Psychiatric Association: Neuroleptic malignant syndrome. In: *Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders-Text Revision*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000, Chapter 333. 92.

26- Levenson J. Neuroleptic malignant syndrome. *Am J Psychiatry* 1985; 142: 1137-45.

27- Ording H, Brancadoro V, Cozzolino S, et al. In vitro contracture test for diagnosis of malignant hyperthermia following the protocol of the European

MH Group: Results of testing patients surviving fulminant MH and unrelated low-risk subjects. The European Malignant Hyperthermia Group. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 955-66.

28- Larach MG. Standardization of the caffeine halothane muscle contracture test. North American Malignant Hyperthermia Group. *Anesth Analg* 1989; 69: 511-5.

29- Hearing SD, Playfor S, Bentley SJ. High fever induced by sulphasalazine. *BMJ*. 1995 4; 311(7014): 1204.

30- Lipsky BA, Hirschmann JV. Drug fever. *JAMA* 1981; 245: 851-4.