

## Obsah

Diagnostika a léčba anafylaxe .....	1
Informace o změně registrace léčivého přípravku Guajacuran, 5% injekční roztok .....	4

## DIAGNOSTIKA A LÉČBA ANAFYLAXE

### Úvod

Anafylaxi je možné definovat jako těžkou a život ohrožující generalizovanou nebo systémovou alergickou reakci s rychlým nástupem klinických projevů. Její nejtěžší formou je anafylaktický šok. Spouštěčem nebo etiologickým agens anafylaxe jsou potraviny (u dospělých ořechy, arašidy, ryby a další, u dětí vejce, mléko, ořechy), léky (beta-laktamová antibiotika, kyselina acetylsalicylová a nesteroidní antirevmatika, event. diagnostické a léčebné alergeny), hmyzí jedy, latex, seminální tekutina, vakcíny vyrobené na ptačím základu, tělesná zátěž, chlad a další. Život ohrožující anafylaxe po kožním testování, léčbě alergenovou imunoterapií nebo po očkovacích vakcínách je velmi vzácná<sup>1,2,3</sup>. Rizikovými faktory pro vznik anafylaxe nezávisle na jejich spouštěcích je vysoký věk, těžké kardiovaskulární onemocnění, nekompenzované bronchiální astma, léčba farmaky zvyšujícími aktivaci mastocytů nebo leukotrienů (např. NSAID) a mastocytóza. U hmyzí alergie léčba ACE inhibitory a beta-blokátory, fyzický a psychický stres a přítomnost vyšší hladiny bazální tryptázy.

Dle mechanismu vzniku lze anafylaxi dělit na imunologickou (většinou zprostředkovanou IgE protilátkami) a neimunologickou. Při anafylaxi zprostředkované IgE protilátkami pronikne antigen do organismu cestou parenterální, orální, inhalační, kontaktní apod. a způsobí přemostění specifických IgE protilátek navázaných na svých vysokoafinních receptorech ve stěně žírných buněk a bazofilů. Tím se iniciuje signální kaskáda vedoucí k buněčné degranulaci a k uvolnění preformovaných mediátorů (především histaminu, cytokinů a proteáz) a k sekreci nově syntetizovaných vasoaktivních mediátorů, jako jsou leukotrieny, prostaglandiny a destičky aktivující faktory. Ty jsou pak zodpovědné za klinický projev choroby. Anafylaktická reakce ale může vzniknout i u pacientů, kteří netvoří IgE protilátky, nejsou senzibilizováni a řazeni mezi atopiky. Ze studií na myších modelech je možné usuzovat, že podobný stav se dá navodit i tzv. non-IgE mechanismy, kdy anafylaxi lze vyvolat obejitím klasické cesty, zahrnující vazbu antigenu na molekuly IgE navázané

na žírné buňky. O tom, zda místo protilátek IgE se na patogenezi reakce budou podílet protilátky IgG, může rozhodovat i množství antigenu a koncentrace v organismu přítomných IgG protilátek. Určitou roli sehrávají i neurogenní faktory. Pokud podstatou obtíží není imunologická reakce zprostředkovaná protilátkami IgE, ale jiným typem protilátek (např. IgG), imunokomplexy či anafylatoxiny, nebo se vůbec nejedná o imunitní mechanismus, mluvíme o reakci anafylaktoidní. Klinický obraz i léčebný postup však bývá obdobný<sup>4,5</sup>.

### Diagnostika

V případě vzniku anafylaxe nemáme k dispozici přímo u lůžka nemocného proveditelný diagnostický test s jasnou výpovědní hodnotou, její **rozpoznání je čistě klinické**. Příznaky anafylaxe zahrnují zarudnutí kůže, svědění, kopřivku a angioedém, postižení horních a dolních dýchacích cest (stridor, dušnost, pískoty nebo apnoe), závrať nebo synkopu s hypotenzí nebo bez hypotenze, gastrointestinální příznaky jako jsou nauzea, zvracení, křeče a průjem; někdy nucení na močení, pomočení, pokálení, metroragie. Úmrtí nastává zástavou dechu a oběhu. Průběh anafylaxe může být jednofázový nebo dvoufázový, s recidivou za 1 až 72 hodin. Ta vzniká dle literárních údajů u 1 až 20 procent postižených a rozvíjí se většinou do 24 hodin. Její průběh je mírnější, většinou už neohrožuje pacienta na životě a příčina vzniku je neznámá, může záviset i na kvalitě provedené léčby. Diagnostika v akutní fázi se provádí pouze podle anamnézy a symptomů, alergologické vyšetření má význam až s časovým odstupem. Protože anafylaxe je vždy stresovou záležitostí pro pacienta, jeho okolí i zasahující zdravotnický personál, je třeba vytvořit co nejjednodušší kritéria hodnotící závažnost stavu. Jako nejjednodušší se jeví recentní doporučení předních světových odborníků zabývajících se anafylaxi. Zahrnuje celé spektrum alergických reakcí, které dělí do tří stupňů. V prvním stupni jsou zařazeny reakce lokální, nesystémové, prognosticky nerizikové. Ve druhém stupni jsou reakce závažnější, systémové, ale bez respiračních nebo oběhových projevů. Ve třetím stupni jsou těžké reakce s postižením dechu a/nebo oběhu

Tabulka 1. Návrh jednotného hodnocení alergických reakcí dle Niggemanna a Beyera<sup>6/</sup>

I. stupeň	Lokální reakce (např. zarudnutí, svědění, otok)
II. stupeň	Lehká až středně těžká systémová reakce bez respiračních nebo oběhových projevů A. Kůže: urtikarie, angioedém, erytém, nebo GIT: bolest břicha, zvracení, průjem B. Kůže: urtikarie, angioedém, erytém, plus GIT: bolest břicha, zvracení, průjem
III. stupeň	Těžká systémová anafylaktická reakce s respiračními a/nebo oběhovými projevy 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

(viz tab. 1). Toto dělení má praktický význam pro správné vedení léčby, adrenalin je nutno aplikovat při reakci II. a III. stupně<sup>1,2,6/</sup>.

**Diferenciálně diagnosticky** nutno odlišit od anafylaxe všechny stavy, které se projevují obdobně, tj. především těžký astmatický záchvat, synkopu, kolaps, hysterii, hypoglykémii, infarkt myokardu, hereditární angioedém, hypertenzní krizi, endotoxinový či jiný šok, iktus, epileptický záchvat, syndrom Hoigné po i.m. aplikaci penicilinu, systémovou mastocytózu, scombroid syndrom po požití ryb obsahujících histamin a další<sup>7/</sup>.

**Laboratorní diagnostika** anafylaxe spočívá v průkazu zvýšené koncentrace tryptázy v séru. Tryptáza je mediátor uvolňovaný z mastocytů. Existují dvě formy tryptázy -  $\alpha$  a  $\beta$ , z nichž  $\alpha$ -tryptáza je secernována konstitučně a  $\beta$ -tryptáza pouze při degranulaci mastocytů. Hodnota sérové  $\beta$ -tryptázy vrcholí do 60 - 90 minut a přetrvává 6 hodin (někdy se uvádí až 12 hodin) po epizodě. Hladiny  $\beta$ -tryptázy jsou přímo úměrné závažnosti anafylaxe. Pokud je krevní odběr proveden v uvedeném intervalu po reakci, tak hodnoty nad 20  $\mu\text{g/l}$  jsou typické pro reakci zprostředkovanou protilátkami IgE, nižší koncentrace by dle některých zdrojů mohly svědčit pro neimunologickou aktivaci mastocytů. Stanovení tryptázy je možné i post mortem pro podporu diagnózy anafylaxe jako příčiny smrti, není však možné tento nálezní hodnotit jako pro anafylaxi patognomický. Provedení dvou odběrů - při reakci (za 15 minut až 3 hodiny) a s odstupem 24 hodin či později - zvyšuje diagnostickou senzitivitu vyšetření<sup>8/</sup>). Bližší informace o podmínkách odběru a zpracování vzorků včetně adres pracovišť provádějících toto vyšetření jsou uvedeny na [www.sli-csaki.cz](http://www.sli-csaki.cz).

Hlavním mediátorem anafylaxe, uvolňujícím se při degranulaci žírných buněk a bazofilů a hlavní měrou se podílejícím na klinické symptomatologii anafylaxe, je histamin. Avšak z důvodu jeho rychlé metabolizace je vyšetření sérové koncentrace histaminu technicky neproveditelné. Jeho hladina v plazmě narůstá do 5 - 10 minut po začátku anafylaxe a rychle klesá již po 30 - 60 minutách. Déle setrvávají jeho metabolity (methyl-histamin) v moči, je uváděno až do 24 hodin po nástupu ataky. Avšak u nás se toto vyšetření v rutinní praxi neprovádí.

## Léčba

Úspěšné léčebné zvládnutí anafylaxe zahrnuje komplex farmakoterapeutických a nefarmakologických opatření. Řadíme sem laickou první pomoc, snahu o zajištění vitálních funkcí, záchranářské

postupy dle obecných pravidel pro léčbu šoku a lékařskou ambulanci a nemocniční terapii.

**Iniciální fáze léčby:** Po zhodnocení aktuálního zdravotního stavu (dýchání, srdeční činnost, krevní tlak, prokrvení, pulzová a dechová frekvence) a stanovení diagnózy je léčbou 1. volby okamžité **podání neředěného adrenalinu** nataženého z ampule (1:1000) v dávce 0,1 mg/10 kg, max. 0,5 mg (tj. 0,1 ml/10 kg, max. 0,5 ml) **intramuskulárně**. Při absenci odpovědi na léčbu je vhodné tuto dávku třeba i vícekrát opakovat à 5 minut, v závislosti na klinickém stavu, pulzové frekvenci a výši krevního tlaku. Jsou popisovány i úspěšné postupy při jeho sublingvální injekci v případě, že není možné zajistit vstup do žíly pro intravenózní léčbu. Ta je nutná v léčbě kritických stavů a může být doplňována i endotracheální aplikací u intubovaných pacientů. Fatální případy jsou velmi často zapříčiněny opožděným zahájením adrenalinové terapie, případně komplikacemi způsobenými selháním respiračního nebo kardiovaskulárního systému<sup>9/</sup>.

**Další postup** závisí na reakci nemocného na injekčně podaný adrenalin. Pokud nedošlo k odezvě na předchozí terapii a prohlubují se klinické příznaky systémové reakce včetně rozvoje hypovolemického šoku, je nutné uložení pacienta do **horizontální polohy**, zdvižení dolních končetin, zajištění volných dýchacích cest, podání inhalace zvlhčeného kyslíku podaného rychlostí 6-8 litrů/min a **zajištění žilního přístupu** zavedením kanyly k podání tekutin formou kapací infuze (fyziologický roztok, 5% glukóza apod.). Děti by měly dostat během první hodiny 30 ml na 1 kg tělesné hmotnosti, dospělý pacient 5-10 ml/kg tělesné hmotnosti. Trvá-li hypotenze i nadále, je nutno rychle podat koloidní roztoky.

Pokud pacient neodpovídá na několik i.m. aplikací, je vhodné podat naředěný adrenalin, nejlépe na koncentraci 1:100 000 (0,5 ml adrenalinu 1:1000 / 500 ml fyziologického roztoku) intravenózně ve formě infuze (rychlost 1  $\mu\text{g/min.}$ , tj. 1 ml/min., možno zvýšit až do 2-10  $\mu\text{g/min.}$ , tj. 2-10 ml/min.). Při refrakterním kardiopulmonálním selhání se začíná dávkou 10  $\mu\text{g/kg}$ , možno zvýšit na 100  $\mu\text{g/kg}$  každých 3-5 minut, při trvajícím absenci odpovědi až na maximum 200  $\mu\text{g/kg}$ . Pacient léčený adrenalinem intravenózně musí být monitorován.

Dalším lékem, který je vhodné podat, je **injekční H1 antihistaminikum**, např. bisulepin v dávce 1 mg (dětem 0,5 mg), nejlépe i.v. **Aplikace kortikosteroidů** je možná, ale jejich účinek ve smyslu ovlivnění akutní fáze anafylaktické reakce je omezený. Má význam až pro léčbu pozdní fáze reakce. Vzhledem k tomu, že nikdy není předem

známo, jak se bude další stav vyvíjet, doporučuje se přesto ihned podat kortikosteroidy (hydrokortison, methylprednisolon apod.) parenterálně, nejlépe intravenózně, v protišokových dávkách. V případě známek bronchospasmu je možno aplikovat přes nástavec **inhalační agonisty beta2-adrenergických receptorů** v dávkovaném aerosolu (salbutamol 4 dávky à 100 µg). Při hypotenzi refrakterní na terapii adrenalinem a infuzemi solných roztoků či koloidů je nutné zahájit léčbu dopaminem, alternativou může být aplikace noradrenalinu. Nemocní léčení beta-blokátory, jejichž odezva na adrenalin je nedostatečná, by měli dostat intravenózně **glukagon** 1-5 mg jako bolus, potom v infuzi 5-15 µg/min. dle stavu. Efekt je možno pozorovat během několika minut po úvodní nárazové dávce, v ČR se však jedná o léčbu off-label<sup>3,3,7/</sup>.

Při selhání vitálních funkcí (dechu, oběhu) je nutno zahájit **kardiopulmonální resuscitaci** a transportovat pacienta na jednotku intenzivní péče nebo na resuscitační oddělení.

## Prevence

Soubor preventivních opatření zahrnuje anamnestický rozbor před podáním farmak, eliminaci kontaktu s anafylaktogenními látkami, imunoprofylaxi (antihistaminika, u potravinové alergie perorální kromony) a u hmyzí alergie specifickou alergenovou imunoterapii.

Prevenčí rozvoje závažného průběhu anafylaxe s možným letálním koncem je i včasné použití léků z tzv. protišokového balíčku (tab. 2). Jeho nejdůležitější součástí je **adrenalinový autoinjektor** (laická injekční stříkačka).

**Tabulka 2. Obsah protišokového balíčku**

Adrenalin ve formě adrenalinového autoinjektoru
Inhalační beta2-mimetikum v aerosolu
Kortikosteroid v tabletách nebo čípků (pro malé děti)
Antihistaminikum v kapkách nebo tabletách
Návod k použití

Indikace preskripce adrenalinového autoinjektoru vychází z mezinárodních doporučení Evropské akademie alergie a klinické imunologie (EAACI). Musí být provedena, pokud pacient někdy v minulosti prodělal anafylaxi navozenou potravinami, aeroalergeny, latexem či fyzickou zátěží, nebo idiopatickou anafylaxi. A také tehdy, kdy anafylaxi zatím neprodělal, ale je v riziku anafylaxe, tj. má nestabilní

středně těžké nebo těžké perzistující astma a současně alergii na potraviny (s výjimkou orálního alergického syndromu). U některých nemocných je vhodné zvážit **preskripci dvou dávek** adrenalinu. Jedná se o pacienty, kteří mají v anamnéze údaj o téměř fatální anafylaxi, nestabilní nebo středně těžké či těžké perzistující astma + alergii na potraviny, je přítomna mastocytóza nebo zvýšená sérová tryptáza, horší dostupnost lékařské péče nebo jazyková bariéra, obezita nebo nadváha.

Na našem trhu máme v současnosti adrenalinové autoinjektory dvou výrobců (tab. 3). Obsluha každého z nich se v detailech liší, proto je nutné vždy pacienta při jejich preskripci správně instruovat. Po odjištění a přiložení ke střední boční části stehna se autoinjektor přitlačí v kolmé poloze ke končetině. Aplikace se pozná podle cvaknutí, které se při ní ozve. Pak je třeba asi 5 - 10 vteřin podržet stříkačku v místě vpichu tak, aby byl čas pro průnik adrenalinu do svalu. Po vynětí je vhodné místo podání lehce masírovat. Oba přípravky se mohou uchovávat při teplotě do 25 °C, ale nemají se vystavovat vyšším teplotám nebo slunečnímu záření, a je třeba je chránit před chladem a mrazem.

Autoinjektor s obsahem 150 µg adrenalinu je určený pro děti s tělesnou hmotností 7,5 – 25 kg, pacienti s hmotností nad 25 kg by měli použít autoinjektor s obsahem 300 µg adrenalinu. Zatím v žádném evropském nebo americkém doporučení léčby anafylaxe není uvedeno, kdo by měl být léčen přípravkem obsahujícím 500 µg adrenalinu. Lze předpokládat, že to je proto, že autoinjektor je především určen do rukou laiků, a proto je snaha užít co nejnižší bezpečnou a přitom již účinnou dávku, tj. 300 µg. Z toho pohledu se nabízí možnost preskripce autoinjektoru s obsahem 500 µg adrenalinu dospělému nemocnému s anamnestickým údajem téměř fatální anafylaxe, s nutností opakované aplikace dávky 300 µg někdy v minulosti, s nadváhou či obezitou (BMI nad 30,0 kg/m<sup>2</sup>). Je-li v rukou lékaře, může být použit u nemocného s tělesnou hmotností nad 50 kg. Tento názor však není podložen žádnými validními důkazy dle EBM (evidence-based medicine)<sup>9,10/</sup>.

## Závěr

Anafylaxe je urgentně nastupující a život ohrožující stav, který ve svém vzniku i dalším vývoji je nepředvídatelný. Přitom ze všech obdobných šokových situací má relativně nejlepší prognózu. Ta je však přímo odvislá od rychlosti a kvality poskytnuté léčebné péče. Proto je velmi důležitá úroveň vzdělání všech, kteří buď náhodně, nebo profesionálně zasahují při takovéto alarmující příhodě. Jedná se o laiky, lékaře, zdravotní sestry i další zdravotníky poskytující

**Tabulka 3. Adrenalinové autoinjektory na našem trhu**

Název	Aplikovaná dávka (µg)	Exspirace	Odkrytá délka jehly (cm)
Epipen JR inj.sol.pep.	150	19 měsíců	1,3
Epipen inj.sol.pep.	300	20 měsíců	1,6
Emerade 150 mikrogramů inj.sol.pep.	150	18 měsíců	1,6
Emerade 300 mikrogramů inj.sol.pep.	300	18 měsíců	2,3
Emerade 500 mikrogramů inj.sol.pep.	500	18 měsíců	2,3

první pomoc i další péči. Odborná činnost spočívá většinou v provedení prvního ošetření postiženého posádkou vozu rychlé záchranné služby nebo praktickým či jiným ošetřujícím lékařem. Po vyřešení urgentní situace nebo alespoň stabilizaci stavu či zajištění pacienta dochází k transportu do nemocnice k dalšímu monitorování (standardní oddělení) nebo k intenzivní péči (ARO, JIP). V každém případě s odstupem několika týdnů po příhodě je indikováno vyšetření pacienta u specialisty oboru alergologie a klinická imunologie.

### Literatura:

1. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo BM et al. World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:593-622.
2. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB et al. 2012 Update: World Allergy Organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012; 12:389-399.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M et al. Anaphylaxis: guidelines from European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69, 1008-1025.

4. Finkelman FD, Khodoun MV, Strait R. Human IgE-independent systemic anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(6): 1674-2680.
5. Muraro A, Lemanske RF, Castells M et al. Precision medicine in allergic disease – food allergy, and anaphylaxis – PRACTALL dokument of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and S American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Allergy* 2017;72(7):1006-1021.
6. Niggemann B, Beyer K. Time for a new grading system for allergic reaction? *Allergy* 2016;71:135-136.
7. Petrů V, Krčmová I. Anafylaktická reakce. *Jessenius Maxdorf, Praha, 2006*;3-95.
8. 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(4):1138-1142.
9. Kemp SF, Lockett RF, Simons FER et al. Epinephrine: the drug of choice for anaphylaxis. A statement of the World Allergy Organization. *Allergy* 2008;63:1061-1070.
10. Petrů V. Chyby a omyly v diagnostice a léčbě anafylaxe. *Postgrad Med* 2017;19(3):285-290.

## INFORMACE O ZMĚNĚ REGISTRACE LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU GUAJACURAN, 5% INJEKČNÍ ROZTOK

**Státní ústav pro kontrolu léčiv schválil ke dni 11. 7. 2018 změnu registrace léčivého přípravku Guajacuran 5 %, inj. sol., registrační číslo 70/557/69-C, SÚKL kód 58249, týkající se zúžení terapeutických indikací a posunutí věkové hranice pro použití u dětí, v rámci které byly vypuštěny indikace prolongování relaxace při chirurgických výkonech, myorelaxace v anesteziologii, premedikace před bronchografií a použití jako anxiolytikum. Zároveň došlo k posunutí věkové hranice pro použití u dětí ze**

**6 na 12 let a byla přidána kontraindikace těhotenství a kojení a použití u dětí do 6 let. Dále bylo upraveno vyjádření síly v názvu léčivého přípravku, kdy vyjádření síly v procentech (5%) bylo nahrazeno vyjádřením síly v mg/ml (50 mg/ml), nedošlo tedy ke změně obsahu léčivé látky guaifenesinu v přípravku. V souvislosti s výše uvedenými změnami došlo i úpravám souhrnu údajů o přípravku, příbalové informace a údajů uváděných na obalech ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha Časopisu českých lékárníků a Zdravotnických novin.

Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

**Šéfredaktor:** MUDr. Marie Alušíková, CSc.

**Odborní redaktoři:** MUDr. Tomáš Boráň, MUDr. Martina Kotulková

**Výkonný redaktor:** RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

**Redakční rada:** Prof. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; Prof. MUDr. Z. Doležel, CSc., FN Brno; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., FN Bulovka; PharmDr. M. Halačová, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. F. Málek, PhD., Nemocnice na Homolce; Doc. MUDr. B. Seifert, PhD., Ústav všeobecného lékařství 1. LF UK; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

**Poradní sbor:** Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; Prof. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Prof. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 12 000 výtisků ISSN 1211-0647

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

**Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL ([www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).**

