

Anafilaksijos diagnostika ir gydymas

Audra Blažienė

VU MF Pulmonologijos ir alergologijos centras

Reikšminiai žodžiai: anafilaksija, adrenalinas, diagnostika, gydymas.

Santrauka. Anafilaksijos diagnostika ir gydymas yra tikras iššūkis gydytojams, nes tai netikėta ir greitai progresuojanti liga. Anafilaksiją diagnozuoti ir gydyti sudėtinga dėl ūmios, greitai progresuojančios eigos bei specifinių diagnostinių tyrimų stokos. Adrenalinas neabejotinai yra svarbiausias vaistas anafilaksijai gydyti. Išsiaiškinti ligos etiologinį veiksnių yra labai svarbu norint apsaugoti nuo naujų anafilaksijos epizodų.

Anafilaksija – gyvybei grėsminga ūminė reakcija, reikalaujanti imtis skubių diagnostikos ir gydymo veiksmų [1, 2]. Tai tikras iššūkis gydytojams ir kitiems medicinos darbuotojams. Anafilaksijos klinikinė raiška gali būti labai įvairi, nėra tik jai vienai būdingų klinikinių simptomų, dažnai ji slepiasi po kitų ligų kauke.

Anafilaksijos terminą pirmą kartą pavartojo Charles Robert Richet 1902 metais. Žodis yra kilęs iš graikų kalbos žodžių *ana* (prieš) ir *fylaksis* (apsauga) [3]. Arthus pirmasis sukėlė ir aprašė eksperimentinę anafilaksiją triušiu [3]. Tik po šešių dešimtmečių buvo išsiaiškinta, kad anafilaksijos patogenezėje svarbiausias vaidmuo tenka IgE ir putliosios ląstelės. Pirmieji aprašyti žmonių anafilaksijos atvejai buvo sukelti arklio serumo, penicilino ir vabzdžių įgėlimo.

Nors anafilaksija nepriskiriama prie dažniausių mirtį sukeliančių ligų, bet ji nėra ir reta. Tikrąjį anafilaksijos paplitimą sunku nustatyti. Tarptautinių tyrimų duomenimis, anafilaksijos dažnumas įvairiose pasaulio šalyse labai skirtingas, ji pasitaiko 0,05–2 proc. bendrosios populiacijos [4].

Dabar naudojama JAV Nacionalinio alerginių ir infekcinių ligų instituto (angl. *National Institute of Allergy and Infectious Disease*) ir Maisto alergijos ir anafilaksijos tinklo (angl. *Food Allergy and Anaphylaxis Network*) bendru sutarimu pasiūlytu arba Pasaulio alergologų draugijos (PAD) pateiktu anafilaksijos apibrėžimais. Jie atitinka epidemiologinių tyrimų, mokslinių tyrimų ir klinikinius reikalavimus. Anafilaksijos klinikiniai diagnostikos kriterijai pateikti pirmoje lentelėje [4].

Anafilaksijos priežastys labai įvairios, bet galima išskirti tris pagrindines jų grupes: maistas, geliančių vabzdžių nuodai ir vaistai [3]. Maistas, daugelio klinikinių tyrimų duomenimis, yra dažniausia anafilaksijos priežastis. Maisto sukelta anafilaksija sudaro 33,2–56 proc. visų anafilaksijos atvejų [5]. Daugiausiai sunkių anafilaksinių reakcijų sukelia žemės ir kiti riešutai, žuvis ir vėžiagyviai. JAV vabzdžių įgėlimai sukelia apie 18,5 proc. anafilaksinių reakcijų, o vaistams

tenka 13,7 proc. reakcijų [6]. Iš vaistų dažniausiai anafilaksines reakcijas sukelia beta laktaminiai antibiotikai, kaip dažna anafilaksinių reakcijų priežastis vis dažniau minimi ir naujieji biologiniai preparatai (infliksimabas, omalizumabas ir kt.). Neimuninės kilmės anafilaksijos priežastis gali būti fizinis krūvis, šaltis, diagnostiniai jodo kontrastiniai prepa-

1 lentelė. Klinikiniai anafilaksijos diagnostikos kriterijai (pagal PAD)

Anafilaksiją galima įtarti esant bent vienam iš toliau pateiktų trijų požymių.

1. Ūmi ligos pradžia (nuo kelių minučių iki kelių valandų), jei yra odos, gleivinių ar abiejų (pvz.: generalizuota dilgėlinė, odos niežulys ar paraudimas, lūpų, liežuvio ar liežuvėlio patinimas) pažeidimas

IR BENT VIENAS IŠ ŠIŲ POŽYMIŲ:

- a) kvėpavimo sutrikimas (pvz.: dusulys, švokštimas, bronchų spazmas, stridoras, sumažėjęs PEF, hipoksemija)
- b) sumažėjęs arterinis kraujo spaudimas ar su tuo susiję simptomai (pvz.: hipotonija (kolapsas), sinkopė, nevalingas šlapinimasis/tuštinimasis)

ARBA

2. Du ar daugiau požymių, kurie greitai atsiranda pacientui po kontakto su įtariamu alergenu (po kelių minučių ar valandų)

a) jei yra odos, gleivinių ar abiejų (pvz.: generalizuota dilgėlinė, odos niežulys ar paraudimas, lūpų, liežuvio ar liežuvėlio patinimas) pažeidimas

b) kvėpavimo sutrikimas (pvz.: dusulys, švokštimas, bronchų spazmas, stridoras, sumažėjęs PEF, hipoksemija)

c) sumažėjęs arterinis kraujo spaudimas ar su tuo susiję simptomai (pvz.: hipotonija (kolapsas), sinkopė, nevalingas šlapinimasis/tuštinimasis)

d) nuolatiniai virškinimo sistemos simptomai (pvz.: spazminiai pilvo skausmai, vėmimas)

ARBA

3. Sumažėjęs kraujo spaudimas po kontakto su tam pacientui žinomu alergenu (po kelių minučių ar valandų)

a) kūdikiams ir vaikams – mažas sistolinis kraujo spaudimas (pagal amžių) ar sumažėjęs daugiau nei 30 proc.

b) suaugusiesiems – sistolinis kraujo spaudimas mažesnis nei 90 mm Hg ar sumažėjęs daugiau nei 30 proc. nuo asmens normos

2 lentelė. Anafilaksijos simptomai ir požymiai**Oda, poodis ir gleivinės**

- Paraudimas, niežulys, dilgėlinė, patinimas (angioedema), maku-lopapulinis išbėrimas
- Akių vokų niežulys, paraudimas ir patinimas; akių junginės paraudimas, ašarojimas
- Lūpų, liežuvio, gomurio, ausų landų niežulys; lūpų, liežuvio, liežuvėlio patinimas
- Genitalijų, delnų ir padų niežulys

Kvėpavimo sistema

- Nosies niežulys, užburkimas, rinorėja, čiaudulys
- Gerklės niežulys, spaudimo jausmas gerklėje, balso pakitimas, užkimimas, stridoras, sausas priepuolinis kosulys
- Dažnas kvėpavimas, dusulys, spaudimo jausmas krūtinėje, kosulys, švokštimas/bronchų spazmas, sumažėjęs PEF
- Cianozė
- Kvėpavimo nepakankamumas

Virškinimo sistema

- Pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas (gleivėmis), viduriavimas, rijimo sutrikimai

Širdies ir kraujagyslių sistema

- Krūtinės skausmas
- Tachikardija, bradikardija (retai), kiti širdies ritmo sutrikimai, virpėjimas
- Hipotenzija, silpnumas, šlapimo ar išmatų nelaikymas, šokas
- Širdies nepakankamumas

Centrinė nervų sistema

- Sujaudinimas, svaigulys, sąmonės sutrikimas, regėjimo lauko susiaurėjimas, nerimas, galvos užimas

Kita

- Metalų skonis burnoje
- Pilvo skausmai ir kraujavimas dėl gimdos spazmų moterims

ratai bei opioidai. Vakcinos nuo infekcinių ligų retai būna anafilaksijos priežastis [7]. Svarbiausi profesiniai veiksniai, galintys sukelti anafilaksiją, yra bičių nuodai – bitininkams ir lateksas – medicinos darbuotojams [8, 9]. Vaikams ir jauniems žmonėms maistas yra dažniausia anafilaksijos priežastis, vidutinio amžiaus ir vyresniems – vaistai ir vabzdžių įgėlimas. Tačiau net apie 20 proc. atvejų anafilaksijos priežastis lieka nežinoma (idiopatinė anafilaksija) [8]. Mirtinos anafilaksijos tyrimo duomenimis, iš 139 pacientų tik 22 proc. alergiškų maistui ir 18 proc. vabzdžių nuodams anksčiau yra patyrę sunkias alergines reakcijas [10]. Didesnė sunkios anafilaksijos rizika yra pacientams, vartojantiems beta receptorių blokatorius ir AKF inhibitorius.

Anafilaksijos diagnozė nustatoma pagal klinikinius ligos požymius (2 lentelė) [4]. Jai būdingas dviejų ar daugiau sistemų pažeidimas: odos ir gleivinių, kvėpavimo, širdies ir kraujagyslių, virškinimo ar nervų [11]. Kartais anafilaksijos atveju gali būti pažeista tik viena sistema, pvz.: hipotenzija po bitės įgėlimo ar generalizuota dilgėlinė, kaip pradinis reakcijos į alergeną požymis, dėl taikomos specifinės imunoterapijos [11, 12].

Odos požymiai anafilaksijos metu yra vieni dažniausių. Jie pasireiškia 80–90 proc. pacientų [3]. Labai svarbu nepamiršti, kad anafilaksijos požymiai ūmūs ir greitai besivystantys, eiga sunkiai prognozuojama, o mirtis pacientą gali ištikti per kelias minutes [8, 10, 13].

Laboratoriniai tyrimai anafilaksijos diagnostikai ir gydymui mažai reikšmingi, nes juos atlikti užtrunka, jie nėra specifiški, o skubi pagalba turi būti suteikta nedelsiant. Gali būti tiriama triptazės ir histamino kiekis kraujyje. Kraujo

3 lentelė. Anafilaksijos diferencinė diagnostika**Dažniausios diagnostikos problemos**

- Astmos priepuolis
- Sinkopė
- Panikos priepuolis
- Ūminė generalizuota dilgėlinė
- Svetimkūnio aspiracija
- Miokardo infarktas
- Plaučių arterijos tromboembolija
- Traukuliai
- Insultas

Maisto sukelti sindromai

- Skombroidozė
- Žiedadulkių ir maisto alergijos sindromas
- Natrio gliutamatas
- Sulfitai
- Apsinuodijimas maistu

Padidėjusi histamino koncentracija organizme

- Mastocitozė
- Bazofilinė leukemija

Raudonio sindromai

- Perimenopauzė
- Karcinoidinis sindromas
- Autonominė epilepsija
- Skydliaukės medulinė karcinoma

Neorganinės ligos

- Balso stygų disfunkcija
- Hiperventiliacinis sindromas
- Psichosomatinis epizodas

Šokas

- Hipovoleminis
- Kardiogeninis
- Sepsinis

Kita

- Nealerginė angioedema
- Įgimta angioedema
- AKF inhibitorių sukelta angioedema
- Sisteminis kapiliarų padidėjusio pralaidumo sindromas
- Raudono žmogaus sindromas (sukeltas vankomicino)
- Feochromocitoma

triptazės kiekiui serume nustatyti turi būti paimta tarp 15 min. ir 3 val. nuo simptomų pradžios. Jeigu tiriama histaminas, optimalu kraujo paimti 15–60 min. nuo simptomų pradžios [2, 8].

Padidėjusi triptazės koncentracija serume padeda patvirtinti anafilaksiją, sukeltą plėviasparnių vabzdžių įgėlimo, injekcinių vaistų, ar pacientams, kuriems yra hipotenzija. Tačiau maisto alergijos atveju ar nesant hipotenzijos šis diagnostinis tyrimas mažai informatyvus, nes triptazės koncentracija serume būna normali. Serijiniai tyrimai anafilaksinės reakcijos metu ir koncentracijos matavimas pasveikus gali suteikti daugiau informacijos. Nustatyta normali triptazės ar histamino koncentracija nepaneigia anafilaksijos diagnozės. Kiti anafilaksijos mediatoriai (trombocitų aktyvacijos faktorius, karboksipeptidazė A3) yra eksperimentiniai [14, 15].

Dažnai sunku atskirti anafilaksiją nuo kitų ūminių būklių. Daugiausia problemų kyla, kai reikia anafilaksiją atskirti nuo astmos, panikos priepuolių bei sinkopės. Anafilaksijos diferencinė diagnostika pateikta trečioje lentelėje [4].

Anafilaksija yra ūminė būklė, todėl turi būti gydoma nedelsiant. Bet kokios kilmės anafilaksijos gydymo principai vienodi. Pacientui pagalba turi būti suteikta pagal patvirtintą protokolą. Teikiant neatidėliotiną pagalbą svarbiausia

įvertinti paciento būklę ir, nustačius anafilaksiją, kviešti pagalbą, pašalinti anafilaksiją sukėlusią priežastį, suleisti į raumenis adrenalino (epinefrino), paguldyti pacientą ant nugaros ar kitoje pataligoje padėtyje pakeltomis aukščiau kojomis. Jeigu reikia duoti deguonies, atlaisvinti kvėpavimo takus, pastatyti lašinę infuziją ir lašinti skysčių. Įvykus klinikinei mirčiai, taikyti gaivinimo priemones. Būtina reguliariai/nuolat (pagal galimybes) vertinti širdies būklę ir kvėpavimą [4].

Svarbiausias vaistas anafilaksijai gydyti yra adrenalinas (epinefrinas). Tai pabrėžiama Pasaulio sveikatos organizacijos, Pasaulio alergologų draugijos, Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademijos, mūsų bei kitų šalių alergologų draugijų paruoštose anafilaksijos diagnostikos ir gydymo rekomendacijose. Adrenalinas (epinefrinas) – vienišelis vaistas, kuris gali išgelbėti gyvybę anafilaksijos metu dėl alfa 1 adrenerginio kraujagysles sutraukiančio poveikio didžiajai daliai organizmo organų ir sistemų, apsaugoti ar pašalinti bronchų obstrukciją, sukeltą gleivinės paburkimo, bei hipotenziją ir šoką. Kitas svarbus dalykas yra jo beta 1 agonistinis poveikis širdies inotropijai ir chronotropijai (dėl ko sustiprėja širdies susitraukimų jėga ir dažnis) ir beta 2 adrenomimetinis poveikis, sumažinantis mediatorių atsipalaidavimą, išplečiantis bronchus, panaikinant dilgėlinę [4, 16, 17].

Adrenalino turi būti suleista į raumenis (į vidurinio šlaunies trečdaliao priekio šoninį paviršių) iš karto, kai tik nustatoma anafilaksija. Deja, daugelis tyrimų rodo, kad šio vaisto nėra paskiriama, kai jis tikrai būtinas. Tik 14 proc. iš 164 pacientų, kuriems išsivystė sunki anafilaksinė reakcija, pasibaigusi mirtimi, epinefrino buvo suleista iki ūminio širdies/kvėpavimo nepakankamumo pasireiškimo. Daugeliui pacientų pakanka vienos ar dviejų epinefrino injekcijų į raumenis, retai prireikia daugiau nei dviejų dozių [18]. Esant reikalui, adrenalino/epinefrino injekcijas galima kartoti kas 5–15 minučių. Taisyklingai į raumenis suleista 0,01 mg/kg 0,1 proc. tirpalo epinefrino/adrenalino injekcija yra efektyvus ir saugus pradinis anafilaksijos gydymas. Kontraindikacijų skirti adrenalino gydant anafilaksiją nėra [4].

Kitų vaistų (antihistamininių, gliukokortikoidų ir beta 2 agonistų) vartojimas teikiant neatidėliotiną pagalbą anafilaksijos metu nėra pagrįstas įrodymais. Antihistamininiai vaistai gali sumažinti niežulį, odos paraudimą, angioedemą, akių ir nosies simptomus, tačiau tikrai negali pakeisti adrenalino, nes neveikia gyvybei reikšmingų organizmo funkcijų (bronchų obstrukcijos, hipotenzijos) [19, 4, 11, 20].

Gliukokortikoidai turi įtakos daugeliui imuninio mechanizmo grandžių, tačiau nėra klinikinių tyrimų, įrodančių jų reikšmę gydant anafilaksiją. Jų veikimo pradžia lėta (matuojama valandomis), todėl teikiant neatidėliotiną pagalbą vietoj adrenalino skirti šių vaistų netinka.

Nors pabrėžiama, kad minėtų grupių vaistai nepriskirtini neatidėliotinos pagalbos priemonėms, jie neabejotinai reikalingi tolesniam anafilaksijos gydymui [4].

Visi pacientai, kuriems diagnozuota anafilaksija, turi

būti hospitalizuoti. Anafilaksijai būdingos dvi fazės (simptomų pasikartojimas po kelių valandų), kurios pasireiškia 23 proc. suaugusiųjų [21, 22]. Tai lemia, kad paciento būklė po anafilaksinės reakcijos turi būti stebima ilgą laiką. Rekomenduojama, kad pacientai, kuriems pasireiškė vidutinio sunkumo simptomų (širdies veiklos bei kvėpavimo sutrikimai), būtų stebimi ne trumpiau kaip 8–10 valandas simptomams išnykus, o po sunkių reakcijų – net kelias dienas [4].

Anafilaksijos gydymas nesibaigia praėjus anafilaksijos simptomams ir išrašius pacientą iš ligoninės. Būtina stengtis nustatyti buvusios anafilaksijos priežastį, kad pacientą būtų galima apsaugoti nuo galimo jos kartojimosi, sudaryti naujų anafilaksijos epizodų profilaktikos bei gydymo planą ir išmokyti pacientą bei jo artimuosius neatidėliotinos pagalbos veiksmų [4]. Kiekvienam pacientui, kuriam buvo anafilaksija ir yra jos kartojimosi tikimybė, privalu išrašyti neatidėliotinos pagalbos priemones bei išmokyti tinkamai naudotis. Pacientams, kuriems nustatytas įsijautrinimas plėviasparniams vabzdžiams, rekomenduojama taikyti specifinę imunoterapiją

ANAPHYLAXIS: DIAGNOSIS AND TREATMENT

AUDRA BLAŽIENĖ
VILNIUS UNIVERSITY

Keywords: anaphylaxis, adrenaline, diagnosis, treatment.

Summary. Diagnosis and management of anaphylaxis is real challenge for physicians because reactions are often unexpected and progress quickly. Management is complicated by its rapid onset and progression and absence of specific diagnostic tests. Adrenaline is the treatment of choice and the first drug administered for acute anaphylaxis. Understanding the risk factors and triggers is critically important.

LITERATŪRA

- Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113: 832-836.
- Simons FER, for the World Allergy Organization. World Allergy Organization survey on global availability of essentials for the assessment and management of anaphylaxis by allergy/immunology specialists in healthcare settings. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010; 104: 405-412.
- Ben-Shoshan M, Clarke AE Anaphylaxis: past, present, future. *Allergy* 2010; 66: 1-14
- Simons FER, ArduossoLRF, Bilo BM et al. World Allergy Organization guidelines for assesment and management of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011; 127: 587-593
- Gold MS EpiPen epidemic or good clinical practice? *J Pediatr Child Health* 2003; 39: 376-377
- Decker WW, Campbell RL, Manivannan V, Luke A, St Sauver JL, Weaver A, et al. The etiology and incidence of anaphylaxis in Rochester, Minnesota: a report from the Rochester Epidemiology Project. *J Allergy Clin Immunol.* 2008; 122: 1161-1165.
- Kelso JM, Li JT, Nicklas RA, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, et al. Adverse reactions to vaccines. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2009; 103: S1-S14.
- Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 Update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010; 126: 477-480.
- Bilo MB, Bonifazi F. The natural history and epidemiology of insect venom allergy: clinical implications. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 1467-1476.
- Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1144-1150.

Kiti literatūros šaltiniai (iš viso 22) redakcijoje.