

Anafylaxe a užití adrenalinových autoinjektorů

MUDr. Irena Krčmová, CSc.¹, MUDr. Adriana Šrotová¹, doc. MUDr. Vít Petrů, CSc.²

¹Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice, Hradec Králové

²Alergologie a klinická imunologie, Synlab Czech, s.r.o., Praha

Anafylaktické příznaky a anafylaktický šok jsou závažné, rychle se rozvíjející systémové reakce s uvolněním řady substancí, které ovlivňují cévní permeabilitu, tonus hladkého svalstva cév a bronchů s aktivací systémové zánětlivé kaskády. Z hlediska patofyziologického se může jednat o imunologickou reakci, zprostředkovanou protilátkami typu IgE a následným masivním uvolněním biologicky aktivních mediátorů z mastocytů a bazofilů (IgE dependentní). Pokud je mastocyt/bazofil degranulován cestou přímou bez účasti IgE protilátek, jedná se o anafylaxi nealergickou (non IgE dependentní, starší název anafylaktoidní). Bez ohledu na etiopatogenezi anafylaxe je zásadním lékem první volby adrenalin a neexistuje žádná kontraindikace jeho podání. Vzhledem k urgentnímu anafylaktickému stavu je vhodný adrenalin v předplněném autoinjektoru k intramuskulární aplikaci. Preskripce autoinjektoru není vázána na odbornost lékaře. Lékem musí být rizikový pacient již vybaven při propuštění z akutní péče. Pacient by měl být o použití adrenalinového autoinjektoru poučen, včetně praktického nácviku.

Klíčová slova: anafylaxe, adrenalin, autoinjektor.

Anaphylaxis and use of adrenalin autoinjectors

Anaphylactic symptoms and anaphylactic shock are serious, rapidly developing systemic reactions, followed by release of a number of substances that affect vascular permeability, smooth muscle tone of blood vessels and bronchi with activation of the systemic inflammatory cascade. From a pathophysiological point of view, it can be an IgE-mediated immune response followed by massive release of biologically active mediators from mast cells and basophils (IgE dependent). If the mastocyt/basophil is degranulated via a direct IgE-free pathway, it is non-allergic (non-IgE dependent, anaphylactoid anaphylaxis). Regardless of the etiopathogenesis of anaphylaxis, adrenaline is a critical drug of choice and there is no contraindication to its administration. Due to the urgent anaphylactic condition, adrenaline in a pre-filled autoinjector is suitable for intramuscular administration. Prescription of the autoinjector is not dependent on the physician's expertise. The cure should be already available to the at-risk patient upon release from acute care. The patient should be properly instructed in the use of the autoinjector, including practical training.

Key words: anaphylaxis, adrenalin, auto-injector.

Úvod

Anafylaxe je těžká, život ohrožující generalizovaná reakce s rychlým nástupem klinických projevů, která může zapříčinit úmrtí. Její nejtěžší formou je anafylaktický šok. Z hlediska patofyziologického můžeme anafylaxi dělit na IgE mediovanou a non IgE mediovanou, léčebné postupy jsou však zcela identické. U IgE mediované anafylaxe stoupá riziko s délkou a frekvencí expozice alergizujícím látkám, u druhého typu je vznik závažného stavu více nepředvídatelný. Anafylaxe patří z hlediska klasifikace

šoků do skupiny šoků distribučních, kdy dochází ke generalizované vazodilataci, úniku tekutin extravazálně se systémovou hypoperfuzí, hypoxií a dysfunkcí životně důležitých orgánů. Přesto má anafylaxe při rychlé a kvalitní léčebné péči ze všech typů šokových situací nejlepší prognózu (1, 2, 3).

Epidemiologie a příčiny anafylaxe

Přesný výskyt a prevalenci anafylaxe v Evropě je obtížné stanovit pro řadu faktorů.

Současná definice anafylaxe je popisná a je obtížné ji užít v epidemiologických studiích. Kódy Mezinárodní klasifikace nemocí (současné ICD-10) se zaměřují pouze na anafylaktický šok a nezahrnují celou řadu spouštěčů. Je pravděpodobné, že u anafylaxe jsou data hlášena nedostatečně (4).

Výsledky 10 evropských studií uvádí incidenci mezi 1,5 až 7,9 na 100 000 osob/rok. Na základě tří evropských populačních studií se prevalence odhaduje na 0,3 %, celkově je



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA: MUDr. Irena Krčmová, CSc., irena.krcmova@fnhk.cz
Ústav klinické imunologie a alergologie, Fakultní nemocnice Hradec Králové
Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Med. praxi 2020; 17(3): 174–181
Článek přijat redakcí: 5. 4. 2020
Článek přijat k publikaci: 6. 5. 2020

míra úmrtnosti na anafylaxi nízká, pod 0,001 %. Nárůst potravinových alergií u dětí a kojenců vede k riziku anafylaxe i v útlém dětském věku. Dle britské studie se v průběhu sledovaných let 2005 až 2014 ve věku 0–4 let zvýšily kontakty pro anafylaxi na odděleních akutní péče přibližně o 130 % (5, 6).

Mezi klíčové spouštěče anafylaxi patří potraviny, léky, bodavý hmyz; bohužel až ve 20 % není příčina jasně identifikována. Spouštěče anafylaxe se liší dle věku a pohlaví, jsou rozdíly dle geografických faktorů, stravovacích zvyklostí. Např. potraviny jsou nejčastější příčinou anafylaxe u dětí (vaječné a mléčné bílkoviny), s postupujícím věkem dochází k nárůstu alergických vazeb na stromové ořechy, burské oříšky, ryby, měkkýše.

Hmyzí jedy a léky vyvolávají anafylaxi častěji u dospělých než u dětí. Ve srovnání s dospělými muži mají ženy vyšší frekvenci anafylaxe na nesteroidní protizánětlivé léky (NSAID). Léky jsou nejčastější příčinou anafylaxe u hospitalizovaných pacientů, za anafylaktické příznaky v průběhu anestezie jsou často odpovědní neuromuskulární blokátory, zejména u žen (7). β -laktamová antibiotika (v konjugátu s proteiny) jsou schopna vyvolat anafylaktické příznaky napříč věkovými skupinami (8, 9). Záznam o „alergii na PNC v dětství“ je však nutné v dokumentaci pacienta verifikovat, neboť často tam byl tento údaj zapsán bez kauzální vazby a kožní projevy mohly být v dětství způsobeny jiným, často infekčním, podnětem či potravinovou alergií.

Etiopatogeneze anafylaxe

IgE-mediovaná anafylaxe

Mohutné uvolnění mediátorů z mastocytů a basofilů je způsobeno imunologickou reakcí zprostředkovanou IgE při opakované expozici senzibilizovaných buněk. K aktivaci a degranulaci mastocytů a bazofilů dochází přes vysokoafinní receptor pro IgE – Fc ϵ RI. Vazbou alergenu na specifické IgE protilátky dochází k agregaci a přemostění sousedních receptorů, přes transmembránový receptor je skutečně přenos signálu do buňky, což vede k okamžité degranulaci mastocytů a bazofilů s uvolněním preformovaných mediátorů a cytokinů. Dochází k nové tvorbě mediátorů, cytokinů s následnou exocytózou těchto látek do tkáně.

Granula buněk obsahují zejména histamin – biogenní amin, který způsobuje bronchokonstrikci, zvýšenou sekreci hlenu v dýchacích cestách, vazodilataci a zvýšenou permeabilitu stěn venul. Dalšími významnými preformovanými mediátory anafylaxe v mastocytových granulích je skupina proteázy (tryptáza, chymáza, katepsin G, karboxypeptidáza A, kininogenáza), z nichž zejména tryptáza má významnou úlohu. Existují dvě formy tryptázy – α a β , z nichž α -tryptáza je secerňována konstitučně a β -tryptáza pouze při degranulaci mastocytů. V průběhu anafylaxe hodnota sérové β -tryptázy vrcholí do 60–90 minut a přetrvává 6 až 12 hodin po epizodě, což bývá využíváno v diagnostice. Tryptáza má řadu biologických účinků, některé se překrývají s účinky histaminu. Zvyšuje expresi adhezivních molekul a působí chemotakticky na eozinofily. Z řady proteáz je třeba jmenovat též kininogenázu, která napomáhá tvorbě vazoaktivního bradykininu. Bazické proteoglykany (heparin, chondroitinsulfát), které tvoří součást obsahu granul, mají schopnost stabilizace uvedených proteáz.

Přemostění IgE na povrchu mastocytů vede k aktivaci fosfolipázy A2, která se soustřeďuje na jaderné membráně. Fosfolipáza A2 je schopna uvolnit z membránových fosfolipidů kyselinu arachidonovou, která je dále metabolizována cyklooxygenázovou a 5-lipoxygenázovou cestou. Při metabolizaci cyklooxygenázou je hlavním produktem u mastocytů PGD2, který působí bronchokonstrikčně, podílí se na cévní permeabilitě a vazodilataci, je schopen přímé aktivace eozinofilů. Metabolizací kyseliny arachidonové 5-lipoxygenázovou cestou jsou produkty u mastocytů a eozinofilů leukotrieny. Leukotrien B4 zvyšuje expresi adhezivních molekul na leukocytech. Cysteiny-leukotrieny LTC4, LTD4 a LTE4 odpovídají za prolongovanou bronchokonstrikci, nárůst kapilární permeability, působí chemotakticky pro eozinofily a neutrofile. Dalším produktem, který vzniká při metabolizaci kyseliny arachidonové, je faktor aktivující destičky (PAF) s obdobnými účinky předchozích metabolitů. K syntéze nově tvořených mediátorů dochází během několika minut po aktivaci buněk.

Z kaskádovitěho účinku výše uvedených mediátorů je zřejmé, že mají bezprostřední klinický efekt – způsobují bronchokonstrikci,

laryngální edém, kontrakce hladké svaloviny, zvýšenou permeabilitu cév, vazodilataci vedoucí k poklesu krevního tlaku se všemi důsledky.

Určitou roli sehrávají i faktory neurogenní (8, 10).

Non IgE-mediovaná anafylaxe

Aktivace komplementu a koagulačního systému může být příčinou reakce, při které vznikají tzv. „anafylatoxiny“ C3a a C5a, které jsou schopny degranulovat mastocyty a bazofily. Současně se u nich předpokládá přímý účinek na specifické buněčné receptory s následnou kontrakcí hladkých svalů a zvýšenou cévní permeabilitou. Typickým příkladem v praxi je substituční léčba intravenózními imunoglobuliny u pacientů s přítomností protilátek IgG proti IgA. Je uváděno, že až polovina nemocných s deficitem IgA má tyto protilátky. Bývají přítomny u polytransfudovaných pacientů.

Některé terapeutické a diagnostické látky jsou schopny přímo působit na mastocyty/bazofily s jejich okamžitou degranulací. Stav může nastat již při prvním podání farmaka. Mezi tuto skupinu jsou řazeny opiáty, rentgenové kontrastní látky, myorelaxancia, dextran a jiné plazmatické expandery. Recentně je v literatuře uváděn reaktivní receptor na mastocytech/bazofilech, který je odpovědný za přímou degranulaci (receptor MRGPRX2 – Mast-related G protein-coupled receptor X2) (11).

Kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika jsou schopny vyvolat u disponovaných jedinců systémovou reakci. Etiologicky je uvažováno o **modulaci metabolismu kyseliny arachidonové** se snížením aktivity cyklooxygenázy a převážením 5-lipoxygenázové cesty s tvorbou cysteinyl-leukotrienů. K této skupině léků lze pravděpodobně přiřadit i potravinářské konzervační látky (benzoáty) a barviva (tartrazin), které však raritně způsobují systémovou anafylaxi.

Pokud i přes komplexní vyšetření není příčina a mechanismus anafylaxe u pacienta objasněn, hovoříme o tzv. **idiopatické anafylaxi**, diagnóza je stanovena „per exclusionem“. Jsou diskutovány možné patofyziologické cesty – autoimunita vůči IgE, nekontrolovaná degranulace buněk, porucha regulace histaminu. Lze očekávat, že se jedná o heterogenní skupinu z hlediska etiopatogeneze (1, 12, 22).

Klinická manifestace a diagnostika anafylaxe

Anafylaxe nemá u akutního pacienta jasný diagnostický test s definovanou výpočtovou hodnotou, diagnóza anafylaxe je čistě klinická. V tabulce 1 jsou uvedeny systémy, ve kterých se anafylaktické příznaky projevují (1, 13, 14).

Příznaky anafylaxe se rozvíjejí v průběhu vteřin až minut. Některé reakce však nastávají až s odstupem 30 minut i déle. Přibližně ve 20 % případů jsou popisovány opožděné nebo bifázické reakce s příznaky 8–12 hodin po úvodní atace. Nelze vyloučit i následné příznaky s delším časovým odstupem v rozmezí 24–72 hod. Nástup anafylaxe začíná často kožními příznaky, následuje nauzea, usilovné dýchání, tíha na hrudi, bolesti břicha. Je nutné stále hodnotit stav vědomí, jehož zhoršení může signalizovat mozkovou hypoxii. Z hlediska vitálních funkcí jsou nejzávažnější respirační projevy (chraptot, stridor, kašel, pískoty, zrychlené a zkrácené dýchání) a kardiovaskulární příznaky (nástup hypotenze, tachykardie, srdečních arytmií). Arteriální hypotenzi v diagnostice odpovídá klinická manifestace celkové hypotonie, synkop (či mdloby), inkontinence. Smrt při anafylaxi nastává na podkladě generalizované obstrukce dýchacích cest a oběhového selhání (15).

Jsou určité rizikové faktory pro rozvoj anafylaxe, které jsou specifické pro konkrétního pacienta. Souběžné nekontrolované astma je významným rizikovým faktorem až fatální anafylaxe. Choroby žírných buněk (syndrom aktivity mastocytů, mastocytóza), zvýšené koncentrace sérové tryptázy, kardiovaskulární onemocnění jsou taktéž spojeny se zvýšeným rizikem těžké anafylaxe. Mezi rizikové faktory je řazena léčba beta-adrenergními blokátory a/nebo inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) (13).

Pro klinický popis a léčbu anafylaxe je vhodné klasifikovat její tíži. Jednoduché a recentní dělení je uvedeno v tabulce 2 (16). V prvním stupni jsou zařazeny reakce lokální, nesystémové, ve druhém stupni reakce závažnější, systémové, ale bez respiračních nebo oběhových projevů. Ve třetím stupni jsou těžké reakce s postižením dechu a/nebo oběhu. Adrenalin jako lék první volby je zásadní aplikovat ve stupni druhém a třetím (17).

Tab. 1. Klinické příznaky anafylaxe

Pokožka	svědění, pocit horkosti, makulopapulární vyrážka, urtikárie až angioedém
Oči	světloplachost, svědění až slzení, konjunktivální injekce
Horní cesty dýchací	nosní kongesce, kýčání, chraptot, stridor, oropharyngeální či laryngeální edém, kašel
Dolní cesty dýchací	zrychlené, usilovné dýchání, dušnost, stah průdušek, cyanóza, zástava dechu
Kardiovaskulární systém	tachykardie, hypotenze, arytmie, infarkt myokardu, srdeční zástava
Gastrointestinální systém	nauzea, zvracení, křečovitě bolesti břicha, průjem
Neurologický systém	bolesti hlavy, slabost, závratě, mdloby
Pohlavní systém	děložní křeče

Tab. 2. Hodnocení tíže (stupně) alergických/anafylaktických příznaků

I. stupeň	Lokální reakce (např. zarudnutí, svědění, otok dle vstupu alergenu)
II. stupeň	Lehká až středně těžká systémová reakce bez respiračních nebo oběhových příznaků A. Kůže: urtikárie, angioedém, erytém, nebo GIT: bolest břicha, zvracení, průjem B. Kůže: urtikárie, angioedém, erytém, plus GIT: bolest břicha, zvracení, průjem
III. stupeň	Těžká systémová anafylaktická reakce s respiračními a/nebo oběhovými příznaky A. Respirační projevy: kašel, sípání, stridor, nebo oběhové projevy: tachykardie, hypotenze B. Závažné respirační projevy: dušnost, zapojení pomocných svalů, a/nebo těžké oběhové projevy – šok C. Resuscitace: zástava dechu a/nebo zástava oběhu

Laboratorní diagnostika anafylaxe

Je přídatným diagnostickým postupem. Hlavním mediátorem anafylaxe, uvolňujícím se při degranulaci žírných buněk a bazofilů a hlavní měrou se podílejícím na klinické symptomatologii anafylaxe, je histamin. Nabízelo by se tudíž stanovení histaminu v séru pacienta. Histamin však podléhá rychlé metabolizaci, hladina histaminu v plazmě narůstá do 5–10 minut po začátku anafylaxe a rychle klesá po již po 30–60 minutách. Test, který je dostupný a někdy diagnosticky přínosný, je stanovení tryptázy v séru. Tryptáza je mediátor uvolňovaný z mastocytů. Tryptáza je vyšetřována pomocí fluoroimunoanalýzy a rozmezí u zdravých osob je uváděno mezi 5,6 µg/l až 13,5 µg/l. Provedení dvou odběrů – při reakci a s odstupem 24 hodin či později – zvyšuje při diagnostických rozpacích senzitivitu vyšetření (17).

Diferenciální diagnostika anafylaxe

Anafylaktický šok bychom měli však **odlišit od jiných cirkulačních kolapsů**. Nejčastěji bývá anafylaxe zaměňována s vazovagální synkopou, která je taktéž provázena hypotenzí, ale její další příznaky jsou odlišné – chybí kopřivka, bývá sklon k bradykardii spíše než k tachykardii. Hyperventilace sice může vyvolat pocit dušnosti spojený s paresteziemi, není však přítomen bronchospasmus či jiné typické respirační projevy. Pokožka je chladná a bledá. Stav obvykle spontánně odeznívá ve vodorovné poloze s postupnou normalizací krevního tlaku.

Pokud vznikne krátké bezvědomí bez kožních příznaků, měli bychom uvažovat zejména v dětském věku o aspiraci cizího tělesa. U dospělých pacientů přichází v úvahu spíše infarkt myokardu, arytmie s náhlým hemodynamickým kolapsem či plicní embolizace.

Okamžité neurologické symptomy až s dramatickým nástupem bezvědomí mohou vzniknout při intravenózní aplikaci suspenzních preparátů, kdy dochází k mikroembolizaci do CNS. Méně dramatická, ale s možnou záměnou za reakci IgE-zprostředkovanou, může být Jarish-Herzheimeroва reakce při intenzivní léčbě antibiotiky. Dochází ke vzniku výrazných exantémů v důsledku masivního uvolnění endotoxinů usmrcených bakterií. V následném osudu pacienta pak mohou být zbytečně vyloučena např. beta-laktamová antibiotika z jeho terapie.

Napodobovat příznaky anafylaxe mohou ataky pocitu tepla a zčervenání. Anamnéza by vždy měla obsahovat současnou farmakoterapii pacienta. Některé léky a požití látky (jako niacin, nikotin, katecholaminy, ACE inhibitory, vankomycin, alkohol) mohou indukovat erytém. Výrazným erytémem se mohou prezentovat též postprandiální syndromy, z nichž nejznámější je reakce způsobená glutamanem sodným („syndrom čínských restaurací“). Souběžně některé potraviny patří mezi přímé histaminoliberátory či pacient reaguje na vyšší obsah histaminu v potravě, což je poměrně frekventní, zejména ve spojení s alkoholem.

Z dalších příčin provázených pocitem horkosti a erytémem jsou gastrointestinální a tyreoidál-

ní tumory, karcinoid, feochromocytom, hyperglykemie, postmenopauzální návaly horkosti. Laboratorní analýza by měla být nápomocná ve zjištění kauzality.

Kožní projevy mohou nastupovat u cholinergní urtikárie, která se rozvíjí při vzestupu tělesné teploty zejména s vazbou na fyzickou zátěž a vzrušení. Systémová mastocytóza, kterou charakterizuje proliferace mastocytů v různých orgánech, je též provázena kožními příznaky. Projevy u této choroby nebývají osamoceny. Pacient trpí gastrointestinálním postižením a často nečekaně nastupující anafylaxí až s oběhovým selháním.

V rámci diferenciální diagnostiky přichází v úvahu taktéž hereditární angioedém, pro který jsou typické symptomy kožní (nesvědivé otoky bez erytému) a slizniční (otok laryngu) s postižením břišních orgánů a imitací náhlé příhody břišní. Otok laryngu bývá vzácný, ale asfyxie se podílí na mortalitě až ve 30 %. Nežádoucí vedlejší účinky podobné projevům hereditárního angioedému mohou mít inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE) s incidencí do 0,2 % (1, 2).

Léčba anafylaxe

Způsob léčby není závislý na vyvolávající příčině, ale na akutním stavu pacienta.

Dle doporučení EAACI (Evropská akademie pro alergologii a klinickou imunologii) jsou léčebné postupy rozděleny do třech úrovní, při akutním stavu se úrovně léčby rychle prolínají (1).

Léčebná intervence 1. linie

Adrenalin je lékem první volby v léčbě anafylaxe a neexistuje žádná kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe. Jakmile je anafylaxe diagnostikována (anamnéza, klinická symptomatologie), je správně dávovaná nitrosvalová aplikace adrenalinu zásadní včasnou léčbou. Lék by měl být podán vždy i u pacientů s klinickými rysy anafylaktických příznaků, neboť nelze nikdy vyloučit rychlou progresi do systémové anafylaxe (14). Subkutánní injekce díky periferní vazokonstrikci v podkoží vede k pomalejšímu vstřebávání. Je tedy důležité lék **vždy aplikovat intramuskulárně**.

Adrenalin je silným stimulatorem alfa i beta adrenergických receptorů sympatiky.

Adrenalin působí na receptory α -1, čímž navodí periferní vazokonstrikci, omezí rozvoj hypotenze a sníží slizniční edém. Adrenalin zvyšuje krevní tlak přímým působením na myokard (receptory β -1) se zvýšením rychlosti a síly srdečních kontrakcí (účinek inotropní a chronotropní), čímž se omezí rozvoj hypotenze.

Adrenalin také zlepšuje koronární prokrvení, jednak relativním prodloužením trvání diastoly ve srovnání se systolou a dilatačním účinkem vyplývajícím ze zvýšené kontrakční síly myokardu. Tento efekt je většinou silnější než přímé vazokonstrikční působení adrenalinu vyplývající ze stimulace alfa receptorů v koronárních cévách. Takovýto poznatek může mírnit obavy těch lékařů, kteří jsou nuceni aplikovat adrenalin lidem s anamnézou koronárního postižení. Je pravdou, že byly dokumentovány případy vzniku ischemie myokardu po adrenalinu. Tato ischemie však nemusí být vždy způsobena adrenalinem, příčinou mohou být i jiné faktory (např. hypotenze). Přínosy léčby převyšují vždy rizika, lék by měl být aplikován i u pacientů seniorského věku a u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním.

Důležitým účinkem adrenalinu s působením na receptory β -2 je dilatace hladkých svalů, což je výhodné zejména u bronchospasmu s navozením bronchodilatace. Adrenalin snižuje uvolňování zánětlivých mediátorů.

Adrenalin (amp. 1 mg/ml) by měl být podán intramuskulární injekcí do střední oblasti laterálního stehna (popř. anterolaterálně) v dávce 0,01 ml/kg tělesné hmotnosti do maximální jednorázové celkové dávky 0,5 ml. Při použití autoinjektorů s obsahem adrenalinu by děti s hmotností mezi 7,5–25 kg měli dostat dávku 0,15 mg, jedinci s hmotností nad 25 kg by již měli mít aplikovanou dávku 0,3 mg. Dávka se může opakovat po nejméně 5minutovém intervalu v závislosti na klinickém stavu, pulzové frekvenci a výši krevního tlaku. Bezpečnostní profil intramuskulárního adrenalinu je vynikající, přesto mohou pacienti zaznamenat přechodnou bledost, palpitace a bolesti hlavy (18). Plazmatický poločas adrenalinu je kolem 2,5 minuty. Nicméně při intramuskulárním podání je absorpce zpomalována lokální vazokonstrikcí, takže účinky nastupují pozvolna a přetrvávají mnohem déle, než by předpovídal plazmatický poločas.

Infuzní aplikace adrenalinu by měla být omezena na pacienty, kteří nemohou být stabilizováni opakovanými dávkami intramuskulárního adrenalinu. Zejména při rozvoji respiračních nebo oběhových symptomů (laryngospasmus, arteriální hypotenze – šok) je nezbytné podat adrenalin intravaskulárně bolusově 5–50 μ g (50 μ g = 0,5 ml 1 : 10 000). Další titrace dávky jsou aplikovány dle účinku v kontinuálním i.v. podání. Pacienti by měli být důsledně monitorováni.

Především v medicíně dospělých lidí se často diskutuje vztah léčby betablokatory k vzniku tzv. adrenalin-rezistentní anafylaxe. Z farmakologických studií vyplývá, že tyto vztahy nejsou jednoduché a nemusejí být jen projevem rezistence vůči adrenalinu.

Doposud nebylo nikde publikováno, že by léčba selektivními betablokatory negativně ovlivnila terapeutický efekt aplikovaného adrenalinu.

Účinnost adrenalinu mohou potencovat tricyklická antidepresiva (např. amitriptylin) a inhibitory monoaminoxidázy (MAO). V prvním případě se jedná o mechanismus blokády zpětné absorpce adrenalinu v terminálních nervových zakončeních. Inhibitory MAO zase mohou tlumit degradaci adrenalinu právě monoaminoxidázou, která je jedním z důležitých enzymů katabolizujících adrenalin. U pacientů léčených uvedenými farmaky se doporučuje dávkovat adrenalin opatrněji (3, 18).

U diabetických pacientů je vhodné pamatovat na hyperglykemický účinek adrenalinu, což může způsobit potřebu zvýšení dávky inzulínu nebo perorálních hypoglykemik.

Léčebná intervence 2. linie

Druhá léčebná intervence spočívá v **odstranění spouštěče** (pokud vůbec lze).

Včasně **zajištění žilního vstupu** je u pacienta zásadní, než se plně rozvine hypotenze. Agresivní infuzní terapie (**krystaloidní roztoky**, 10–20 ml/kg) je důležitá zejména u nemocných při přetrvávající arteriální hypotenzii nereagující na podávání katecholaminů. **Kyslík** s vysokým průtokem by měl být aplikován maskou u všech pacientů s anafylaxí.

Inhalační beta-2 agonisté s krátkodobým účinkem (např. salbutamol) mohou být podávány inhalačně k úlevě od příznaků bronchokonstrikce. Beta-2 agonisté stimulují beta receptory sympatiky s následnou bronchodilatací.

Nejúčinnější je inhalační podání aerosolových forem pomocí nástavců. Aplikujeme 4 dávky, pokud není terapeutická odezva, dávky po několika minutách opakujeme.

Důležitá je **poloha pacienta**. Pacienti s anafylaxí by měli být polohováni dle jejich klinických příznaků: (a) s projevem dechové tísně je preferenční pozice vsedě; (b) při cirkulační nestabilitě je vhodná ležící poloha se zvýšenými dolními končetinami k zachování krevního objemu; (c) pokud je přítomna gravidita, je preferována částečná poloha na levé straně se zvýšenými dolními končetinami; (d) pokud je pacient v bezvědomí, je obvykle zvolena stabilizovaná poloha. Pacient s probíhající anafylaxí by se měl vyhnout náhlému přechodu do vzpřímené polohy (1).

Léčebná intervence 3. linie

Systémová antihistaminika se běžně používají při anafylaxi, ale jejich účinky byly dokumentovány pouze ve zmírnění kožních příznaků. Nástup účinku antihistaminik je ve srovnání s adrenalinem pomalejší a jsou indikovány v dnešní době zejména proti rozvoji urtikárie. V našich podmínkách je užívaným antihistaminikem bisulepin (Dithiaden). Dithiaden se podává dospělým v dávce 1 mg, tj. 2 ml pomalu intravenózně, a v případě potřeby lze dávku navýšit až do 8 mg/24 hodin. Dávka pro děti od 2 do 6 let je 0,5 mg (max. 3 mg/24 hodin), děti v rozmezí 7 až do 14 let do 1 mg (max. 6 mg/24 hodin).

Aplikace kortikosteroidů má význam až pro léčbu pozdní fáze anafylaxe. Předpokládá se, že mohou omezit prodloužení příznaků anafylaktické reakce (zejména bifázické reakce). Zejména jsou indikovány u pacientů s bronchiálním astmatem.

Účinek systémové aplikace kortikosteroidů začíná působit až po 4–6 hodinách po podání. Vzhledem k tomu, že v počátku šoku nejsme plně schopni rozpoznat další vývoj, je doporučeno je podat hned po aplikaci adrenalinu a antihistaminik. Iniciální intravenózní dávka je 1–2 mg/kg váhy metylprednisolonu i. v. à 6 hodin nebo ekvivalent jiného kortikosteroidu. Kortikosteroidy snižují exsudaci plasmu, sekreci hlenu, snižují infiltraci tkání eozinofily, zvyšují vnímavost beta receptorů hladkých svalů dýchacích cest.

Při léčbě pacientů s anafylaxí, kteří nereagují na adrenalin, zejména u pacientů na léčbě betablokátory, může být přínosem intravenózní

podání **glukagonu** (Glucagen) 1,5 mg jako bolus, potom v infuzi 5–15 µg/min. V ČR se jedná o léčbu off-label (2).

Je důležité si uvědomit, že **intravenózní aplikace kalcia není při léčbě anafylaxe indikována, jedná o léčbu obsolentní a ve světle dnešních poznatků o léčbu „non lege artis“.**

V případě, že se **podařilo zvládnout šokový stav** a nemocný je stabilizován, musí být zajištěna na dobu minimálně 24 hodin jeho observace na lůžkovém oddělení.

Následná péče a vybavení pacienta adrenalinovými autoinjektory

Před propuštěním z lékařské péče je nutno nemocného poučit a vybavit jej léky první pomoci včetně písemného návodu. Každý rizikový pacient by měl být vybaven adrenalinem v autoinjektoru. Preskripce adrenalinového autoinjektoru není vázána na alergologa/imunologa, lék je zcela bez preskripčního omezení. Bohužel, z hlediska legislativních omezení, není možné autoinjektory s adrenalinem umístit volně do školních zařízení, jak je laickou veřejností občas požadováno.

V České republice máme k dispozici dva typy adrenalinových autoinjektorů, EpiPen a Emerade. Obsluha každého z nich se v některých detailech liší, proto je nutné pacienta při jejich preskripci správně instruovat. Po odjštění a přiložení ke střední boční části stehna se autoinjektor přitlačí v kolmé poloze ke kon-

četině (anterolaterální/laterální strana stehenní). Aplikace se pozná podle cvaknutí, které se při ní ozve (obrázek 1).

Ač je plná dávka adrenalinu z autoinjektoru podána již během tří sekund, přesto je doporučováno v místě intramuskulární aplikace ponechat jehlu po dobu 10 sekund a následně místo vpichu lehce masírovat (19). Je prokázáno, že intramuskulárně podaný adrenalin se vstřebává do oběhu rychleji, je-li injikován do stehna, než kdyby byl vpíchnut do paže. Tyto studie byly však prováděny u dobrovolníků, kteří nebyli v průběhu anafylaxe.

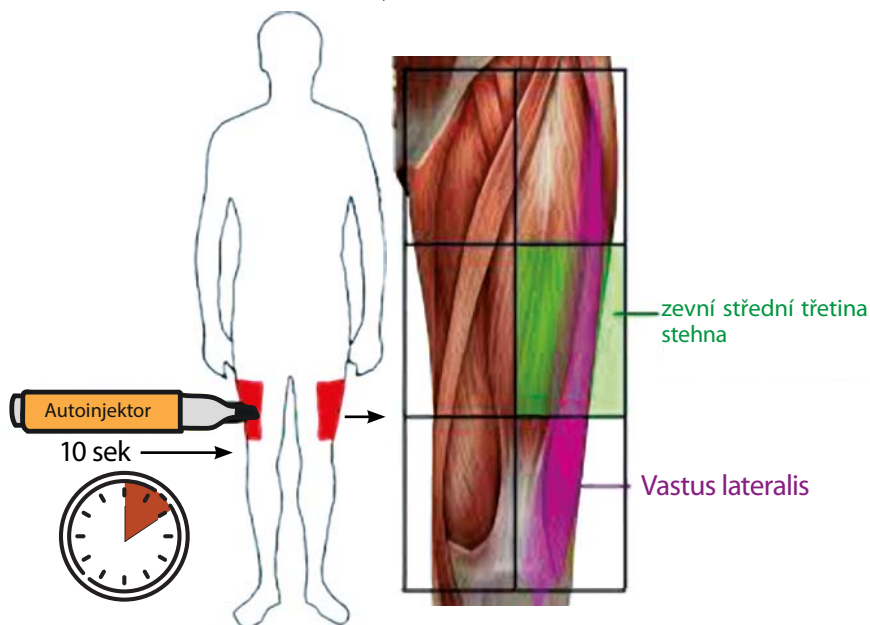
Oba léčebné přípravky se mohou uchovávat při teplotě do 25 °C, nemají se vystavovat vyšším teplotám nebo slunečnímu záření, a je třeba je chránit před mrazem.

Autoinjektor s obsahem 0,15 mg adrenalinu je určený pro děti s tělesnou hmotností 7,5–25 kg, pacienti s hmotností nad 25 kg by měli již použít autoinjektor s obsahem 0,3 mg adrenalinu.

Pro použití autoinjektoru s obsahem adrenalinu 0,5 mg (pouze Emerade) nejsou k dispozici dostatečná data – měl by být doporučován dospělým pacientům s anamnézou závažné až fatální anafylaxe a pacientům, u kterých byla u předchozí anafylaxe potřeba opakovaného použití dávky 0,3 mg (5, 9, 17). Autoinjektor s obsahem adrenalinu 0,5 mg by měl být zvážěn také u pacientů s obezitou (BMI nad 30,0 kg/m²).

Autoinjektor s obsahem adrenalinu 0,5 mg však může být s časovou výhodou použit lékařem

Obr. 1. Preferovaná lokalita k intramuskulární aplikaci adrenalinu



INZERCE

Tab. 3. Adrenalinové autoinjektory registrované v České republice

Název	Aplikovaná dávka v µg	Exspirace	Délka jehly v cm
Epipen JR inj. sol.	150	24 měsíců	1,3
Epipen inj. sol.	300	24 měsíců	1,6
Emerade 150 µg	150	18 měsíců	1,6
Emerade 300 µg	300	18 měsíců	2,3
Emerade 500 µg	500	18 měsíců	2,3

v terénu, může být součástí lékařských brašen. Lékař tak nemá časovou prodlevu, která vzniká při manipulaci s ampulkou injekčního léku.

Přehled dostupných autoinjektorů je uveden v tabulce 3.

Autoinjektorem s adrenalinem mají být vybaveni pacienti, kteří již anafylaxi prodělali nebo jsou ve vysokém riziku vzniku anafylaxe. Ve vysokém riziku jsou zejména pacienti s nestabilním a/nebo těžkým astmatem a současně s klinicky významnou potravinovou alergií (s výjimkou orálního alergického syndromu), zejména se senzibilizací na proanafylaktické potravinové komponenty.

Pacient musí být o použití autoinjektoru řádně poučen, včetně praktického nácviku (edukační materiály, trenažér a zápis o nácviku do dokumentace). Důrazně se doporučuje také proškolení blízké osoby pacienta (např. rodiče, opatrovníky, učitelé). Pacient/opatrovník má být informován také o možnosti vzniku bifázické anafylaxe, která je charakterizována recidivou symptomů o několik hodin později. Proto pacient/jeho opatrovník po každém použití adrenalinového autoinjektoru musí vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, popřípadě volat tísňovou linku a oznámit, že se jedná o „anafylaktický šok“, a to i v případě, že se příznaky zlepšily. Pacient nemá, pokud možno, zůstat sám, dokud nedorazí lékařská pomoc.

Celoživotně je nezbytné dbát na expiraci autoinjektoru vzhledem k degradaci adrenalinu. Po expiraci adrenalin mění svou barvu dorůžova nebo dohněda díky své oxidaci na adrenochrom nebo melanin. V roztoku úměrně s časem klesá množství účinné látky, a tím při možném použití dojde k poddávkování léku. V autoinjektoru lze roztok kontrolovat přes kontrolní okénko, zda je preparát čirý a bezbarvý.

S aplikací adrenalinu je možné podat perorálně (u malých dětí možno rektálně) glukokortikoidy (např. 2 tablety Prednisonu 20 mg, event. Rectodelt čípek à 100 mg) a antihistaminikum. V případě vzniku astmatické dušnosti je nutná inhalace 4 dávek beta-2 sympatomimetika

(Ecosal Inhaler, Ventolin Inhaler N, apod.) (8). Vybavení pacienta uvedenými léky může být součástí tzv. „SOS balíčku“. Jsou však názory, že pacient někdy dříve užije antihistaminikum či kortikoidy, čeká na vývoj a může vzniknout prodleva v aplikaci adrenalinu. Zpoždění v podání adrenalinu bylo identifikováno jako významný faktor při úmrtí na anafylaxi.

Je zajímavostí, že je v současné době vyvíjen i autoinjektor s obsahem adrenalinu 0,1 mg (AUVI-Q 0,1 mg) určený pečovateli o kojenice a batolata s historií či rizikem anafylaxe. Jehla u tohoto autoinjektoru je krátká, v délce 7,5 mm, k zabránění kostního poranění při aplikaci (7).

Za určitých podmínek nemusí jedna aplikovaná dávka adrenalinu v autoinjektoru zajistit dostatečný účinek. Proto EMA (European Medicines Agency) a SÚKL doporučují předpis **dvou balení adrenalinového autoinjektoru**, které by měl mít pacient vždy u sebe.

Toto doporučení upřesňuje Evropská akademie alergologie a klinické imunologie (EAACI) a uvádí situace vhodné k vybavení pacienta druhým autoinjektorem:

- předchozí téměř fatální anafylaxe,
- předchozí užití více než jedné dávky adrenalinu,
- pokud je dávka v jednom autoinjektoru příliš nízká z důvodu vyšší tělesné hmotnosti pacienta,
- současná přítomnost nestabilního nebo středně těžkého až těžkého perzistujícího astmatu a klinicky významné potravinové alergie (s výjimkou orálního alergického syndromu),
- současná přítomnost onemocnění žírných buněk nebo zvýšení bazální hladiny tryptázy,
- obtížná dostupnost lékařské péče, např. z geografických nebo jazykových důvodů.

Uvedené doporučení je v souladu s doporučením České společnosti alergologie a klinické imunologie (ČSAKI) (3). V některých zemích je k dispozici autoinjektor (tzv. Twinject), který obsahuje dvě dávky léku, takže po prvním podání

je dle potřeby možné aplikovat ještě druhou dávku. V klinické praxi převažují pacienti s jedním autoinjektorem, pokud anafylaktické příznaky nebyly významně závažné. Rozhodnutí je vždy na ošetřujícím lékaři.

Možnosti prevence anafylaxe

K následné diagnostice a péči je důležité doporučit nemocného k alergologickému vyšetření. Soubor preventivních opatření obsahuje anamnestický rozbor před podáním farmak, eliminaci kontaktu s anafylaktogenními látkami, imunoprofylaxi (antihistaminika) a u hmyzí alergie specifickou alergenovou imunoterapii. U anafylaktických reakcí vyvolaných hmyzím jedem je alergenová imunoterapie kauzálním postupem vítální indikací. Terapeutickou efektivitu prokázala injekční forma standardizovaných alergenových vakcín, podávaná po dobu 3 až 5 let, i déle. Tento léčebný postup je prováděn na specializovaných pracovištích oboru alergologie a klinické imunologie. Účinnost alergenové imunoterapie hmyzím jedem je vysoká, u vos více než 90 % a u včel v 75–80 % (20). V oblasti potravinové alergie je schválena v USA orální alergenová imunoterapie v indikaci těžkých alergických reakcí na burské ořechy, v EU není zatím povolena (21).

Závěr

Ze všech šokových situací má anafylaxe nejlepší prognózu, která je odvislá od rychlosti a kvality léčebné péče. Intramuskulárně podaný adrenalin je lékem první volby a neexistuje žádná kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe. Včasná aplikace je umožněna předplněným adrenalinovým autoinjektorem, který je určen pro rizikové pacienty k autoaplikaci, jedná se o léčbu život zachraňující. Autoinjektor s vyšším obsahem adrenalinu 0,5 mg může být s časovou výhodou použit lékařem v terénu, kdy při urgentním stavu nevznikne časová prodleva, která vzniká při manipulaci s ampulkou injekčního léku.

Intravenózní aplikace kalcia není při léčbě anafylaxe indikována, ve světle dnešních poznatků se jedná o léčbu obsolentní a „non lege artis“. Mezi další chyby, které mohou stav pacienta v anafylaxi zhoršit, je podcenění prvních symptomů a nezajištění přístupu do krevního oběhu.

V osudu rizikového pacienta bývá nedostatkem opomenutí následné péče s vybavením nemocného adrenalinovým autoinjektorem a opomenutí indikovat alergologické vyšetření.

LITERATURA

1. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69: 1008–1025.
2. Petrů V. Chyby a omyly v diagnostice a léčbě anafylaxe. *Postgrad Med* 2017; 19(3): 285–290.
3. Petrů V. Doporučený postup léčby anafylaktické reakce – update 2019, dokument ČSAKI, www.csaki.cz.
4. Tanno LK, Ganem F, Demoly P, et al. Undernotification of anaphylaxis deaths in Brazil due to difficult coding under the ICD-10. *Allergy* 2012; 67: 783–789.
5. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 813–819.
6. Panesar SS, Nwaru B, Hickstein L, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: protocol for a systematic review. *Clin Transl Allergy* 2013; 3: 9.
7. Edwards E, Kessler C, et al. Human factors engineering validation study for a novel 0.1-mg epinephrine auto-injector. *Allergy and Asthma Proceedings* 2018; 39(6): 461–465.
8. Petrů V, Krčmová I. Anafylaktická reakce. Praha: Jessenius Maxdorf, 2006: 3–95.
9. Worm M, Francuzik W, Renaudin JM, et al. Factors increasing the risk for a severe reaction in anaphylaxis: An analysis of data from the European anaphylaxis registry. *Allergy* 2018; 73: 1322–1330.
10. Krejsek J, Andrys C, Krčmová I. *Imunologie člověka*, Garamon s.r.o., 1. vydání, 2016: 213–221.
11. Wedi B, Gehring M. The pseudoallergen receptor MR-GPRX2 on peripheral blood basophils and eosinophils: Expression and function. *Allergy* 2020; 00: 1–14.
12. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy J* 2015; 8: 32.
13. Hamilton MJ, Hornick JL, Akin C, et al. Mast cell activation syndrome: a newly recognized disorder with systemic clinical manifestations. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128: 147–152.
14. Lieberman P. The 10-second rule and other myths about epinephrine and autoinjectors. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011; 107: 189–190.
15. Soar J, Perkins GD, Abbas G, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 8. Cardiac arrest in special circumstances: electrolyte abnormalities, poisoning, drowning, accidental hypothermia, hyperthermia, asthma, anaphylaxis, cardiac surgery, trauma, pregnancy, electrocution. *Resuscitation* 2010; 81: 1400–1433.
16. Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reaction? *Allergy* 2016; 71: 135–136.
17. De Schryver S, Halbrich M, Clarke A, et al. Tryptase levels in children presenting with anaphylaxis. Temporal trends and associated factors. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1138–1142.
18. Grabehenrich LB, Dölle S, Rüeff F, et al. Epinephrine in severe allergic reactions: The European anaphylaxis register. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6(6): 1898–1906.
19. Noimark L, Wales J, Du Toit G, et al. The use of adrenalin autoinjectors by children and teenagers. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 284–292.
20. Váchová M, Panzner P. Diagnostika alergie na Hymenoptera. *Alergie* 2017; 3: 173–180.
21. Gagné C. Peanut OIT Therapy Sees Success, Boosting Hope for FDA Approval. *Food Allergy, News* 2018; February 20: 1–2.
22. Finkelman F, Khodoun M, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 674–2680.