

Perioperačná anafylaxia

Štefan Trenkler

1. ÚVOD

Podávanie akéhokoľvek lieku môže byť spojené s nežiaducim účinkom. Svetová zdravotnícka organizácia definuje **nežiaduci účinok lieku** ako „akúkoľvek škodlivú alebo nežiaducu reakciu na látku, ktorá je podaná v štandardnej dávke a správnym spôsobom za účelom prevencie, diagnózy, liečby, alebo ovplyvnenia fyziologického stavu“.

Príčinou nežiaduceho účinku môže byť u každého jedinca a) **predávkovanie** (toxická reakcia), b) **vedľajší** nevyhnutný farmakologický **účinnok**, c) lieková **interakcia**. U vnímavých jedincov môže dôjsť k a) **intolerancii** lieku (zvýšená citlivosť na normálnu dávku), b) liekovej **idiosynkrázii** (geneticky podmienená), c) **alergickej** reakcii (zmenená imunitná odpoveď).

Alergické reakcie, ku ktorým dochádza počas anestézie, patria medzi komplikácie anestézie, ktoré môžu zvyšovať morbiditu a mortalitu pacientov v perioperačnom období. V praxi sa pozoruje stúpajúci výskyt týchto reakcií, čo môže súvisieť s meniacou sa praxou anestézie: a) vyšší počet polymorbidných pacientov, b) širšie používanie intravenózných látok, c) podávanie viacerých látok za sebou, d) podávanie látok vo forme bolusov. Preto sa prevencii a liečbe alergických reakcií počas anestézie musí venovať zvýšená pozornosť.

Výskum v oblasti anafylaxie (incidencia, patofyziológia, liečba, prognóza) je problematický, počnúc nejednotnými definíciami po zriedkavosť závažných príhod. V oblasti liečby anafylaxie síce existuje konsenzus expertov v mnohých aspektoch, ale závery vychádzajú iba z extrapolácií z retrospektívnych kazuistík, observačných štúdií a niekoľkých klinických štúdií.

2. DEFINÍCIE

Viedenský pediater Clemens von Pirquet použil vo svojej publikácii v roku 1906 po prvý raz výraz „alergia“, pod ktorým mal na mysli špecificky zmenenú reakciu organizmu. Slovo odvodil od gréckeho „allos“ – iný a „ergon“ – činnosť. **Alergická reakcia je prehnaná odpoveď imunitného systému na alergén** (precitlivenosť, hypersenzitivita). Keďže v experimentoch nedosiahol ochranu pred alergénom (pro-fylaxia) ale opak, proces nazval „ana-fylaxia“.

Alergické reakcie je možné rozdeliť na anafylaktické (pravé alergické) a anafylaktoidné (pseudo-alergické) reakcie. V klinickej praxi prebiehajú obe reakcie rovnakým spôsobom a nie je možné ich odlišiť. Niektoré alergény vyvolávajú dokonca oba typy reakcií.

Rôznorodosť mechanizmov sťažuje stanoviť **jednotnú definíciu anafylaxie**. Súčasný konsenzus (International Consensus on Anaphylaxis) (Simons, 2014) ju definuje ako „závažná, život ohrozujúca generalizovaná alebo systémová alergická alebo hypersenzitívna reakcia, vážna alergická reakcia s náhlym nástupom a rizikom smrti“. Americká akadémia alergie ju definuje ako „akútny, život ohrozujúci stav, podmienený rôznymi mechanizmami, s rôznou klinickou manifestáciou a závažnosťou, podmienený náhlym uvoľnením mediátorov z bazofilov a mastocytov“. V praxi sa výraz anafylaxia používa pre závažnú alergickú príhodu.

1. *Anafylaktická reakcia*: Základnou charakteristikou reakcie je jej **imunologický charakter**, t.j. antigén premostí dve molekuly IgE alebo IgM na povrchu mastocytov alebo bazofilov, pričom dôjde k masívnemu uvoľneniu histamínu a mediátorov zápalovej reakcie (aktivačná fáza). Predpokladom vzniku reakcie je predchádzajúca senzibilizácia (senzibilizačná fáza).

2. *Anafylaktoidná reakcia*: Ide o reakciu, ktorá nezahŕňa imunologické mechanizmy. Pôsobenie antigénu vedie k **priamemu uvoľneniu** mediátorov odpovede. Preto k tejto reakcii môže dôjsť už pri prvom kontakte organizmu s alergénom (opiáty, jedy, aspirín, hyperosmolárne látky a pod).

3. *Idiopatická anafylaxia*: Príčinu nie je možné zistiť.

Presná klasifikácia pozorovanej reakcie nie je niekedy možná ani laboratórnymi metódami, pretože u anafylaktickej reakcie sa nemusí podariť identifikácia imunologického mechanizmu; reakcia sa nesprávne označí za anafylaktoidnú.

Atopia je dedične podmienená precitlivosť včasného typu na určitý alergén alebo skupiny alergénov. Jej podstatou je zvýšená protilátková odpoveď v triede IgE, čo ma za následok, že atopik odpovedá uvoľnením mediátorov anafylaxie už na veľmi nízke dávky alergénu a tvorba špecifických IgE pretrváva veľmi dlho. Okrem toho, je prítomná nadmerná reaktivita hladkých svalov bronchov na histamín a iné mediátory anafylaxie. Medzi atopické choroby patrí atopická astma, rinitída, ekzém, urtikária a niektoré potravinové alergie. Atopia je vlastnosť, anafylaxia je reakcia, u atopikov nadmerná.

Gell a Coombs rozdelili anafylaktické reakcie do štyroch skupín:

Typ I: Reakcia je sprostredkovaná imunoglobulínom E (IgE), výnimočne IgG. Alergén sa viaže na dve molekuly IgE na povrchu mastocytu. Ide o včasný typ reakcie, ktorý sa manifestuje príznakmi od rinokonjunktivitis cez astmu, gastrointestinálne problémy až po anafylaktický šok.

Typ II a,b: Cytotoxická reakcia na základe interakcie medzi antigénom a protilátkou za účasti komplementu s následnou deštrukciou buniek. Tento typ charakterizuje hemolytickú anémiu, trombocytopéniu, mysteniú gravis, či reakciu po podaní protamínu.

Typ III: Reakcia charakterizovaná tvorbou imunitných komplexov s aktiváciou neutrofilov, trombocytov a komplementu. V klinike sa prejavuje ako anafylaxia z imunitných komplexov, sérová choroba a alergická vaskulitída.

Typ IV a1, a2, b: Reakcia neskorého typu s účasťou T-buniek v mieste primárneho kontaktu s antigénom. Príkladom je kontaktná alergia, precitlivosť tuberkulínového typu, reumatická arthritída, atopický ekzém.

Táto klasifikácia je určitým zjednodušením, pretože reakcie môžu zahrňovať viac ako jeden mechanizmus. Anestéziológ sa v praxi stretáva najčastejšie s reakciami typu I a III.

Okamžité alergické reakcie rozdelili Neugebauer a Bochner do piatich skupín:

Trieda A (IgE závislé reakcie): Zosieťovaním špecifických protilátok na mastocytoch a bazofiloch za účasti IgE dochádza k uvoľneniu preformovaných a novo syntetizovaných mediátorov (typ I podľa Coombsa).

Trieda B (reakcie za účasti imunitných komplexov alebo komplementu): Závisí od tvorby imunologických komplexov a komplementu a zodpovedá včasnej reakcii III. typu. Na reakcii sa zúčastňujú aj IgG, IgA a IgM protilátky. Príkladom tohto typu sú reakcie na krvné prípravky a dextranové roztoky.

Trieda C (neimunologická stimulácia mastocytov): Do tejto triedy patria anafylaktoidné reakcie s priamym uvoľnením histamínu a ďalších mediátorov z mastocytov bez imunologických mechanizmov.

Trieda D (modulácia metabolizmu kys. arachidonovej): Ide o nerovnováhu medzi metabolizmom kyseliny arachidonovej so zvýšenou produkciou leukotriénov, zvlášť eozinofilmi dýchacieho traktu, ako aj zvýšenú citlivosť voči týmto mediátorom.

Trieda E (námaha): Do tejto skupiny patria príhody pri veľkom zaťažení, či pri príjme niektorých zložiek stravy, hlavne u mladých ľudí a v noci. Presný patofyziologický mechanizmus tejto reakcie nie je známy.

Anaphylaxis factitia sa zaraďuje do skupiny Münchhausenovho syndrómu.

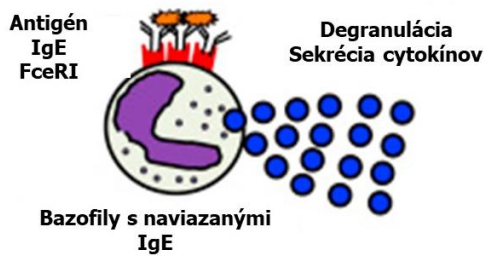
3. PATOFYZIOLÓGIA

Spoločnou koncovou cestou anafylaktickej a anafylaktoidnej reakcie je stimulácia mastocytov (v tkanive) a bazofilov (v krvi) s následným vstupom Ca^{2+} do vnútra bunky. Nasleduje uvoľnenie preformovaných mediátorov z granúl, resp. ich syntéza de novo. Na reakcii sa môžu zúčastniť aj neutrofily a makrofágy.

Mastocyty a bazofily môžu byť aktivované troma spôsobmi:

- a) premostenie Fc receptorov IgE alebo IgG protilátkami
- b) anafylatoxínmi pri aktivácii komplementu (C3a, C4a, C5a)
- c) priama aktivácia alergénom.

Jedným z hlavných mechanizmov anafylaxie je účasť IgE protilátok (obr. 1).



Obrázok 1 Aktivácia bazofilov IgE protilátkami

Imunglobulín E, ktorého koncentrácia v krvi u zdravých jedincov je nízka, sa viaže na receptor FcεRI na povrchu krvných bazofilov a tkanivových mastocytov, ale aj neutrofilov, eozinofilov, monocytov/makrofágov a doštičiek. Pri premostení antigén špecifických IgE bivalentnými alebo multivalentnými alergénmi dochádza k aktivácii buniek s uvoľnením preformovaných mediátorov. Zloženie uvoľnených mediátorov závisí od vyvolávajúcej príčiny. U niektorých jedincov sa na reakcii zúčastňujú IgG protilátky.

Preformované mediátory (histamín, serotonín, chymáza, tryptáza, neutrofilový chemotaktický faktor – NCF, eozinofilový chemotaktický faktor anafylaxie – ECF-A, eozinofilový kationický proteín – ECP,) sa nachádzajú v granulách mastocytov.

Novo syntetizované mediátory sa tvoria z kyseliny arachidonovej (leukotriény, prostaglandíny, prostacyklíny, doštičky aktivujúci faktor - PAF, pomaly reagujúce látky anafylaxie – SRSA/CysLT, bradykinín, C3a/C5a, kyslíkové radikály) pomocou lipo- a cyklooxygenázy.

Histamín vyvoláva v organizme bronchokonstrikciu, začervenanie kože, bolesti hlavy a prechodné hemodynamické zmeny. Obštrukciu dýchacích ciest a tachykardiu podmieňujú H1, ostatné príznaky H1 a H2 receptory.

PAF sa podieľa na agregácii doštičiek a na rôznych zápalových a imunitných procesoch. Tvorí sa v pľúcnych mastocytoch a krvných bazofiloch, ale aj v ďalších bunkách. Pôsobí synergicky s histamínom.

CysLT sa označujú aj ako slow-reacting substance of anaphylaxis. Skupinu tvoria bioaktívne LTB4, LTC4 a LTD4. Syntetizujú sa z kys. arachidonovej v mastocytoch, bazofiloch a makrofógoch.

Tryptáza je hlavným proteínom mastocytov; tvorí 25 % ich obsahu. Uvoľňuje sa spolu s heparínom pri degranulácii mastocytov. Priamo aktivuje C₃, ale jej úloha nie je celkom jasná.

Prostaglandín E indukuje senzibilizáciu receptorov bolesti a vedie k horúčke, vazodilatácii a bronchodilatácii.

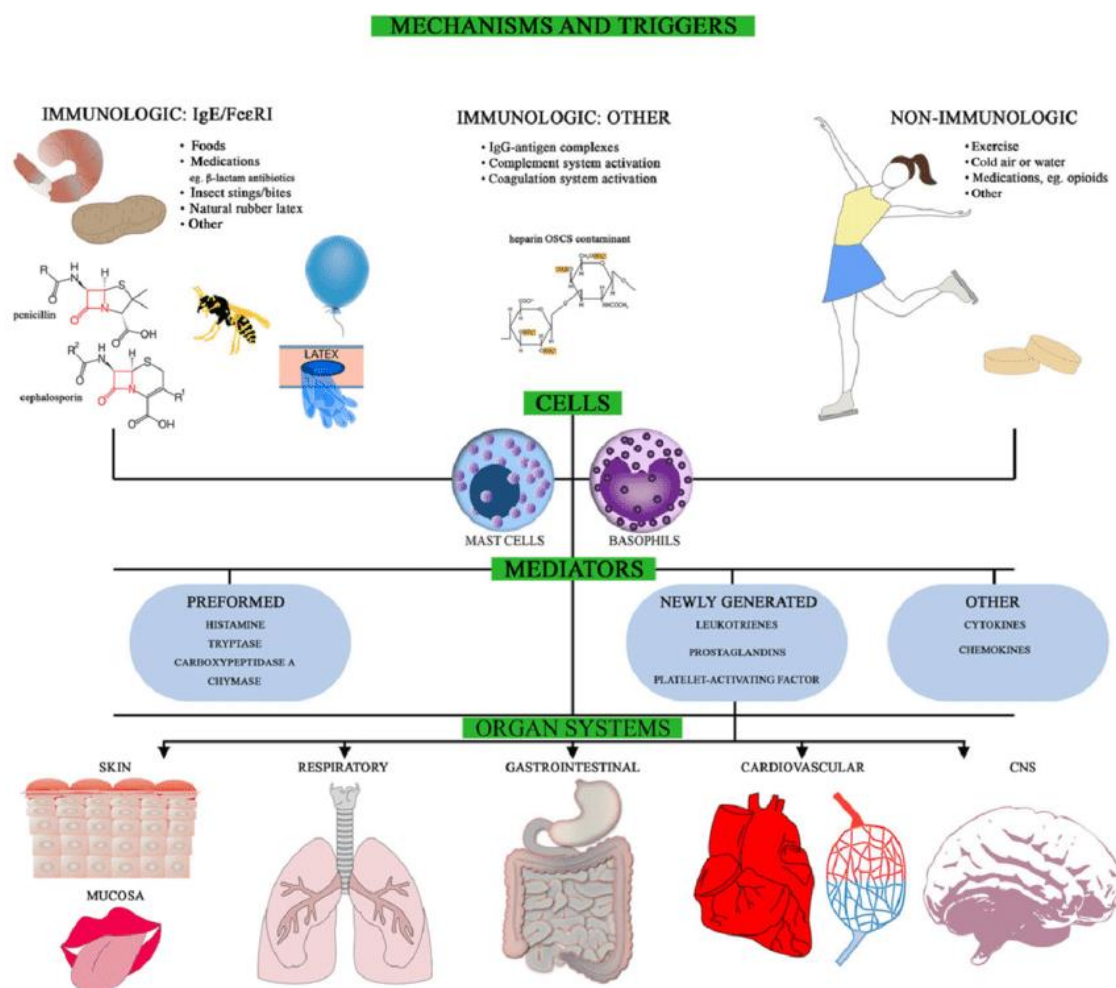
Kininogenázy tvorbou kinínu navodzujú vazodilatáciu a edém.

Mediátory s chemotaxiou pre makrofágy a leukocyty

Eosinophil chemotactic factor of anaphylaxis (ECF-A) je chemotaktický mediátor, ktorého úloha v alergickej reakcii nie je celkom známa. Môže priťahovať eozinofily, ktoré produkujú enzýmy štiepiace histamín, čím sa znižuje závažnosť reakcie.

Neutrophil chemotactic factor (NCF) je podobný faktor pre neutrofilý.

Jednotlivé mediátory majú rôzny vplyv na hladkú svalovinu, cievnu permeabilitu a srdcový sval. Tieto faktory prispievajú k rôznym klinickým prejavom alergickej reakcie (obr. 2).



Obrázok 2 Mechanizmy anafylaxie

4. INCIDENCIA

Stanoviť incidenciu perioperačnej anafylaxie nie je jednoduché, pretože je k tomu potrebné poznať počet podaných anestézií a počet zistených alergických reakcií. Zistiť presnú hodnotu týchto parametrov je obtiažne; príhody sú zriedkavé, náhodné, je nejednotnosť diagnóz, rôzna patofyziológia, diagnóza alergickej príhody nie je vždy jednoznačná, reakcie sa dôsledne nehlásia a interpretácia testov je zložitá. Navyše, existujú rozdiely medzi krajinami. Na presné stanovenie incidencie závažnej alergickej reakcie s 5% hranicou spoľahlivosti by bolo potrebné vyhodnotiť 30 miliónov pacientov. Ešte horšia je situácia pri snahe odhadnúť incidenciu pre jednotlivé látky. Napriek tomu boli publikované štúdie z Francúzska (najlepšia databáza a sieť ambulancií), UK (NAP 6), USA, Austrálie/Nového Zélandu, škandinávskych a ďalších krajín, ktoré sa pokúsili čo najpresnejšie stanoviť tieto hodnoty (Mertes, 2016; Cook, 2018). Incidencia, vrátane účasti liekov, je medzi krajinami značná.

Celosvetovo sa incidencia perioperačnej anafylaktickej reakcie odhaduje na 1 : 2500 až 1 : 18 000 anestézií. Podiel reakcií sprostredkovaných IgE protilátkami je podobný, 50 - 60 %. Vo Francúzsku je výskyt anafylaktických príhod 1 : 10 000 anestézií s trikrát vyšším podielom žien. Mortalita, napriek monitorovanému prostrediu, nie je zanedbateľná. V USA a Japonsku je 4 - 4,8 %, ale v Západnej Austrálii iba 1,4 %. Mortalita na relaxanciá je 9 % v UK a 4,1 % vo Francúzsku. Výrazne klesol podiel latexu.

4.1 Trigery (tab. 1, tab. 2)

Myorelaxancia

Vo všetkých publikovaných prácach sa na prvom mieste alergických reakcií nachádzajú myorelaxancia (70 - 80 % intraoperačných reakcií, 1 : 3500 - 1 : 20 000 anestézií). Incidencia závisí od frekvencie používania jednotlivých prípravkov. V 85 % sú postihnuté ženy. Najčastejším vyvolávateľom je succinylcholí (54 %), potom vecuronium, pričom tu existujú značné regionálne rozdiely; vyššiu incidencia hlásia UK, Belgicko, Španielsko, Austrália, nižšiu USA Švédsko a Dánsko. Atracurium nie je častejším vyvolávateľom reakcie ako iné relaxancia, spôsobuje ale silnejšie nešpecifické uvoľňovanie histamínu. U 60 % pozitívnych pacientov existuje skrížená reaktivita, napr. medzi pancuroniom a vecuroniom.

Prakticky všetky relaxancia obsahujú dve kvartérne amóniové skupiny, čo vedie k hustému premosteniu IgE protilátok na povrchu bazofilov s následným mohutným uvoľnením histamínu. To vysvetľuje skríženosť a závažnosť reakcií. Kvartérne/terciárne amóniové soli sa nachádzajú vo vlasových prípravkoch, dezinfekčných prostriedkoch, bielinách; pri ich používaní môže dôjsť k senzibilizácii pacienta a k reakcii už pri prvom styku s relaxanciou! Nešpecifické uvoľnenie histamínu sa pozoruje okrem t-tubokurarínu u atrakúria a mivakúria.

Sugammadex (Bridion), ktorý sa skúša ako antidótum pri anafylaktickej reakcii, má podľa Japonských autorov podobnú incidencia anafylaxie ako vecuronium (Takazwa, 2016). Na reakcii sa podieľajú IgE protilátky. Napriek pozitívnym kazuistikám, závery z experimentov a retro-spektívnej štúdie naznačujú, že podanie sugammadexu nemá potenciál zmeniť klinický priebeh rozbehnutej anafylaktickej reakcie (Clarke, 2012, Platt, 2015).

Intravenózne anestetiká

Thiopental. Thiopental je riziková látka, hlavne pri neskorých reakciách, hoci príčinnú súvislosť je ťažké stanoviť. Uplatňuje sa tak anafylaktický, ako aj anafylaktoidný mechanizmus. Podľa dvoch štúdií je incidencia 1 : 20 000. Pacienti, u ktorých dôjde k reakcii, často predtým absolvujú i väčší počet anestézií thiopentalom bez akejkoľvek príhody, k reakcii ale môže dôjsť aj pri prvom podaní. Reakcie na pentotal a methohexital sú veľmi zriedkavé, pretože neobsahujú atóm síry, ktorý podmieňuje vyššie uvoľňovanie histamínu u thiopentalu. Existuje skrížená reaktivita s inými barbiturátmi.

Propofol. Aj po zmene rozpúšťadla z cremoforu na intralipid sa sporadicky pozorujú život ohrozujúce reakcie, ktorých presná incidencia nie je známa. Štúdie nepotvrdzujú vzťah medzi alergiou na vajcia a alergiou na lecitín v propofole a upustenie od propofolu u pacientov s alergiou na vajcia alebo sóju sa dnes neodporúča.

Iné intravenózne anestetiká

Boli popísané aj reakcie na midazolam, etomidát a ketamín, ale tieto reakcie sú extrémne zriedkavé. Droperidol blokuje v pečeni enzým histamín-N-methyl-transferáza, ktorý sa podieľa na metabolizme histamínu, preto ho treba podávať opatrne pacientom s rizikom nešpecifického uvoľnenia histamínu.

Inhalačné anestetiká

Inhalačné anestetiká sú považované za bezpečné, v literatúre nie je žiadna zmienka o anafylaxii na inhalačnú látku.

Opioidy

Výrazné uvoľnenie histamínu a tryptázy sa vyskytuje pri anafylaktoidnej reakcii u morfinu; zistili sa aj špecifické IgE protilátky (1,6 % reakcií). Pri lokalizovanej aktivácii mastocytov v koži sa objavuje pruritus, začervenanie, hypotenzia. Morfín (kodeín, petidín) uvoľňuje z mastocytov histamín a tryptázu, ale nie prostaglandíny a leukotriény. Boli popísané aj reakcie na fentanyl, sufentanil a alfentanil, ale tieto reakcie sú tiež veľmi zriedkavé. Skrížená reakcia existuje iba medzi morfinom a kodeínom.

Nesteroidné antiflogistiká

Aspirín senzitivná astma bronchiale je anafylaktoidná reakcia, ktorej mechanizmus nie je presne známy. Uvažuje sa o priamom uvoľnení histamínu, resp. inhibície COX1. Je popísaná aj účasť špecifického IgE. Táto reakcia sa pozoruje u všetkých periférnych analgetík v závislosti od útlmu cyklooxygenázy.

Antibiotiká

Ich podiel v perioperačnom období sa zvyšuje, podieľajú sa na 40 - 50 % reakcií v USA a Španielsku. Vo Francúzsku podiel narástol z 2 na 20 % a antibiotiká sú tu druhou najčastejšou príčinou IgE anafylaxie. Najčastejšie ide o panicilíny a cefalosporíny. Vankomycín a chinolóny pôsobia cez priame uvoľnenie histamínu. V štúdií NAP 6 bolo zistené poradie reakcie na ATB: co-amoxiclav, teicoplanin, cefuroxim, gentamycin.

Latex

Alergia na latex mala v 80-tych rokoch stúpajúcu tendenciu, zvlášť keď sa na základe odporúčaní FDA začali široko používať ochranné rukavice (vrátane prevencie HIV). Až 7 - 13 % lekárov a 40 % inštrumentárov udávalo alergiu na latex. Na perioperačných reakciách sa latex podieľal 12,5 %. Okrem iritačnej a alergickej dermatitis (typ IV) sa uplatňuje IgE sprostredkovaná anafylaxia vyvolaná bielkovinami obsiahnutými v latexe, ktoré sú naviazané aj na použitý púder. Existuje skřížená reakcia s ovocím, ako je avokádo, banány, kiwi, gaštany.

V súčasnosti sa z viacerých dôvodov (zníženie podielu bielkovín, upustenie od pudrovania, iné materiály) podiel latexu na anafylaktických reakciách znižuje, vo Francúzsku je na štvrtom mieste. Pri vzniku nejasej kritickej situácie počas anestézie treba ale myslieť aj na možnosť reakcie na latex (rukavice, katétre, gumené zátky liekoviek, porty infúzných súprav, púder z rukavíc). Reakcia sa objavuje od 15 minút od začiatku anestézie a zhoršuje sa počas ďalších 5 - 10 minút. Priebeh môže byť bifázický. Rizikové skupiny sú pacienti, hlavne deti a mladiství, vyžadujúci opakované operácie (spina bifida).

Lokálne anestetiká

Nepriaznivé účinky lokálnych anestetík sú iba výnimočne podmienené alergickou reakciou; samotné lokálne anestetiká nevedú k uvoľneniu histamínu, nepozorovala sa ani účasť IgE. Častejšie ide o reakcie na rozpúšťadlá a konzervačné látky u esterov, resp. prejavy predávkovania (toxický účinok), účinok adrenalínu alebo i.v. podania. V mnohých prípadoch, hlavne v zubnom lekárstve, ide o psychologickú reakciu na celkovú situáciu, vazovagálnu synkopu, intoleranciu. V prípade pozitívneho kožného testu treba testovať aj aditíva – metylparaben, paraben, metabisulfit.

Chlorhexidín

V súčasnosti sa v medicíne široko používa ako antiseptikum a dezinficiens. Anafylaxia sa pozoruje pri aplikácii na kožu, do oka, kúpeľa, pri použití katérových gélov a antiseptických centrálnych žilových katétrov. Senzibilizácia vzniká pri použití rôznej kozmetiky a hygienických prípravkov. Existujú výrazné rozdiely medzi krajinami, zrejme v závislosti od frekvencie používania v operačnej sále.

Farbivá

V súčasnosti sa modré farbivá (triarylmetan, patentná modrá V, isosulfan modrá) široko používajú v chirurgii na identifikáciu sentinelových lymfatických uzlín. Pôsobia alergicky cez IgE i priame uvoľňovanie histamínu. Alternatívou je metylénová modrá s menšou molekulou ale aj u nej sa pozorujú reakcie. Treba počítať so vznikom reakcie 30 minút po podaní farbiva.

Koloidné roztoky a krvné prípravky

Všetky syntetické *koloidy* vyvolávajú alergickú reakciu s frekvenciou 0,033 - 0,22 %, pričom žiadna štúdia nepreukázala podstatnejšie rozdiely medzi jednotlivými typmi koloidov čo do incidencie alergickej reakcie. Tieto reakcie sú zriedkavé u pacientov v šoku a je málo pravdepodobné, že sa na nich zúčastňuje IgE.

Krvné konzervy: V skladovanej krvi dochádza postupne k uvoľňovaniu mediátorov a buniek. Aj pretlakové podanie vedie k zvýšeniu hladiny histamínu. U pacientov s pozitívnou anamnézou by sa mali podávať iba premyté erytrocyty.

RTG kontrastné látky

Väčšina reakcií má charakter anafylaktoidnej reakcie, imunitný mechanizmus je zriedkavý. Incidencia ľahkých reakcií je 1 : 2000, ťažkých 1 : 20 000, letálnych 1 : 40 000. Incidencia u atopikov je pri prvom kontakte rovnaká ako u celkovej populácie. Pri opakovanom vyšetrení sa zvyšuje z 10 - 15 % na 30 %. Kontrastné látky s nízkou molekulovou hmotnosťou znižujú incidenciu 2 - 6 krát.

Tabuľka 1 Vývoj trigerov anafylaxie vo Francúzsku (Mertes, 2012)

	1984-1989 <i>n</i> = 821 %	1990-1991 <i>n</i> = 813 %	1992-1994 <i>n</i> = 1030 %	1994-1996 <i>n</i> = 734 %	1997-1998 <i>n</i> = 486 %	1999-2000 <i>n</i> = 518 %	2001-2002 <i>n</i> = 502 %
NMBAs	81,0	70,2	59,2	61,6	69,2	58,2	54
Latex	0,5	12,5	19,0	16,6	12,1	16,7	22,3
Hypnotiká	11,0	5,6	8,0	5,1	3,7	3,4	0,8
Opioidy	3,0	1,7	3,5	2,7	1,4	1,3	2,4
Koloidy	0,5	4,6	5,0	3,1	2,7	4,0	2,8
Antibiotiká	2,0	2,6	3,1	8,3	8,0	15,1	14,7
Iné	2,0	2,8	2,2	2,6	2,9	1,3	3,0
Spolu	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %

n = počet prípadov

Tabuľka 2 Distribúcia predpokladaných trigerov perioperačnej anafylaxie v rokoch 2014-2015 podľa NAP6 (Kemp, 2017)

Látka	Podiel (%)
Myorelaxancia	38,5
Antibiotiká	38,3
Farby, kontrastné látky	6,7
Chlorhexidín	3,9
Analgetiká	3,3
Koloidy	2,8
Latex	1,5
Hypnotiká	0,9
Antiemetiká	0,9
Transfúzie	0,6
Antagonisty	0,5
Lokálne anestetiká	0,5
Iné	1,6

4.2 RIZIKOVÉ FAKTORY

Pohlavie

Alergické reakcie, hlavne u relaxancií, sa vyskytujú trikrát častejšie u žien ako u mužov; predpokladá sa, že ženy majú vyššiu potenciu pre nešpecifické uvoľnenie histamínu. Medzi chlapcami a dievčatami rozdiely nie sú.

Vek

Až 80,5 % reakcií sa vyskytuje vo veku 14 - 60 rokov. Vo vyššom veku sa znižuje závažnosť reakcií, ale nie ich incidencia.

Strach, stres

U pacientov s výrazným emočným stresom a pocitom strachu/úzkosti sa pozoruje zvýšená incidencia anafylaktoidných reakcií.

Atopia, predchádzajúca expozícia

Štúdie, sledujúce výskyt alergie počas anestézie u atopikov, priniesli nejednotné výsledky, keď viacerí autori nezistili rozdiely medzi celkovou populáciou a atopikmi. Väčšina pacientov vo všetkých štúdiách, u ktorých došlo k alergickej reakcii, nemala v anamnéze atopiu a väčšina pacientov s pozitívnou anamnézou mala anestéziu bez akýchkoľvek prejavov alergickej reakcie. Pozitívna anamnéza má iba veľmi nízku špecificitu a senzitivitu a značne vysoký počet falošne pozitívnych alarmov. Zdá sa, že anafylaktoidné reakcie sa u atopikov nevyskytujú častejšie ako u normálnej populácie, pričom pohotovosť na reakciu závisí od typu alergénu. Atopická predispozícia je dedičná.

Pri známej alergii na lieky je riziko opakovania príhody pre anafylaktické reakcie 40 - 60 %, pre anafylaktoidné reakcie 20 - 30 %. Pri opakovaných anestéziách stúpa riziko anafylaktickej reakcie, ale opakované narkózy nezvyšujú riziko anafylaktoidnej reakcie.

Reaktivita organizmu

Klinická odpoveď organizmu závisí aj od schopnosti jednotlivca uvoľňovať histamín a pohotovosti reagovať na jeho uvoľnenie.

Výrazná variabilita uvoľnenia histamínu po aplikácii rôznych liekov a stimulov sa odráža v rôzne vysokej hladine histamínu v plazme a rozsahu uvoľnenia histamínu z jednotlivých mastocytov. Na jednom konci spektra sú pacienti s mastocytózou a „super responderi“, u ktorých dochádza k masívnemu uvoľneniu histamínu. Pacienti s alergiou, atopiou a astmou môžu mať zvýšenú pohotovosť na uvoľňovanie histamínu a na reakciu na jeho účinok.

Astma

Astma, zvlášť neliečená, sa považuje za dôležitý rizikový faktor pre anafylaktickú príhodu, vrátane rizika úmrtia.

Šok

V šoku sa alergická reakcia vyskytuje iba výnimočne. Vzhľadom na aktiváciu endogénnych catecholamínov sa inhibuje uvoľňovanie mediátorov a ich účinok. Podobne utlmenú odpoveď majú pacienti s imunosupresiou.

Rizikové faktory vo vzťahu k lieku

Makromolekulárne látky sú prirodzenými antigénmi. Menšie molekuly sa ako haptény môžu naviazať na bielkovinu a získať tak antigénne vlastnosti. Relaxanciami obsahujú dve kvartérne amóniové skupiny, čo z nich robí bivalentné antigény.

Iné faktory

U pacientov, ktorí užívajú beta-blokátory, sa alergická reakcia manifestuje skôr bradykardiou, pričom na liečbu sú potrebné vyššie dávky sympatomimetických liekov. Podobne je tomu pri epidurálnej anestézii.

Alergická reakcia je výraznejšia u pacientov, ktorí majú poruchu systému renín/angiotenzín. Zlyhanie ochranných mechanizmov by mohlo vysvetľovať chýbanie korelácie medzi hladinou protilátok, odpoveďou na histamín a uvoľňovaním histamínu a závažnosťou reakcie.

Zvýšená hladina histamínu sa pozoruje u pacientov s polytraumou, v septickom šoku, s krvácaním do tráviaceho traktu, ileom, chronickou renálnou insuficienciou, po ožiarení. Nie je jasné, či pacienti zvýšene reagujú na vyššiu hladinu histamínu, alebo je táto situácia rizikom pre vznik alergickej reakcie. Prolongovaná vyššia hladina histamínu sa považuje za prognosticky nepriaznivý faktor.

5. KLINICKÝ OBRAZ

K alergickej reakcii môže dôjsť kedykoľvek v priebehu anestézie, najčastejšie sa ale vyskytuje po úvode do anestézie (90 %). V čase zistenia reakcie táto môže byť už v pokročilom štádiu vývoja.

Klinické príznaky uvoľnenia mediátorov sú značne rôznorodé v závislosti od spektra uvoľnených mediátorov, ich množstva a časovej postupnosti. Mediátory vo všeobecnosti spôsobujú na hladkej svalovine dýchacích ciest bronchokonstrikciiu, periférnych ciev vazodilatáciu; ďalej zvyšujú permeabilitu kapilár a sekréciu exokrinných žliaz.

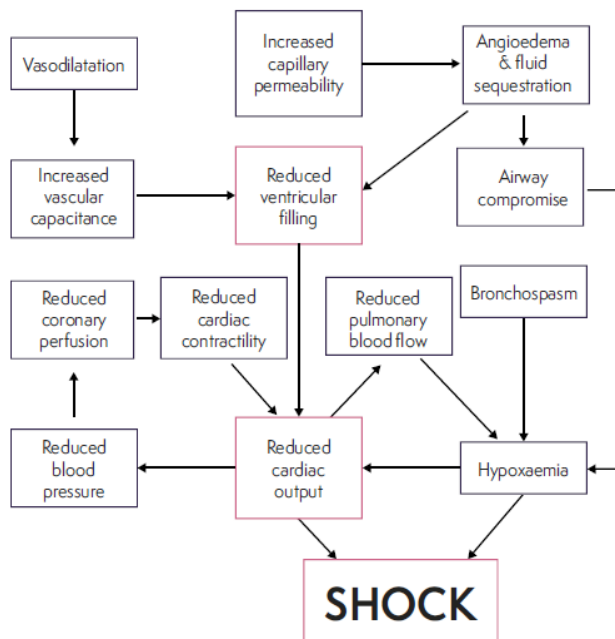
Závažnosť príznakov do určitej miery koreluje s hladinou mediátorov v krvi, ale ich lokálne uvoľnenie môže viesť k dramatickým príznakom pri nízkej hladine v systémovej cirkulácii. Veľmi vysoké hladiny histamínu a tryptázy sú spojené so závažnou reakciou a svedčia pre imunologický mechanizmus. Úloha priameho uvoľnenia histamínu pri závažných reakciách je menej jasná. Histamín môže byť jediným mediátorom u závažnej reakcie, zvlášť u kardiakov užívajúcich beta-blokátor, ale priame uvoľnenie je vzhľadom na krátky polčas histamínu prechodné. Pretrvávajúca vysoká hladina sa u závažných reakcií nezistila, ale pozdné hemodynamické zlepšenie po podaní H₂ blokátora svedčí o tom, že k tomu môže dôjsť. Perzistujúca závažná reakcia svedčí pre uvoľnenie iných mediátorov.

Klinické príznaky podľa systémov:

- Mukodermálne: svrbenie, kýchanie, urtikária, erytém
- Gastrointestinálne: nauzea, vracanie, hnačka
- Respiračné: bronchospazmus, laryngospazmus, rhinitis, edém laryngu
- Konjunktivitída, periorbitálny edém
- Vaskulárne: hypotenzia, tachykardia, bradykardia
- Vazomotorické: bolesti hlavy, tachykardia, začervenanie tváre, arytmia
- Vazovagálne: bledosť, bradykardia, závraty, nauzea, kolaps
- Osmotické: angioedém, edém laryngu, edém pľúc Iné: horúčka, DIC, artralgie

Bronchospazmus je v 10 % jediným prejavom alergickej reakcie a tento príznak sa aj najťažšie lieči; u astmatikov sa pozoruje v 100 %. Látky ako atracurium môžu uvoľniť veľké množstvo histamínu priamo z pľúcnych mastocytov, tento mechanizmus je ale menej častý ako anafylaxia. Na druhej strane uvoľnenie histamínu po podaní morfinu iba výnimočne vedie k bronchokonstrikcii.

Pľúcny edém je nízkotlakový membránový edém so zvýšenou priepustnosťou kapilár spojený s deficitom tekutín.



Počas anestézie býva prvým príznakom bronchospazmu problém s insufláciou dýchacej zmesi a desaturácia pacienta. Problémy s insufláciou vedú anesteziológa často k výmene kanyly, takže pri neskoršom posudzovaní môže byť situácia hodnotená ako intubácia do ezofagu. Príznaky intubácie do ezofagu sa ale zvyčajne objavujú neskôr ako príznaky alergie.

Anafylaktický šok je najťažšou formou alergickej reakcie. Výrazný pokles krvného tlaku pri vazodilatácii a hypovolémii pre zvýšenú priepustnosť kapilár (hemokoncentrácia) môže byť spojený s edémom laryngu, bronchospazmom, angioedémom, urtikáriou, erytémom a depresiou myokardu.

Obrázok 3 Patofyziológia anafylaktického šoku (Cook, 2018)

Diagnóza perioperačnej anafylaxie je sťažena: pacient nekomunikuje, kožné príznaky môžu byť skryté pod rúškami, poruchy ventilácie a cirkulácie majú viacero príčin. Príhoda do 30 minút je vyvolaná antibiotikom alebo indukčnými látkami, po 30 minútach latexom, protamínom, farbivom, koloidmi/krvou.

So zlyhávaním cirkulácie korelujú hodnoty kapnografie, nízke hodnoty po úvode do anestézie, alebo náhly pokles počas anestézie pri stabilnej ventilácii (pod 2,6 kPa), korelujú s prítomnosťou a závažnosťou anafylaktickej reakcie. Bronchokostriekcia sa môže manifestovať krivkou v tvare žraločej plutvy (Gouel-Chéron, 2017).

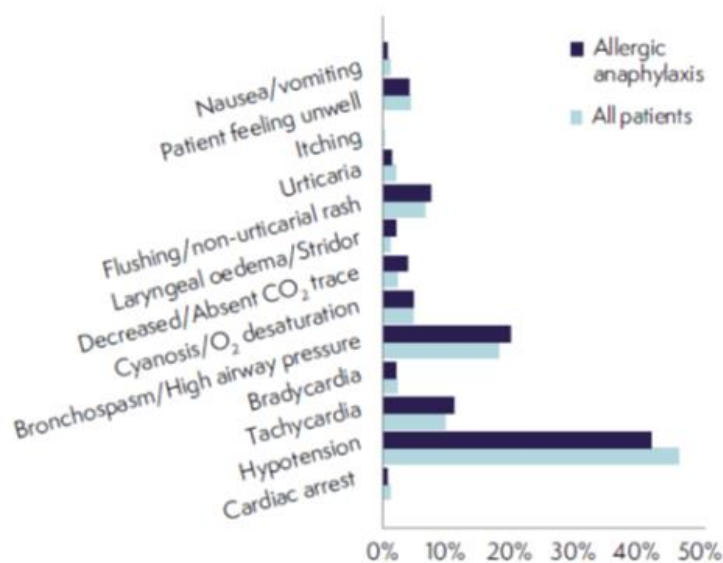
Medzinárodný konsenzus (Sampson, 2006) definoval **klinické kritériá pre anafylaxiu**:

Anafylaxia je vysoko pravdepodobná, ak je splnené ktorékoľvek z nasledujúcich 3 kritérií:

1. Akútny nástup ochorenia (niekoľko minút až niekoľko hodín) s postihnutím kože, sliznice tkaniva alebo oboch (napr. generalizované pupence, pruritus alebo začervenanie, opuchnuté pery-jazyk-uvula) a aspoň jedno z nasledujúcich
 - a. Respiračné postihnutie (napr. dýchavičnosť, piskot-bronchospazmus, stridor, hypoxémia)
 - b. Znížený TK alebo príznaky dysfunkcie koncových orgánov (napr. hypotenzia, synkopa)
2. Dve alebo viac z nasledujúcich skutočností, ktoré sa objavia rýchlo po vystavení pravdepodobnému alergénu u tohto pacienta (minúty až niekoľko hodín):
 - a. Postihnutie tkaniva kože-sliznice (napr. generalizované pupence, svrbenie, opuchnuté pery-jazyk-uvula)
 - b. Respiračné postihnutie (napr. dýchavičnosť, piskoty-bronchospazmus, stridor, hypoxémia)
 - c. Znížený TK alebo pridružené symptómy (napr. hypotenzia, synkopa, inkontinencia)
 - d. Pretrvávajúce gastrointestinálne príznaky (napr. bolesť brucha, zvracanie)
3. Zníženie TK po expozícii známym alergénom (minúty až niekoľko hodín):
 - a. Dojčatá a deti: nízky TKs (pre vek špecifické) alebo vyše 30% zníženie TKs
 - b. Dospelí: TKs nižší ako 90 mm Hg alebo > 30% pokles voči východzej hodnote.

Tabuľka 3 Klinické príznaky anafylaxie vo Francúzsku (Mertes, 2003)

Klinické príznaky	Anafylaxia N = 518	
	Pacienti (počet, %)	Samostatný príznak
KV príznaky	387 (74,7)	
Hypotenzia	90 (17,3)	2
Kolaps obehu	264 (50,8)	32
Bradykardia	7 (1,3)	0
Zastavenie srdca	31 (5,9)	10
Bronchospazmus	207 (39,8)	7
Kožné príznaky	374 (71,9)	50
Angioedém	64 (12,3)	-



Obrázok 4 Prvé príznaky anafylaxie podľa NAP 6 (Cook, 2018)

Rozdelenie alergických príhod podľa závažnosti je v tabuľke 4.

Tabuľka 4 Štádiá a príznaky alergickej reakcie

Štádium	Príznaky
0	Lokálne ohraničená kožná reakcia
I	Ľahké celkové príznaky - generalizovaná kožná reakcia (flush, generalizovaná urtikária, pruritus) - slizničná reakcia (napr. nos, spojovky) - celkové reakcie (napr. nepokoj, bolesti hlavy)
II	Výrazná celková reakcia (plus kožné príznaky) - porucha krvného obehu (zmeny krvného tlaku/pulzu) - dyspnoe (kašeľ, ľahké dyspnoe, začínajúci bronchospazmus) - nauzea, vracanie, odchod moču, stolice
III	Závažná celková reakcia - šok, arytmia - bronchospazmus so závažným dyspnoe, cyanóza porucha vedomia
IV	Zlyhanie vitálnych orgánov - zastavenie dýchania/obehu

6. DIFERENCIÁLNA DIAGNÓZA

Diagnóza anafylaxie nerobí problémy, ak sú prítomné klasické príznaky ako začervenanie kože, urtikária a edém, ktoré sa objavujú čoskoro po podaní látky. Alternatívne hypotézy nesmú spomaliť promptnú identifikáciu anafylaxie s promptnou liečbou.

Akútne poruchy

Akútna astma
Akútna generalizovaná urtikária
Akútny angioedém
Akútna anxieta/atak
Kardiovaskulárna príhoda
(akútny IM, pľúcny edém
PNO, tamponáda srdca

Šok

Hypovolemický
Kardiogénny
Septický
Distribučný

Flush syndrómy (začervenanie)

Karcinoid
Perimenopauza
Syndróm červeného muža (vankomycín)
Feochromocytóm

Stavy s produkciou histamínu

Mastocytóza
Bazofilná leukémia

7. Manažment (obr. 5)

V literatúre existujú rôzne schémy prístupu k pacientom s alergickou príhodou. Ich problémom je to, že nemáme k dispozícii kontrolované štúdie, ktoré by potvrdili účinnosť jednotlivých odporúčaných farmák a algoritmov, pretože tieto príhody u ľudí sú pomerne zriedkavé a nemáme k dispozícii vhodný experimentálny model.

V klinickej praxi sa pozoruje široké spektrum reakcií a efektivity odpovede na liečbu. Niektorí pacienti odpovedajú na aplikáciu kryštaloidov a steroidov, ktoré ale nie sú efektívne v najzávažnejších prípadoch, a niektorí pacienti zomierajú napriek optimálnej včasnej liečbe. Prístup k pacientovi s alergickou reakciou musí byť napriek schémam individuálny.

Dôležité je **promptné rozpoznanie** anafylaktickej príhody a **promptná liečba**, zvlášť podanie adrenalínu. U pacientov so zastavením obehu je pri parenterálne podaných látkach medián času od podania 5 minút. Príčinou úmrtia je hypoxia pri bronchospazme a zlyhanie obehu.

Ak dôjde počas anestézie k závažnej alergickej reakcii, je potrebné postupovať podľa algoritmu ABCDE tímovým prístupom a okamžite prijať **všeobecné opatrenia**:

1. Zastavenie aplikácie podozrivého antigénu (lieky, koloidy, krv, latex, chlorhexidín)
2. Privolanie pomoci, pozastavenie operácie. Zaznamenať čas.
3. Vodorovná poloha (s výnimkou edému pľúc), nadvihnutie DK
4. Aplikácia 100% kyslíka
5. Zabezpečenie dýchacích ciest
6. Prístup do širokej žily (intraoseálny prístup)
7. Podanie adrenalínu i.v. a kryštaloidu
8. Kardiopulmonálna resuscitácia pri zastavení obehu, resp. pri poklese TKs pod 50 mmHg
9. Plán ďalšieho sledovania.

Farmakologické prípravky

Adrenalín

Adrenalín je látka, s ktorou sú pri alergickej reakcii najväčšie skúsenosti, pričom existuje zhoda v názore na jeho účinnosť. Pôsobením na alfa-1 a beta-1, beta-2 receptory je účinný tak na obehové, ako aj bronchiálne prejavy, zastavuje progresiu angioedému. Prístup k aplikácii adrenalínu musí byť, vzhľadom na nepredvídateľnosť rýchlej progresie príznakov, agresívny. Adrenalín je možné podať i.v., i. m. a intraoseálne. Subkutánne podanie sa neodporúča.

Intravenózne podanie adrenalínu môže viesť k srdcovým arytmiám, infarktu a závažnej hypertenzii, zvlášť ak ide o nesprávnu diagnózu, alebo pacient nie je monitorovaný. Preto je vhodné aplikovať adrenalin v riedení 1 : 10 000 (1 ml adrenalín 1 : 1000 do 9 ml fyziologického roztoku), podávať pomaly, resp. frakcionovane za sledovania tlaku a pulzu. Je možné zvoliť aj riedenie 1 : 100 000 (1 ml adrenalín 1 : 1000 do 99 ml fyziologického roztoku), ktoré umožňuje lepšiu titráciu. V prípade nemožnosti monitorovania je vhodnejšie podať adrenalin intramuskulárne v dávke 0,5 ml 1 : 1000 a v prípade nezlepšenia alebo zhoršenia dávku opakovať po 5 minútach. Ideálne je mať k dispozícii adrenalin v predplnenej striekačke.

Noradrenalín

V prípade nedostatočnej reakcie organizmu na podanie adrenalínu treba včas aplikovať látku s alfa-mimetickým účinkom. Bolusová dávka by mala byť 0,05 - 0,1 mg každú minútu, event. v kontinuálnej infúzii. Adrenalin je možné kombinovať s noradrenalinom, ktorý nemá vplyv na bronchospazmus.

U pacientov užívajúcich beta-blokátory a ACE inhibítory je potrebné aplikovať vyššie dávky. U pacientov užívajúcich TCA alebo MAO inhibítory treba dávku redukovat'.

Antagonisti histamínu

Účinnosť H₁ a H₂ antagonistov je najlepšie dokumentovaná v prevencii alergických reakcií, kde sa podávajú v kombinácii. H₁ antagonisty sú vhodné u kožných reakcií. Pri ťažkej kardiovaskulárnej reakcii sa odporúča podávať ich iba pri neúspechu primárnej liečby. Vzhľadom na možnosť poklesu tlaku a bradykardie sa majú podávať pomaly, resp. vo forme infúzie. Dithiaden možno podať v dávke 0,5 - 1,0 - 2,0 mg i.m. alebo pomaly i.v.

Glukokortikoidy

Sú indikované pri prevencii alergických reakcií a pri prevencii pozdnej fázy akútnej reakcie pri jej bifázickom priebehu (kontrastné látky, poštípanie hmyzom, alergia na jedlo, desenzibilizačná liečba). Dávka je 200 mg hydrokortizónu u dospelého. Kortikoidy nie sú liekom prvej voľby.

Theophyllin

Nemáme k dispozícii kontrolovanú štúdiu u ľudí, ktorá by hodnotila efektívnosť theophyllinu v liečbe bronchokonstrikcie pri alergickej reakcii. Podobne ako pri liečbe astmy je indikovaný iba pri bronchospastickej reakcii, ktorá nereaguje na podanie adrenalínu a kortikosteroidov.

Objemová liečba

V zásade je možné použiť kryštaloidy a/alebo koloidy. Koloidy sú klinicky účinnejšie, ale

same môžu vyvolať reakciu, preto sa odporúča začať liečbu aplikáciou roztoku kryštaloidu. Pri závažnej reakcii je potrebné rýchle (do 30 minút) podať 500 - 1000 - 1500 ml. Samotná infúzia na liečbu kryštaloidmi často postačuje na úpravu stavu, zvlášť počas operácie, kedy sa reakcia prejavuje hlavne postihnutím kardiovaskulárneho systému. Opatrnosť je potrebná u pacientov s hraničnou funkciou myokardu.

Prolongovaný priebeh

Pri pretrvávajúcom priebehu, zvlášť hypotenzie, treba zvážiť kontinuálne podávanie adrenalínu, pridania noradrenalínu alebo iného vazopresora (metaraminol), podanie glukagónu.

Špecifická liečba

a) Kardiovaskulárny kolaps

V liečbe treba podať sympatomimetické vazokonstrikčné látky a infúzie. U 90 % pacientov so závažnou reakciou povedie k zlepšeniu podanie 3 - 5 ml adrenalínu i.v. 1 : 10 000 a 0,5 - 1,5 litra roztokov. Horšiu odozvu možno očakávať u pacientov s epidurálnym blokom, ochorením srdca a pri užívaní beta-blokátorov. U pacientov s beta-blokádou je vhodné použiť látky typu noradrenalínu alebo metaraminolu. S úspechom bol použitý glukagón. V refraktérnych prípadoch treba použiť infúziu noradrenalínu.

Anafylaktický šok iba zriedkavo postihuje srdce ako cieľový orgán, hoci u pacientov s kardiálnym ochorením môže dôjsť k zlyhaniu srdca a arytmiám. V krajnom prípade je možné použiť balónkovú kontrapulzáciu.

b) Bronchospazmus

Bronchospazmus počas alergickej reakcie býva rezistentný na liečbu. Ako prvý liek je vhodné použiť adrenalín i.v. Inhaláčne je vhodné podať beta-agonistu (salbutamol) alebo steroidy (napr. methylprednizolon). Počas anestézie je vhodné podať inhaláčne anestetikum. Dramatické zlepšenie, zvlášť u detí, sa pozoruje aj po podaní ketamínu.

V prípade potreby ventilácie treba pozornosť zamerať na oxygenáciu a prevenciu barotraumy. Najvhodnejšie je ventilovať ručne. Pokiaľ je pH nad 7,0 a oxygenácia je dostatočná, absolútna hladina CO₂ nie je dôležitá. Treba hľadať príznaky pneumotoraxu a byť pripravený na urgentnú drenáž hrudníka.

c) Angioedém

V prípade zhoršovania ventilácie je potrebné pacienta zaintubovať. Proces sa spravidla zastaví po podaní adrenalínu. Je vhodné podať H₁ blokátory. Po ústupe edému laryngu, spojenom s únikom dýchacej zmesi okolo kanyly, je možné spontánne dýchajúceho pacienta, ktorý je pri vedomí, extubovať.

d) Plúcny edém

V liečbe sa uplatní CPAP, resp. umelá ventilácia s PEEP. Diuretiká nie sú potrebné, pretože ide o nízkotlakový edém u hypovolemického pacienta.

Pacienti s astmou, beta-blokátormi a epidurálnou anestéziou majú zníženú odpoveď na endogénne katecholamíny, čo zhoršuje priebeh reakcie a sťažuje liečbu. Je vhodné v liečbe pridať glukagón 1 mg a izoprenalín.

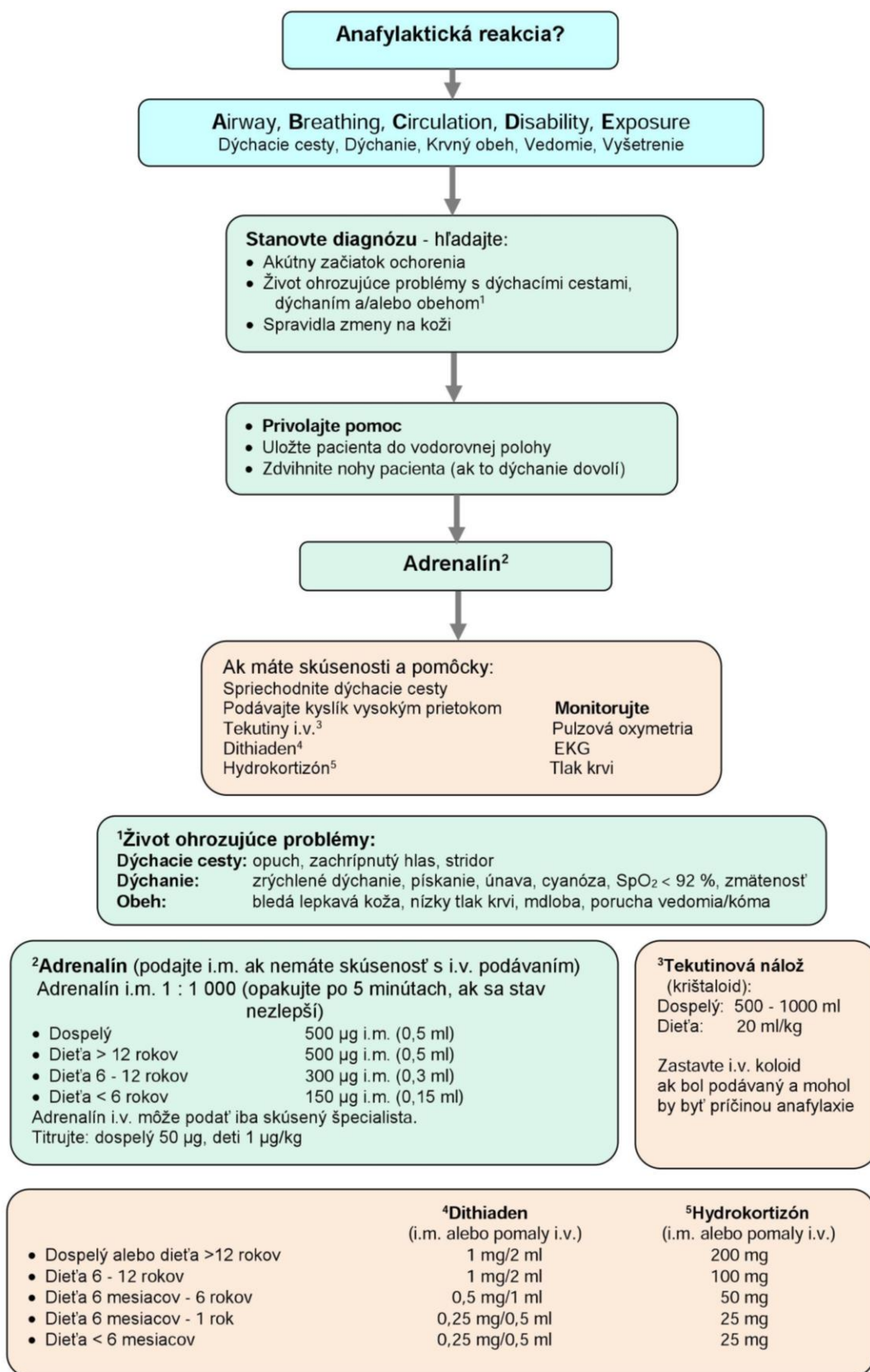
Krajným riešením pri pretrvávajúcom kardiorespiračnom zlyhaní je použitie mimotelového obehu.

Keďže alergická reakcia môže mať bifázický priebeh, pacienta je potrebné sledovať 12 - 24 hodín.

8 VYŠETRENIE PACIENTOV S PODOZRENÍM NA ALERGICKÚ REAKCIU

Diagnóza anafylaktickej/anafylaktoidnej reakcie v perioperačnom období je dôležitá nielen z hľadiska prevencie následných reakcií, ale aj z epidemiologických a legálnych dôvodov. Cieľom diagnostických testov je stanovenie príčiny príhody (anafylaktická /anafylaktoidná reakcia), zodpovednej látky, detekcia iných látok, ktoré môžu vyvolať podobné príhody a stanovenie bezpečnej látky pre budúce anestézie u pacienta.

Diagnóza vychádza z anamnézy, klinických prejavov, časového priebehu, vylúčenia iných diagnóz, preukázania zvýšených hodnôt degranulačných markerov (tryptáza) a pozitívnych výsledkov alergologických testov (kožné testy, špecifické IgE, provokačné testy).



Obrázok 5 Algoritmus anafylaxie podľa Odporúčaní ERC 2015

Odporúčaný postup pri anafylaktickej reakcii na I. KAIM UNLP a UPJŠ LF Košice, podľa požiadaviek Helsinskej deklarácie:

I. KAIM UPJŠ LF a UNLP
Trieda SNP 1. 040 66
Košice
doc. MUDr. J. Firment,
PhD. prednosta

Odporúčané postupy I. KAIM	
Názov súboru: Anafylaktická reakcia 2012	
Verzia: 12.2.2016	Vytlačené: 5.11.2018
Vypracoval:	Kontrola:
MUDr. Š. Trenkler, PhD.	doc. MUDr. J. Firment, PhD.

Anafylaktická reakcia

ABC prístup (dýchacie cesty, ventilácia, cirkulácia). Tímový prístup umožňuje vykonávať súčasne niekoľko činností.

Bezprostredné opatrenia

1. Odstrániť všetky potenciálne príčinné lieky, anestéziu udržiavať prednostne inhalačnou látkou
2. Privolať pomoc, zapísať čas
3. Pri hypotenzii Trendelenburgova poloha, nadvihnúť nohy
4. Podávať 100% kyslík 10 l/min
5. Udržiavať priechodné dýchacie cesty
6. Intubovať tracheu podľa potreby a ventilovať pľúca
7. Pri zastavení dýchania a obehu okamžite KPR.

Lieky

1. Adrenalín (ampulky 1 ml = 1 mg/ml)

- i.v. dospelý: 50 µg opakovane, deti 1 µg/kg, za monitorovania EKG, TK a SpO₂
1 amp ad 10 ml; 50 µg = 0,5 ml
Infúzia 1 mg ad 100 ml FR (30 - 100 ml/hod) (cave tachykardia, tremor, bledosť)
i.m. podanie – pozri algoritmus

2. Fyz. roztok alebo RL cez širokú kanylu (môžu byť potrebné vysoké dávky)

- Dospelý 500 -1500 ml
Deti: 20 ml/kg

3. Zvážiť preloženie pacienta na JIS/KAIM

4. Dithiaden inj. (i.m. alebo pomaly i.v.)

- Dospelý 1-2 mg = 2-4 ml
Dieťa 6-14 rokov 1-2 mg = 2-4 ml
Dieťa 1-6 rokov 0,5-1 mg = 1-2 ml

5. Hydrokortizón i.v.

- Dospelý 200 mg
Dieťa 6-14 rokov 100 mg
Dieťa 1-6 rokov 50 mg
Dieťa < 1 rok 25 mg

Pretrvávajúci bronchospazmus liečiť i.v. infúziou beta-2-mimetika (terbutalin – Bricanyl).
Podat' Ventolin do okruhu. Zvážiť i.v. podanie **aminofylínu** alebo **magnézia**.

Vyšetrenia

Odobrat' vzorky krvi na vyšetrenie mastocytovej *tryptázy*. **Prvú** vzorku odobrať čo najskôr, odber však nesmie zdržiavať resuscitáciu. **Druhú** vzorku 1 - 2 hod po vzniku príznakov.

Tretiu vzorku o 24 hod.

Odber: 10 ml krvi do **normálnej skúmavky**. Odoslať čo najskôr po odbere na Oddelenie imunológie, **Labmed**, Trieda SNP 1 - prízemie polikliniky, kl. 4571.

Anestéziológ, ktorý podával anestéziu, je zodpovedný za ďalšie vyšetrenie pacienta. Odoslať k špecialistovi. Reakciu nahlásiť ako nežiaduci účinok lieku na ŠÚKL (tlačivo).

Do Záznamu o anestézii sa zapíše **kód príhody 37**.

8.1 Diagnóza v čase reakcie

Výšetrenie počas alebo krátko po reakcii má za cieľ zistiť, či bola reakcia imunologicky sprostredkovaná.

a) Tryptáza mastocytov

Degranulácia mastocytov, či už mechanizmom IgE alebo priamou aktiváciou cez MTGPTX2 receptor, je sprevádzaná uvoľnením tryptázy do krvi. Tryptáza je neutrálna proteáza v granulách mastocytov s plazmatickým polčasom 90 - 120 minút. Možnosť stanovenia tryptázy mastocytov znamená veľký pokrok pri diagnostike anafylaktických reakcií. Test je robustný, vzorka sa jednoducho transportuje a nevyžaduje žiadne zvláštne zaobchádzanie. Výšetrenie nie je ovplyvnené hemolýzou a vzorku krvi je možné odobrať aj v prípade letálneho konca.

Postup: Odobrať tri vzorky krvi do 5 - 10 ml skúmavky; prvú čo najskôr, druhú po 1 - 2 hod a tretiu po 24 hod na stanovenie bazálnej koncentrácie. Odoslať do príslušného laboratória. Každé oddelenie má zabezpečiť dostupnosť skúmaviek, sprievodnej dokumentácie a pokynov na odber.

b) Histamín

Zvýšená hladina histamínu v sére napovedá, že sa podieľal na reakcii. Hladina nad 20 nmol/l naznačuje účasť histamínu, veľmi vysoké hladiny svedčia pre imunologický mechanizmus reakcie. Neplatí ale opak; normálna hladina histamínu v sére nevylučuje lokálne uvoľnenie. Stanovenie hladiny histamínu má iba obmedzený význam, pretože vzostup hladiny je spravidla prechodný a k odberu krvi preto musí dôjsť do 10 minút, t.j. v čase, kedy je prioritou intenzívna liečba. Aj manipulácia so vzorkou je sťažená. Výšetrenie nie je spravidla súčasťou odporúčaní.

c) Metylhistamín v moči

Metylhistamín, ako hlavný metabolit histamínu, sa vylučuje obličkami, a je možné ho dokázať v moči 24 hodín. Výhodou tohto vyšetrenia voči priamemu stanoveniu histamínu v sére je prolongovanejší vzostup hladiny a jednoduchší test. Zvýšená hladina po reakcii, ktorá klesá na normu do 24 hodín, svedčí pre degranuláciu mastocytov.

Tento test, ale nie je veľmi presný a štúdie ukázali, že k patologickému vzostupu dochádza iba u 4 z 10 pacientov s alergickou reakciou počas anestézie, ktorí mali vo všetkých prípadoch zvýšenú hladinu histamínu v sére a v 9 prípadoch aj zvýšenú tryptázu.

d) Imunoglobín E

Hladina IgE sa počas samotnej reakcie nezvyšuje, pretože IgE je viazaný na mastocytoch.

8.2 Diagnóza po ukončení reakcie

8.2.1 Kožné testy

Kožné testy sa vykonávajú až 4 - 6 týždňov po reakcii. Je možné diagnostikovať iba reakcie sprostredkované IgE a IgG, nie pseudoalergické reakcie. Predstavujú zlatý štandard pre vyšetrenie bezprostrednej reakcie u vybraných alergénov.

Existujú dva typy kožných testov:

Intradermálny test: Test sa vykonáva intradermálnou aplikáciou zriedenej látky.

Bodný (prick) test: Test sa vykonáva zavedením ihly cez kvapku neriedeného prípravku do epidermis s jej ľahkým nadvihnutím.

Zvyčajne sa testuje aj pozitívna a negatívna kontrola – histamín a/alebo vysoká koncentrácia opiátu na stanovenie, či je uvoľňovanie histamínu a odpoveď organizmu normálna. Výhodou kožných testov je to, že majú dobrú pozitívnosť a je možné ich vykonať u každého.

Výhodou bodného testu je malá traumatizácia kože, jednoduchosť, ľahšia príprava, nízka cena a bezpečnosť. Je možné ho vykonať úspešnejšie aj u detí. Intradermálne testy majú vyššiu falošnú pozitívnosť. Testy majú vyše 90% zhodu pri hodnotení jednotlivých látok, ale pri stanovovaní skríženej senzitivity u myorelaxancií sú menej spoľahlivé.

Diagnostický prínos je vyšší pri vykonaní oboch testov.

Kožné testy sú vhodné napr. pre relaxanciá a antibiotiká, majú iba malý význam pri reakciách koloidov, kontrastných látok a krvných prípravkov. Kožné testy na lokálne anestetiká sú spravidla negatívne alebo falošne pozitívne.

8.2.2 Testy na špecifické IgE

Viaceré RIA (radioimmunoassay) metódy sú k dispozícii pre relaxanciá, latex, antibiotiká, chlorhexidín. Používajú sa pri nejednoznačných výsledkoch kožných testov. Antigén, ktorým môže byť látka alebo analóg, sa naviaže na solídny podklad. Tento komplex je potom inkubovaný s patientským sérom, pričom sa event. prítomné protilátky viažu na antigén. Potom sa sérum vyplaví a komplex sa inkubuje s označenými anti-IgE a následne sa zmeria rádioaktivita. Tento test si vyžaduje liekovo špecifické protilátky a vykonávajú ho iba špecializované laboratóriá.

8.2.3 Celulárne metódy

Tieto testy sa používajú pri jasnej klinickej anamnéze, ale nejednoznačných kožných testoch. Sú užitočné aj pri vyšetrení skríženej reaktivity. Najznámejší je aktivačný test bazofilov - BAT). Používa sa pre relaxanciá, antibiotiká, NSAID a latex.

8.2.4 Provokačné testy

Sú vhodné pre lokálne anestetiká, antibiotiká, latex, nevhodné pre relaxanciá, NSAID, hypnotiká a opioidy. Vzhľadom na ich rizikovosť sa vykonávajú iba v špecializovaných centrách.

Všetky testy by sa mali vykonávať na špecializovaných alergologických alebo imunologických pracoviskách, ktoré majú skúsenosti s látkami používanými v anestézii, s použitím protokolov. Príkladom siete takýchto pracovísk je Francúzsko. Sieť pracovísk by mala zabezpečovať promptné testovanie urgentných rizikových pacientov a testovanie všetkých pacientov s perioperačnou anafylaxiou.

Predoperačné testovanie

Niektorí autori navrhujú testovať všetkých, alebo aspoň rizikových, pacientov pred každou anestéziou. Široká aplikácia tohto prístupu by ale viedla k medikolegálnym problémom u anestéziológov, ktorí by netestovali takto svojich pacientov.

9. PREVENCIA

Najlepšou prevenciou je nepoužívanie látok, ktoré najčastejšie vyvolávajú alergické reakcie. To ale nie je v každom prípade možné; preto treba u rizikových pacientov:

- starostlivo odobrať anamnézu
- zohľadniť imunologické a alergologické výsledky

Žiadny profylaktický režim nezaručuje, že sa reakcia neobjaví. U rizikových pacientov a zákrokov ale môže preventívne podanie niektorých látok znížiť závažnosť reakcie.

Keďže u každého pacienta nie je možné (a nie je to ani odporúčané) vykonať skrining na alergiu, dôležité miesto patrí anamnéze, ktorá by mala pomôcť odhaliť rizikového pacienta. Na základe anamnestických údajov nie je ale možné vždy rozhodnúť, či v danom prípade ide o typický, od dávky závislý vedľajší účinok, alebo alergickú reakciu. Je vhodné vyhľadať existujúcu dokumentáciu.

U elektívnych zákrokov je možné vyčakať na výsledky alergických vyšetrení. Problém je pri použití viacerých látok súčasne. V prípade reakcie na myorelaxans je potrebné imunologické vyšetrenie vzhľadom na možnú skríženú reakciu.

U neodkladných výkonov je vhodné použiť regionálnu anestéziu (pozor na sprievodnú blokádu sympatiku), resp. **najmenej alergizujúce látky:** inhalačné anestetiká, propofol, etomidát, ketamín, midazolam, flunitrazepam, fentanyl, alfentanil, sufentanil, bupivacain, mesocain bez prídavku adrenalínu. Všetky prípravky, vrátane antibiotík, podávať riedené a pomaly!

Preventívne podanie antihistaminík nie je jednoznačne preukázané, ich vedľajšie účinky môžu prevažovať nad predpokladanými pozitívnymi účinkami.

Rizikovní pacienti:

- známa alergia na určitú látku
- astma
- atopia, rhinitis
- zvýšená hladina histamínu
- polytrauma, šok, chronická renálna insuficiencia, septický šok, stav po ožarovaní, masívna transfúzia, implantácia cementu
- pacienti kardiáci, vek nad 65 rokov
- opakovane operovaní pacienti (deti)

V rámci predoperačného vyšetrenia treba pacienta informovať aj o rizikách anafylaktickej príhody. U všetkých pacientov s rizikom treba zabezpečiť pokojnú atmosféru, event. vhodnú anxiolytickú premedikáciu.

Pacienti s astmou majú byť operovaní v stabilnom stave. Vziať do úvahy sťažený klinický priebeh anafylaxie u pacientov na beta-blokátoroch a ACE inhibítormi, podľa možnosti sa liekom vyhnúť. Antibiotiká podať pred úvodom do anestézie.

Pri anestézii pacienta s alergiou na *latex* treba vytvoriť bezlatexové prostredie (rukavice, močový katéter), pričom treba zabrániť aj kontaktu s púdom rukavíc. Alergia na tropické ovocie môže predvídať alergiu na latex.

Prognóza

Pri okamžitej cielej liečbe je priebeh alergickej reakcie spravidla priaznivý. Pomalé prebúdzenie môže svedčiť pre prechodnú mozgovú hypoxiu. U tretiny pacientov pretrváva bronchospazmus a hypotenzia napriek vhodnej liečbe viac hodín. Po prechodnom zlepšení môže dôjsť v prvých 24 hodinách k opakovanému zhoršeniu obehu (20 %) zvlášť tam, kde bol medikament podaný orálne. V nepriaznivom prípade sa pridruží obličková nedostatočnosť, akútne zlyhanie pľúc, DIC, edém mozgu, hepatálna insuficiencia, kóma. Incidencia úmrtia je 3 - 6 %.

Dokumentácia

Pacienti s alergiou by mali nosiť náramok, ktorý by upozorňoval na existujúce alergie. Okrem toho by mali mať k dispozícii list s uvedením látok, ktoré boli podané, čo sa udialo, ktoré testy boli vykonané a aké boli výsledky týchto testov. Pri nasledujúcich anestéziách by mali byť doplnené údaje o priebehu ďalších anestézií.

Elektronický formulár na hlásenie nežiaduceho účinku lieku je na stránke ŠUKL <https://portal.sukl.sk/e-skadra/?act=EskadraMain&mId=1>

Súhrn

1. Anafylaktická reakcia je zriedkavá, ale potenciálne život ohrozujúca príhoda
2. Každá i.v. látka môže vyvolať anafylaktickú reakciu
3. Je potrebná včasná identifikácia príhody pri zohľadnení dif. diagnóz
4. Postupovať podľa ABCDE prístupu, včas privolať pomoc, zostaviť tím
5. Indikácie k podaniu adrenalínu voliť veľkoryso; individuálne titrovat'
6. Odobrať vzorky krvi na tryptázu
7. Príhodu dokumentovať, hlásiť, informovať pacienta a jeho lekára, odoslať na alergologické vyšetrenie
8. Vzhľadom na zriedkavosť príhody v operačnej sále má byť dostupný vytlačený algoritmus postupu, ktorý treba pravidelne precvičovať metódou simulácie.

Literatúra

1. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis *Arch Dis Child* 2018;0:1-8.
2. Clarke RC, Sadleir PH, Platt PR. The role of sugammadex in the development and modification of an allergic response to rocuronium. *Anaesthesia* 2012;67:266-73.
3. Cook TM, Harper N, editors. Threatening Allergic Reactions Report and findings of the Royal College of Anaesthetists' 6th National Audit Project: Perioperative Anaphylaxis. May 2018 ISBN: 978-1-900936-18-7. <https://www.nationalauditprojects.org.uk/NAP6home>
4. Chiriac AM, Demoly P. Allergie et curares *Presse Med* 2016;45:768-773.
5. Freundlich RE, Duggal NM, Housey M, et al. Intraoperative medications associated with hemodynamically significant anaphylaxis. *Journal of Clinical Anesthesia* 2016;35:415-423.
6. Gandhi R, Sharma B, Sood J, Sehgal R, Chugh P. Anaphylaxis during anaesthesia: Indian scenario. *Indian J Anaesth* 2017;61:387-92.
7. Gouel-Chéron A, de Chaisemartin L, Jönsson F. et al. Low end-tidal CO₂ as a real-time severity marker of intra-anaesthetic acute hypersensitivity reactions. *Br Journal of Anaesthesia* 2017 119:908-917.
8. Gouel-Chéron A, Harpan A, Mertes PM, Longrois D. Management of anaphylactic shock in the operating room. *Presse Med* 2016;45:774-783.
9. Kemp HI, Cook TM, Thomas N, Harper NJN. UK anaesthetists' perspectives and experiences of severe perioperative anaphylaxis: NAP6 baseline survey. *Br J of Anaesthesia* 2017;119:132-9.
10. Kolawole H. Australian and New Zealand College of Anaesthetists (ANZCA) and Australian and New Zealand Anaesthetic Allergy Group (ANZAAG) Perioperative Anaphylaxis Management Guidelines Background Paper. www.anzca.edu.au.
11. Levy JH, Castells MC. Perioperative Anaphylaxis and the United States Perspective. *Anesth Analg* 2011;113:979-981.
12. Lieberman P, Nicklas RA Randolph Ch. Anaphylaxis - a practice parameter update 2015.
13. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:341-384.
14. Meng J, Rotiroti G, Burdett E, Lukawska JJ. Anaphylaxis during general anaesthesia: experience from a drug allergy centre in the UK. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2017;61:281-289.
15. Mertes PM, Laxenaire MC, et al. Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions Occurring during Anesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003;99:536–45.
16. Mertes PM. Perioperative anaphylaxis. In: *Novinky v anesteziológii, algeziológii a intenzívnej medicíne, CEEA 2012. Akcent print Prešov*. ISBN 978-80-89295-9-42-5.
17. Mertes PM, Volcheck GW. Anaphylaxis to Neuromuscular-blocking Drugs All Neuromuscular-blocking Drugs Are Not the Same. *Anesthesiology* 2015;122:5-7.
18. Mertes PM, Volcheck GW, Garvey LH. Epidemiology of perioperative anaphylaxis. *Presse Med* 2016;45:758-767.
19. Monsieurs KG, Nolan J, Bossaert L, et al. European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2015. Section 1. Executive summary. *Resuscitation* 2015;95:1-80.
20. Muraro A, Roberts G, Worm N. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Position paper. *Allergy* 2014;69:1026-1045.
21. Pawankara R, Canonica GW, Holgatec ST, Lockey RF. Allergic diseases and asthma: a major global health concern. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:39-41.
22. Platt PR, Clarke RC, Johnson GH, Sadleir PH. Efficacy of sugammadex in rocuronium- induced or antibiotic-induced anaphylaxis. A case-control study. *Anaesthesia* 2015;70:1264-7.
23. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:335–348.
24. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: Summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.)
25. Simons FER, Arduzzo LRF, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organization Journal* 2014;7:9.
26. Spoerl D, Nigolian H, Czarnetzki Ch, Harr T. Reclassifying Anaphylaxis to Neuromuscular Blocking Agents Based on the Presumed Patho-Mechanism: IgE-Mediated, Pharmacological Adverse Reaction or “Innate Hypersensitivity”? *Int J Mol Sci* 201;18:1223.

28. Tacquard Ch, Dominique Laroche D, Stenger R, et al. Diagnostic procedure after an immediate hypersensitivity reaction in the operating room. *Presse Med.* 2016; 45: 784–790
29. Takazawa T, Mitsuata M, Mertes PM. Sugammadex and rocuronium-induced anaphylaxis. *Anesth* 2016;30:290-297.
30. Yim R. An update on Perioperative anaphylaxis. WFSA Tutorial 324, 2016. www.wfsahq.org/resources/anaesthesia-tutorial-of-the-week