

Anafilaksja – postępy w diagnostyce i leczeniu 2008/2009

Dr n. med.
Ewa Cichocka Jarosz

Klinika Chorób Dzieci Katedry
Pediatрії UJ Wydziału
Lekarskiego

Kierownik Katedry i Kliniki Prof.
dr hab. med.
Jacek J. Pietrzyk

T E R A P I A

Anaphylaxis – advances in diagnosis and treatment 2008/2009

S U M M A R Y

Anaphylaxis still remains a mystery problem. During last decade it's morbidity increased several-folds, while mortality kept the same level, with exception for increased number of drug fatalities. Drugs, hymenoptera venom, latex, and inhalant allergens are the main causes of anaphylaxis in adults. In children predominate food allergens, especially peanuts, other kinds of nuts, milk proteins, egg proteins, fish, fresh fruit. The new definition of anaphylaxis relies on clinical criteria, what makes the diagnosis more simple. Well known grading systems of symptoms severity should be used (Mueller grading, Ring grading, Glasgow scale). The most common effector organs are: skin (80-90%), respiratory tract (70%), gastrointestinal tract (35-40%), cardiovascular (10-45%), central nervous system (10-15%). Uncontrolled co-morbidities, especially bronchial asthma may worsen the symptoms of anaphylaxis. Mast cell tryptase is the useful marker of mast cell's degranulation, confirming the diagnosis. In case of mast cell clonality disorder or mastocytosis is recommended to estimate the baseline level of serum tryptase. This procedure is too seldom introduced into practice. The most sensitive and perfectly standardized methods should be used for diagnosis of anaphylaxis, which in humans is usually IgE-mediated. The adrenaline which is the first line treatment in anaphylaxis, should be given intramuscularly in anterior-lateral part of thigh. The other drugs (glucocorticosteroids, antihistamines) play an ancillary role. All patients that have experienced severe anaphylactic reaction should receive written management plan (information of known trigger avoidance, intervention drugs, including adrenaline auto-injector), and a follow-up appointment with an allergist. The careful training in the use of auto-injector is obligatory. Some limitations in adrenaline conditioning, are going to be optimized. The more successful diagnosis and treatment requires constant education both medical staff and patients of risk. Randomized controlled trials to optimize the pharmacologic interventions in acute episode of anaphylaxis are needed.

Anafilaksja pozostaje nadal pewną niewiadomą problemów klinicznych. Częstość jej w ostatnim dziesięcioleciu wzrosła kilkakrotnie, podczas gdy śmiertelność pozostawała na stałym poziomie z wyjątkiem rosnącej liczby zgonów w przebiegu anafilaksji polekowej. U chorych dorosłych przyczynami anafilaksji według obecnych statystyk są w kolejności od najczęstszych leki, jad owadów błonkoskrzydłych, lateks i alergeny

inhalacyjne. U dzieci dominują alergeny pokarmowe, a wśród nich orzechy ziemne, inne gatunki orzechów, białko mleka krowiego, białko jaja kurzego, ryby, świeże owoce. Obecnie obowiązująca rozszerzona o objawy kliniczne definicja anafilaksji ułatwia jej rozpoznanie. W ocenie objawów obowiązują skala Muellera, skala Ringa, a do oceny objawów neurologicznych skala Glasgow. Narządami efektorowymi są w kolejności występowania objawów: skóra (80-90%), układ oddechowy (70%), przewód pokarmowy (35-40%), układ sercowo-naczyniowy (10-45%), ośrodkowy układ nerwowy (10-15%). Przebieg mogą pogarszać niekontrolowane choroby współistniejące, szczególnie niekontrolowana astma. Użytecznym badaniem potwierdzającym rozpoznanie anafilaksji jest oznaczenie stężenia tryptazy w okresie 1-2 godzin od wystąpienia objawów. Przy podejrzeniu chorób ze zwiększoną pulą mastocytów w ustroju wskazane jest oznaczenie jej stężenia podstawowego. Należy dążyć do upowszechnienia oznaczenia tryptazy w Polsce u chorych w przebiegu anafilaksji. W diagnostyce patomechanizmu IgE-zależnego objawów należy stosować najczulsze, dobrze wystandaryzowane metody. Lekiem ratującym w rozwijającej się anafilaksji jest adrenalina podana w mięsień czworogłowy uda. Inne leki mają znaczenie wspomagające. Chory po przebytej ciężkiej reakcji anafilaktycznej powinien zostać zaopatrzone w pisemny plan postępowania (leki interwencyjne, w tym adrenalina), przeszkolony w zakresie techniki posługiwania się autostrzykawką oraz skierowany do diagnostyki specjalistycznej. Trwają prace nad poprawą pewnych ograniczeń wynikających ze sposobu konfekcjonowania adrenaliny. Podstawą skuteczności jest ustawiczna edukacja personelu medycznego oraz pacjentów z grupy ryzyka w zakresie postępowania. Istnieje potrzeba dobrze kontrolowanych badań celem ustalenia najbardziej właściwej farmakoterapii chorych z anafilaksją.

Cichocka Jarosz E.: Anafilaksja – postępy w diagnostyce i leczeniu 2008/2009. *Alergia*, 2009, 4: 26-31

Anafilaksja pozostaje nadal pewną niewiadomą problemów klinicznych. W świetle badań jej częstość, zwłaszcza w ostatnim dziesięcioleciu, narasta. Dane epidemiologiczne pochodzą z trzech źródeł: badań populacyjnych (dane obarczone największym błędem), rozpoznania na podstawie klasyfikacji chorób wg ICD podczas hospitalizacji w oddziałach ratunkowych oraz liczbie przepisanych na adrenalinę recept [1].

W dużym retrospektywnym badaniu populacyjnym Rochester Epidemiology Project przeprowadzonym w Stanach Zjednoczonych wykazano wzrost częstości anafilaksji

- **21 przypadków/ 100 000 osób/ rok w latach osiemdziesiątych**
- **49,8 przypadków/ 100 000 osób/rok w latach dziewięćdziesiątych**
- **wzrost do 70/100 000/rok w grupie dzieci i młodzieży 0- 19 lat [2].**

Potwierdzają to także dane australijskie, według których odnotowano 5,5-krotny wzrost hospitalizacji w grupie dzieci w wieku 0-4, średni roczny wzrost hospitalizacji z powodu anafilaksji wywołanej pokarmami wynosił 13,2%, a wywołanej innymi czynnikami 8,5% [1]. Trend wzrostowy wykazują też dane europejskie. W Wielkiej Brytanii w ciągu ostatnich 5 lat zapadalność standaryzowana do płci i wieku wzrosła o 19% z 6,7/100 000 do 7.9/100 000 osób na rok [3], a wzrost hospitalizacji był siedmiokrotny [4].

U chorych dorosłych najczęstszymi przyczynami anafilaksji według obecnych statystyk są

w malejącej kolejności leki, jad owadów błonkoskrzydłych, lateks i alergeny inhalacyjne. U dzieci dominują alergeny pokarmowe, a wśród nich orzechy ziemne, inne gatunki orzechów, białko mleka krowiego, białko jaja kurzego, ryby, świeże owoce. [6, 7].

Dodatkowy czynnik ryzyka dla anafilaksji na orzechy arachidowe stanowi obniżona aktywność enzymatyczna acetylohydrolazy PAF [5]. Czynnikiem nasilającym objawy anafilaksji pokarmowej może być wysiłek fizyczny (food dependent exercise induced anaphylaxis, FDEIA), podczas którego zwiększa się przepływ krwi, obniża próg degranulacji mastocytów i zmienia aktywność autonomicznego układu nerwowego.

1 TABELA Diagnostyka różnicowa w anafilaksji [10]

Częste jednostki chorobowe	Choroby nieorganiczne
Ostra uogólniona pokrzywka Zaostrzenie astmy oskrzelowej Omdlenie Napad paniki Aspiracja ciała obcego	Dysfunkcja strun głosowych Zespół Munchausen'a by proxy***
Zespoły restauracyjne	Inne postaci wstrząsu
Glutaminian sodu Siarczyny Skombroidoza*	Hipowolemiczny Kardiogeny Dystrybucyjny Septyczny (może reprezentować w/w) Inne (np. po urazie rdzenia kręgowego)
Nadmiar endogennej histaminy	Zespoły z rumieniem skóry
Mastocytoza/zaburzenia klonalne mastocytów** Białaczka bazofilowa Torbiel hydantoinowa ***	Okres menopauzalny Rakowiak Padaczka z napadami autonomicznymi Rak rdzeniasty tarczycy
Różne	
Niealergiczny obrzęk naczynioruchowy Urticarial vasculitis Zespół hyper IgE z pokrzywką Anafilaksja progesteronowa Pheochromocytoma Zespół „czerwonego człowieka” (po podaniu wankomycyny) Zespół przeciekania osocza (capillary leak syndrome) Zawał serca	

Drgawki, incydenty mózgowo pochodzenia naczyniowego

* toksyczne działanie histaminy zawartej w rybach (np. tuńczyk), przechowywanych w podwyższonej temperaturze. Z reguły objawy dotyczą kilku osób.

** anafilaksja może być pierwszą manifestacją mastocytozy lub zaburzeń klonalnych komórek tucznych

*** niezależnie od jej pęknięcia. Problem ograniczony do basenu Morza Śródziemnego

**** dotyczy dzieci; też inne zaburzenia nieorganiczne jak globus histericus

Liczba zgonów zgłaszana z poszczególnych krajów jest niska i utrzymuje się na stabilnym poziomie, z wyjątkiem wzrostu śmiertelności w przebiegu anafilaksji polekowej, powszechnie jednak wyższa u chorych dorosłych w porównaniu z dziećmi [8]. W Wielkiej Brytanii odnotowano w latach 1999-2006 48 zgonów, w tym 7 u dzieci poniżej 11 roku życia [5]. W Australii wśród 112 przyczynami zgonów były prawdopodobnie leki (42 zgony), leki udokumentowane jako przyczyna (22 zgony), użądlenia owadów błonkoskrzydłych (20 zgonów), żywność (7 zgonów), w pozostałych przypadkach przyczyna była niezidentyfikowana [8]. Zgony po pokarmach dotyczyły przedziału wieku 8-35 lat z przewagą u płci żeńskiej, pomimo, że najwyższa liczba hospitalizacji dotyczyła dzieci poniżej 5 roku życia. Chorymi, którzy zmarli w przebiegu anafilaksji po użądleniu owadów byli prawie wyłącznie mężczyźni w wieku 35-84 lat, pomimo, że szczyt hospitalizacji z powodu odczynów po użądleniach owadów dotyczył dzieci w wieku 5-9 lat z prawie trzykrotną przewagą chłopców [8].

Czynniki wywołujące anafilaksję

Rodzaj czynnika wywołującego ma też związek z szybkością zatrzymania krążenia w przebiegu anafilaksji:

- **najkrótszy (poniżej 1 minuty) początek obserwowano w przypadku leków podanych dożylnie,**
- **następnie działania jadu owadów (2-4,5 minuty)**
- **pokarmów (10-20 minut)**
- **nie obserwowano zgonów po upływie czasu dłuższym niż 6 godzin od wystąpienia objawów [9].**

U dzieci przypadki zgonów odnotowano jedynie przy współistnieniu niekontrolowanej astmy i anafilaksji na orzechy arachidowe.

Na wzrost śmiertelności mogą wpływać dodatkowo:

1. czynniki powodujące opóźnienie rozpoznania: upośledzenia wzroku, słuchu, rozwoju psychomotorycznego, okres noworodkowo-niemowlęcy
2. czynniki zaostrzające przebieg objawów – ciężkie choroby atopowe, zwłaszcza niekontrolowana astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), inne przewlekłe choroby układu oddechowego, sercowo-naczyniowego, mastocytoza oraz zaburzenia klonalne mastocytów
3. Leki lub używki zaburzające obraz chorobowy – leki przeciwhistaminowe I generacji, alkohol,
4. Czynniki utrudniające leczenie anafilaksji: β -blokery, inhibitory enzymu konwertującego (ACEi) [10]. Istnieją hipotezy tłumaczące związek pomiędzy wiekiem chorego i jego okresem aktywności hormonalnej a predyspozycją do reakcji anafilaktycznej [11].

Kryteria rozpoznania anafilaksji

W związku z narastającym problem pojawiało się wiele opracowań autorstwa grup ekspertów, które przyniosły modyfikację i rozszerzenie klinicznej definicji anafilaksji ułatwiając jej rozpoznanie [12]. Kryteria rozpoznania anafilaksji są spełnione w razie wystąpienia w ciągu kilku minut do kilku godzin od zadziałania bodźca co najmniej jednej z trzech możliwych sytuacji:

1. Ostry początek objawów z manifestacją skórą i/lub błon śluzowych i objawami z co najmniej 1 narządu: układ oddechowy, spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia funkcji narządów końcowych
2. Co najmniej dwa spośród wymienionych objawów wkrótce po ekspozycji na prawdopodobny alergen: zajęcie skóry lub błon śluzowych, niewydolność oddechowa, spadek ciśnienia z towarzyszącymi objawami lub przedłużające się objawy żołądkowo-jelitowe.
3. Spadek ciśnienia tętniczego po ekspozycji na znany, uczulający danego chorego alergen: spadek poniżej dolnej granicy normy dla wieku lub poniżej 30% w porównaniu do wartości wyjściowej.

Spadek ciśnienia i wstrząs nie są niezbędne do postawienia rozpoznania anafilaksji.

Jednocześnie w nowej nomenklaturze odstąpiono od określenia reakcji anafilaktoidalnej, dawniej stosowanej w przypadku nieudowodnionego IgE-zależnego podłoża reakcji.

Wynika to z faktu, że najczęstszym mechanizmem anafilaksji u ludzi jest model reakcji IgE-zależnej, w której dochodzi do aktywacji komórek tłuszcznych i bazofilów poprzez wiązanie swoistych przeciwciał z receptorem o wysokim powinowactwie dla IgE (FcεRI) na ich powierzchni. Nie wyklucza się współistnienia kilku mechanizmów równocześnie. Patomechanizm odczynu nie ma wpływu na leczenie interwencyjne.

W szczegółowej ocenie klinicznej ciężkości objawów wykorzystywane są dobrze znane skala: Müellera, skala Ringa, a do oceny objawów neurologicznych skala Glasgow [7]. Narządami efektorowymi w kolejności występowania objawów są: skóra (80-90%), układ oddechowy (70%), przewód pokarmowy (35-40%), układ sercowo-naczyniowy (10-45%), ośrodkowy układ nerwowy (10-15%).

Zwraca się uwagę na rolę mastocytów mięśnia sercowego w rozwoju niewydolności krążenia i zgonu sercowego podczas anafilaksji, w tym na występowanie zespołu Kounis, czyli ostrego zespołu wieńcowego pod wpływem mediatorów (histamina, leukotrien C4, prostaglandyna D2) uwalnianych z komórek tłuszcznych tętnic wieńcowych, nawet u chorych dorosłych, u których nie została podana adrenalina [13, 14]. Także rodzaj czynnika wywołującego ma wpływ na wystąpienie określonych objawów. W anafilaksji na pokarmy częstsze są objawy ze strony układu oddechowego, w anafilaksji na leki ze strony układu krążenia.

Diagnostyka w anafilaksji obejmuje:

Wywiad.

Podstawowym narzędziem diagnostycznym w anafilaksji jest szczegółowo zebrany wywiad mający na celu określenie czynnika wywołującego i sprecyzowanie towarzyszących objawów klinicznych oraz oceny potencjalnego ryzyka (progresja objawów). Uzasadnia to kluczową rolę pisemnej szczegółowej informacji od lekarza udzielającego pierwszej pomocy na temat okoliczności wystąpienia objawów, ich

charakterystyki i sekwencji w czasie, monitorowania podstawowych parametrów życiowych i zastosowanych interwencyjnie leków. Retrospektywna ocena objawów, oparta jedynie na danych od pacjenta, zwłaszcza jeśli jest nim dziecko, może być obciążona dużym subiektywnym błędem wynikającym z poczucia lęku.

Potwierdzenie anafilaksji.

Znanych jest ponad 100 biomarkerów aktywność MC i bazofilów, w praktyce do potwierdzenia anafilaksji wykorzystywana jest głównie tryptaza (protryptaza, dojrzałe formy α lub rzadziej β tryptazy). Największą przydatność ma oznaczenie w okresie nasilenia objawów oraz ponownie po ich ustąpieniu, co pozwala na śledzenie dynamiki jej stężenia.

Dla oznaczenia aktywności tryptazy krew należy pobrać w przedziale czasu 15 minut-3 godzin (najczęściej 1-2 godzin) od wystąpienia objawów anafilaksji. Nie jest wymagana specjalna procedura przygotowania materiału, optymalnie objętość poniżej 5ml (u dzieci 0,5ml), po odwirowaniu przechować w temp -20°C . Tryptaza jest stabilna, nawet po 4 dniach przechowywania w temp. pokojowej 50% tryptazy jest oznaczalne [9].

2 TABELA Leki, które mogą wchodzić w interakcję z adrenaliną [25]

Lek	Interakcja
Leki antypsychotyczne	Przeciwdziałanie hipertensyjnemu wpływowi adrenaliny
β -blokery (w tym krople oczne)	Zmniejszenie skuteczności adrenaliny Ryzyko skurczu oskrzeli, bradykardii, ciężkiego nadciśnienia
Klonidyna	Wzrost ryzyka nadciśnienia
Leki dopaminergiczne entacapon, rasagilina	Ryzyko nasilonego działania adrenaliny
Ergotamina, metysergid	Wzrost ryzyka działania toksycznego ergotaminy
Linezolid (antybiotyk)	Jak poniżej (jest nieselektywnym odwracalnym inhibitorem MAO)
Inhibitory MAO	Wzrost ryzyka zaburzeń rytmu i nadciśnienia (przełom nadciśnieniowy)
Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne	Wzrost ryzyka zaburzeń rytmu i nadciśnienia

Szczególnie użyteczne jest oznaczenie tryptazy u chorych z anafilaksją po użądleniach owadów, po lekach dożylnych, po objawach wstrząsu.

Należy dążyć do upowszechnienia tego oznaczenia w Polsce. Zwykle nie stwierdza się podwyższenia jej stężenia w anafilaksji na pokarmy (dominująca w patogenezie rola PAF, C3c, C4) lub w anafilaksji bez spadku ciśnienia tętniczego. Podkreśla się wskazania do wykonywania oznaczenia podstawowego tryptazy u wszystkich chorych z ciężką zagrażającą życiu reakcją anafilaktyczną po użądleniach owadów [15]. Podstawowe stężenie odzwierciedla pulę ustrojową mastocytów i jest podwyższone w przypadku mastocytozy lub zaburzeń klonalnych komórek tłuszcznych.

Według aktualnych norm za wartości prawidłowe przyjmuje się stężenie poniżej 11,4 ng/mL [16]. Stężenie 20 ng/mL, poprzednio uznawane za górną granicę normy, w świetle

obecnie przyjętych zasad stanowi wskazanie do wykonania biopsji szpiku, nawet u chorych bez typowych dla mastocytozy zmian skórnych.

Problem mastocytozy w znacznie większym stopniu dotyczy chorych dorosłych (mastocytoza układowa z podwyższonym stężeniem podstawowym tryptazy, obecność jedno punktowej (D816V) mutacji genu c-kit, odpowiedzialnego za syntezę receptora kinazy tyrozynowej, który wiążąc się ze stem cell factor wpływa na rozwój i różnicowanie komórek tłuszcznych) w porównaniu z dziećmi (postaci mastocytozy skórnej, najczęściej z prawidłowym stężeniem podstawowym tryptazy) [17].

Histamina we krwi jest mało przydatnym w praktyce markerem anafilaksji zarówno ze względu na krótki (poniżej 1 godziny) okres półtrwania jak i wymogi przygotowania materiału (pobranie krwi szeroką igłą, odwirowanie bezpośrednio po pobraniu, z natychmiastowym zamrożeniem). Inne markery aktywności są mało rozpowszechnione, choć rozszerza się ich zakres o inne uwalniane w przebiegu anafilaksji enzymy (karboksypeptydaza, chymaza), PAF, cytokiny lub metabolity prostaglandyn 9 α , 11 β -PGF2 będącej metabolitem prostaglandyny D2 [18, 19].

Diagnostyka odczynów IgE-zależnych

Potwierdzenie uczulenia służące diagnostyce odczynów IgE-zależnych (testy skórne punktowe, śródskórne, swoiste IgE w surowicy, w wybranych uzasadnionych przypadkach swoiste testy prowokacyjne).

Ważne są czas wykonania badań, optymalnie 3-4 tygodnie po epizodzie anafilaksji, maksymalnie duża czułość stosowanych metod oraz ich dobra standaryzacja, pomocne w oszacowaniu ryzyka na przyszłość.

Komercyjnie dostępne są standaryzowane alergeny jadu owadów błonkoskrzydłych do testów skórnych. Brak standaryzowanych alergenów surowych pokarmów, niektórych leków (głównie zachowują się jak hapteny, zyskując właściwości alergenu po połączeniu z białkami osocza, co znacznie utrudnia diagnostykę) i czynników biologicznych.

Alternatywnie w diagnostyce uczulenia na te substancje wykorzystuje się je w testach skórnych w ich formie naturalnej (testy prick-prick). Należy podkreślić także bardzo istotny aspekt standaryzacji techniki wykonywania oraz interpretacji wyników testów skórnych.

Także w oznaczeniu swoistych IgE w surowicy zwraca się uwagę na znaczenie najczulszych metod pomiaru ilościowego (ImmunoCAP Pharmacia, Uppsala) [20]. Wyniki badań w kierunku IgE-zależności potwierdzają uczulenie, ale w ograniczonym stopniu (większym w przypadku alergenów pokarmowych) mają znaczenie predykcyjne co do przyszłego ryzyka i ciężkości reakcji anafilaktycznej.

Diagnostyka różnicowa.

Powinna uwzględniać kryterium wieku, u małych dzieci SIDS (zespół nagłej śmierci niemowlęcia), zespoły aspiracyjne, napady bezdechu, wady wrodzone układu oddechowego lub przewodu pokarmowego, u osób starszych zawał, incydenty mózgowo, u starszych dzieci i dorosłych reakcję wazowagalną (tabela 1) [10]. Rozpoznanie anafilaksji może być szczególnie trudne lub niemożliwe jeśli reakcja nastąpiła po raz pierwszy, pod wpływem nieznanego bodźca, u małych dzieci, podczas porodu lub zabiegu operacyjnego, w przebiegu hemodializy, u chorych nieprzytomnych oraz przy nietypowym przebiegu objawów, także niekiedy w łagodnych objawach anafilaksji, jeśli dochodzi do ich samoograniczenia wskutek działania endogennych katecholamin, endoteliny 1 i angiotensyny II.

Postępowanie lecznicze

Postępowanie lecznicze należy rozpatrywać w aspekcie

1. prewencji poprzez unikanie kontaktu z czynnikiem wywołującym [21],
2. interwencji podczas ostrego epizodu anafilaksji,
3. leczenia przyczynowego czyli swoistej immunoterapii.

Jej skuteczność jest najlepiej udokumentowana w przypadku alergii na jad owadów błonkoskrzydłych. U chorych z mastocytozą w razie nasilonych objawów ubocznych w trakcie immunoterapii podejmowane są próby równoległego stosowania terapii antyIgE [22]. U chorych z podwyższonym podstawowym stężeniem tryptazy nie powinno się stosować inhibitorów enzymu konwertującego. W przypadku anafilaksji na leki, gdy brak możliwości zastąpienia inną grupą, alergii na pokarmy (białka mleka krowiego, białko jaja kurzego, orzechy ziemne), tolerancję wywołuje się poprzez tzw. desensytyzację, polegającą na stopniowym miareczkowaniu dawki leku lub pokarmu do osiągnięcia dawki dobrze tolerowanej. W przypadku leków efekt trwa jedynie przez okres stosowania preparatu. Mechanizm desensytyzacji różni się zasadniczo od mechanizmów uruchamianych podczas swoistej immunoterapii [23]. Metoda może być stosowana jedynie w warunkach ścisłego nadzoru lekarskiego. U chorych z częstymi (≥ 6 /rok lub $\geq 2/2$ miesiące) epizodami anafilaksji idiopatycznej (nieuchwytny czynnik przyczynowy) zaleca się trzymiesięczne leczenie prednisonem w dawce 60-100 mg rano przez 7 dni, następnie 60 mg rano co drugi dzień przez 3 tygodnie, następnie stopniową redukcję dawki przez okres 2 miesięcy. Równolegle stosowana jest cetyryzyna w dawce 10mg/dobę. Rozpatrywana jest także w tych przypadkach terapia antyIgE [10,22].

Lekiem ratującym życie w pełnoobjawowej anafilaksji jest adrenalina.

Wykorzystuje się jej działanie receptorowe w zakresie receptorów adrenergicznych: $\alpha 1$ (obkurczenie naczyń, wzrost oporu obwodowego, zmniejszenie obrzęku błon śluzowych),

$\alpha 2$ (hamowania uwalniania insuliny i noradrenaliny),

$\beta 1$ (dodatni wpływ chrono- i inotropowy)

$\beta 2$ (rozszerzenie oskrzeli, rozszerzenie naczyń, nasilenie glikogenolizy, hamowanie uwalniania mediatorów zapalnych) [24].

Nie ma bezwzględnych przeciwwskazań do jej zastosowania, choć ze względu na wąskie okno terapeutyczne zawsze należy rozważyć relację korzyść/ryzyko.

Łagodne objawy uboczne po adrenalinie, jak błądź, drżenia, tachykardia, niepokój, są częste i potwierdzają fakt podania dawki terapeutycznej.

Cięższe objawy uboczne jak np. obrzęk płuc, niedokrwienie mięśnia sercowego, wydłużenie skorygowanego czasu odcinka QT, komorowe zaburzenia rytmu serca) mogą wynikać z przedawkowania i najczęściej łączą się z podaniem drogą dożylną (wskazane rozcieńczenie do stężenia 1:10 000 czyli 0,1mg/mL).

Również niektóre leki mogą wchodzić w interakcję z adrenaliną i nasilać jej objawy uboczne (Tabela 2) [25]. Także grupę większego ryzyka dla objawów ubocznych po podaniu adrenaliny stanowią chorzy z nadciśnieniem, schorzeniami naczyń obwodowych, chorobą niedokrwinną serca, niekontrolowaną nadczynnością tarczycy (zwiększona liczba receptorów β -adrenargicznych w ścianie naczyń sprzyja większej wrażliwości mięśnia sercowego na działanie β -adrenolityczne adrenaliny). Zalecane obecnie stosowanie jej domięśniowo poszerza margines bezpieczeństwa przy podaniu leku.

Dawka wstępna adrenaliny w anafilaksji rekomendowana przez Brytyjską Radę Resuscytacji jest niższa od dawek stosowanych w resuscytacji i wynosi dla dorosłych i dzieci powyżej 12 roku życia 0,5mg (0,5 ml dawki 1 mg/1ml), dzieci w wieku 6-12 lat 0,3 mg (0,3 ml dawki 1mg/1ml), a u dzieci poniżej 6 roku życia 0,15mg (0,15 ml dawki 1mg/1ml) z możliwością jej powtórzenia po 5-10 minutach w razie niewystarczającej poprawy [26].

W razie wskazań do podania, nie należy opóźniać momentu zastosowania adrenaliny [10]. Podczas wstępnej interwencji w przebiegu anafilaksji należy szybko podać tlen i

płyny dożylnie, wezwać pomoc oraz przestrzegać zasady ułożenia chorego płasko z uniesionymi do góry kończynami dolnymi, co chroni przed zgonem w mechanizmie pustej żyły próżnej i pustej komory serca.

Należy mieć świadomość, że inne, poza adrenaliną, leki (przeciwhistaminowe oraz glikokortykosteroidy systemowe, u chorych z astmą i obturacją oskrzeli dodatkowo wziewne szybko działające β 2-mimetyki) mają w anafilaksji znaczenie wspomagające. Podkreśla się brak dobrze udokumentowanych badań kontrolowanych dotyczących prewencji i leczenia w anafilaksji z wyjątkiem prac dotyczących immunoterapii na jad owadów [27].

Obserwacja chorego po ciężkiej anafilaksji musi być każdorazowo rozpatrywana indywidualnie, z uwzględnieniem schorzeń towarzyszących.

Szczególną ostrożność należy zachować w przypadku chorych z ciężką idiopatyczną anafilaksją o wolnym początku, chorych na astmę przewlekłą ciężką. Ostrożność należy zachować gdy w przebiegu anafilaksji wystąpiła ciężka obturacja drzewa oskrzelowego, gdy istnieje ryzyko utrzymania się działania czynnika wywołującego, oraz gdy chory przebył dwufazową anafilaksję w wywiadzie.

Z reguły ze względu na ryzyko reakcji dwufazowej zalecana jest obserwacja w warunkach szpitalnych w zakresie 10-24 godzin od ustąpienia objawów [28]. Po epizodzie należy kontynuować przez 72 godziny lek przeciwhistaminowy i doustny glikokortykosteroid. Pacjenci z wywiadem anafilaksji pozostają już zawsze w grupie potencjalnego ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu.

Konieczna jest także właściwa terapia i kontrola chorób współistniejących. Zaleca się, aby chorzy z wywiadem ciężkiej (objawy oddechowe lub krążeniowe) reakcji anafilaktycznej po pokarmach, lateksie, lub użądleniach owadów, chorzy z anafilaksją powysiłkową, anafilaksją idiopatyczną oraz dzieci z alergią pokarmową i współwystępującą astmą przewlekłą byli zaopatrywani w zestaw leków interwencyjnych, w tym adrenalinę w ampułkostrzykawce [29]. Pacjenci ci po starannym przeszkoleniu powinni zawsze przy sobie nosić lek oraz pisemny plan postępowania interwencyjnego. W przypadku chorych z mastocytozą lub reakcją dwufazową w wywiadzie są wskazania do zabezpieczenia chorego dwoma opakowaniami adrenaliny. Warunkiem skuteczności działania leku jest umiejętność prawidłowego jego podania przez pacjenta oraz przestrzeganie użytkowania tylko w okresie ważności preparatu. Nie jest wskazane zalecanie choremu przechowywania adrenaliny w lodówce, nawet jeśli wydłuża to okres ważności preparatu. Lek powinien być zawsze przy chorym. W razie konieczności lek należy podać domięśniowo w mięsień czworogłowy uda (strona przednioboczna, na wysokości 2/3 górnej części uda), co zapewnia szybszy efekt farmakologiczny. Nie zaleca się w anafilaksji podania adrenaliny domięśniowo w mięsień pośladkowy lub podskórną, gdzie ze względu na tkankę tłuszczową preparat wolniej osiąga stężenie terapeutyczne w osoczu. U dzieci otyłych, w badaniach za pomocą rezonansu magnetycznego oceniono, że długość igieł 16 mm stosowanych obecnie w ampułkostrzykawkach adrenaliny, wydaje się być niewystarczająca do pokonania bariery tkanki tłuszczowej, nawet przy zastosowaniu kompresji tkanek podczas iniekcji [30]. W Polsce dostępne są preparaty o długości igły 16 mm i 14 mm. Ograniczenie stanowią także formy konfekcjonowania adrenaliny w ampułkostrzykawkach tylko w 2 dawkach 0,15 mg (zbyt duża dla niemowląt) oraz 0,3 mg (zbyt mała dla dzieci powyżej 12 rz. i osób dorosłych).

Przez wiele lat dostępne autostrzykawki charakteryzowały się wysoką ceną, co mogło stanowić utrudnienie w dostępności tej formy adrenaliny. Obecnie w handlu jest także polski, przystępny cenowo preparat, o charakterze ampułko-, a nie autostrzykawki, długości igły 14 mm, którego okres ważności zależy od warunków przechowywania. Kierunki rozwoju farmakoterapii zmierzają do konfekcjonowania adrenaliny w dawce 0,5 mg, stosowania dłuższej igły (2,54 cm), większej dostępności podwójnych opakowań u chorych z reakcją dwufazową w wywiadzie, wykorzystania alternatywnych dróg podania (podjęzykowo lub przezskórną) [10].

Wiele badań wskazuje na obecność błędów popełnianych podczas interwencji u chorych z anafilaksją, co potwierdza konieczność ciągłej edukacji zarówno personelu medycznego

jak i pacjentów z grupy ryzyka [30, 31]. Pozostaje także wiele obszarów wymagających dobrze kontrolowanych badań poprawiających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych w przebiegu anafilaksji.



Piśmiennictwo

- Lieberman P. : Epidemiology of anaphylaxis. *Current Opin Allergy Clin Immunol* 2008, 8 : 316-20.
- Decker WW., Campbell RL., Manivannan V. Luke A. i wsp. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol* 2008 ; 122: 1161-5
3. Sheikh A., Hippisley Cox J., Newton J., Fenty J. : Trends in national incidence, lifetime prevalence and adrenaline prescribing for anaphylaxis in England. *J R Soc Med* 2008, 101: 139-43
4. Muraro A., Roberts G., Simons FER. : New visions for anaphylaxis: an IPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol* 2008, 19 (suppl 19): 40-50.
5. Vadas P., Gold M., Perelman B., Liss GM. i wsp. : Platelet-activating factor, PAF acetylhydrolase, and severe anaphylaxis. *N Engl J Med* 2008, 358 : 28-35
6. de Svert L.F.A., Bullens D., Raes M., Dermaux A.M. Anaphylaxis in referred pediatric patients demographic and clinical features triggers and therapeutic approach. *Eur J Pediatr* 2008, 167, 1251-1261
7. Brockow K., Ring J. : Food anaphylaxis. *Anal Bioanal Chem* 2009, on-line
8. Liew WK., Williamson E., Tang MLK. : Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 123 : 434-42.
9. Soar J., Pumphrey R., Cant A., Clarke S. i wsp. : Emergency treatment of anaphylactic reactions – guidelines for healthcare providers. *Resuscitation* 2008 ; 77 : 157-169.
10. Simons FER. : Anaphylaxis: recent advances in assessment and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124 : 625-36
11. Chen W., Mempel M., Schober W., Behrendt H., Ring J. : Gender difference, sex hormones, and immediate type hypersensitivity reactions. *Allergy* 2008 ; 63 : 1418-1427.
12. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R.L., Adkinson N.F. i wsp. : Second Symposium of a definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Diseases/Food Allergy and Anaphylaxis Network Symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006, 117: 391-7
13. Marone G., Bova M., Detoraki A. Onorati AM i wsp.: The human heart as a shock organ in anaphylaxis. *Novartis found symp.* 2004; 257: 133-149
14. Kounis NG: Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): a natural paradigm? *Int J Cardiol* 2006; 110: 7-14
15. Rueff F., Przybilla B., Bilo MB., Muller U. i wsp. Predictors of severe anaphylactic reactions in patients with Hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on insect venom hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009, 124 : 1047-54
16. Bonadonna P., Perbellini O., Passalacqua G., Caruso B. i wsp. : Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 123 : 680-6
17. Pettigrew HD., Teuber SS., Kong JS., Gershwin ME. : Contemporary challenges in mastocytosis. *Clin Rev Allerg Immunol* 2009, on line.
18. (Stone SS., Cotterell C., Isbister GK., Holdgate A., Brown SGA. : Elevated serum cytokines during human anaphylaxis : identification of potential mediators of acute allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 124 : 786-92
19. Cichocka-Jarosz E., Brzyski P. , Lis G., Rogatko I., Sztefko K., Jedynak-Wąsowicz U., Pietrzyk J.J. Is there 9 α , 11 β -PGF $_2$ plasma and urine concentration an useful marker of mast cell activation in children treated with specific venom immunotherapy (VIT)? XVIII Kongres IFCC EFCC European Congress of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, National Congress of the Austrian Society of Laboratory Medicine and Clinical Chemistry, Euromedlab, Innsbruck, Austria 7-11 czerwiec 2009
20. Williams P., Sewell WAC., Bunn C., Pumphrey R., Read G., Jolles S. : Clinical immunology review series: an approach to the use of the immunology laboratory in the diagnosis of clinical allergy. *Clin Exp Immunol* 2008 ; 153 : 10-18
21. Anafilaksja. Stanowisko Panelu Ekspertów Polskiego Towarzystwa Alergologicznego. [Red:] Kruszewski J. Wydawnictwo Medycyna Praktyczna, Warszawa 2009
22. Kontou-Fili K.: High omalizumab dose controls recurrent reactions to venom immunotherapy in indolent systemic mastocytosis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 519-26.
23. Akdis CA., Akdis M.: Mechanisms and treatment of allergic disease in the big picture of regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 735-46
24. Kemp SF., Lockey RF., Simons FER. : Epinephrine : the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Health Organization. Position paper. *Allergy* 2008 ; 63 : 1061-70.
25. El-Shanawany T., Willimas PE., Jolles S. : Clinical immunology review series: an approach to the patient with anaphylaxis. *Clin Exp Immunol* 2008, 153 : 1-9.
26. Tse Y, Rylance G. Emergency management of anaphylaxis in children and young people: new guidance from the Resuscitation Council (UK). *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2009, 94: 97-107
27. Sheikh A., Shehata YA., Brown SGA., Simons FER. : Adrenaline for treatment of anaphylaxis: cochrane systemic review. *Allergy* 2009; 64: 204-212.
28. Kemp SF. : The post-anaphylaxis dilemma: how long is long enough to observe a patient after resolution of symptoms ? *Curr Allergy Asthma Rep* 2008; 8: 45-48.
29. Tang MLK., Kang LW. : Prevention and treatment of anaphylaxis. *Pediatrics Child Health* 2008 ; 18 : 309-16
30. Pumphrey RSH. When should self-injectable epinephrine be prescribed for food allergy and when should it be used. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008; 8: 254-260
31. Bilo B., Bonifazi F.: The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy* 2009, on-line.

Zamknij

Drukuj