

ANAFILAKSIJA U NOVIM SMJERNICE EVROPSKOG VIJEĆA ZA RESUSCITACIJU 2021 ANAPHYLAXIS IN NEW EUROPEAN RESUSCITATION COUNCIL GUIDELINES 2021

Hajriz Alihodžić^{1,2}

Sažetak

Anafilaksija je potencijalno po život opasna alergijska reakcija. Nove smjernice za tretman anafilaksije Evropskog vijeća za resuscitaciju 2021 obrađene su u okviru: Zastoj srca u posebnim okolnostima. Nemaju velikih promjena. Ove smjernice su specifične za inicijalni tretman odraslih pacijenata sa anafilaksijom ili sumnjom na anafilaksiju. Adrenalin je najvažniji i prvi lijek u tretmanu anafilaksije.

ABSTRACT

Anaphylaxis is a potentially life-threatening allergic reaction. New guideline for treatment of anaphylaxis is presented in European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances. There are no major changes. This guideline is specific for the initial treatment of adult patients with anaphylaxis or suspected anaphylaxis by clinician. Adrenaline is the most important drug for the treatment of anaphylaxis and the first line of treatment. regarding this accessory and its future potential.

Uvod

Anafilaksija je obično brza i progresivna alergijska reakcija koja može uzrokovati smrtni ishod. Globalno gledajući stalni je trend porasta anafilaksije ali stopa smrtnosti je ostala ista ili se smanjuje sa prosjekom od 0,5-1,0 smrti na milion stanovnika¹. Smjernice 2021. za liječenje anafilaksije nastale su prikupljanjem rezultata studija do jula 2020.godine koje su se temeljile na posmatranju, dobroj praksi i konsenzusu stručnjaka². Bez obzira na ranije smjernice iz 2015. u tretmanu anafilaksije adrenalin kao prvu liniju liječenja imalo je manje od 50% pacijenata^{3,4}.

Patofiziologija anafilaksije

Aktiviranjem više inflamatornih odgovora u anafilaksiji dolazi do reakcije alergena i specifičnih IgE antitijela uz oslobađanje biohemijskih medijatora i hemotaktičkih supstanci histamina, tripta-

ze, himaze, heparina, citokinina, PAF-tumor nekrosis faktor, interleukin 4 i 13, prostaglandini i leukotrijena. Histamin vezivanjem na H1 i H2 receptore na ciljnim ćelijama uzrokuju hiperemiju, ekstravazaciju tekućine (edem tkiva, hipovolemiju, hipotenziju), duboko smanjenje venskog tonus, kontrakciju glatkih mišića u disajnim putovima, tahikardiju, svrbež, rinoreju i bronhospazam. Smanjenje koronarne perfuzija može uzrokovati zabilježene elektrokardiografske promjene u ST-segmentu ili T-valu uz infarkt miokarda i kardiogeni šok^{5,6}. Propuštanje tekućine u crijevo i kontrakcija glatkih mišića rezultira grčevima u trbuhu i karlici⁷.

Prepoznavanje anafilaksije

Anafilaksija je klinička dijagnoza; precizna definicija nije važna za liječenje⁸. Tešku anafilaksiju karakteriše potencijalna opasnost i ugroženost disajnog puta, disanja i/ili cirkulacija a može se

USTANOVA

¹ Služba hitne medicinske pomoći, Javna zdravstveno nastavna ustanova „Dr Mustafa Šehović“ Tuzla, Bosna i Hercegovina

² Univerzitet u Tuzli, Medicinski fakultet, Tuzla, Bosna i Hercegovina

AUTOR ZA KORESPONDENCIJU:

Hajriz Alihodžić
email: hajriz.a@hotmail.com

KLJUČNE REČI:

anafilaksija, smjernice, adrenalin

KEY WORDS:

anaphylaxis, guidelines, adrenaline

DATUM PRIJEMA RADA

25 Juni 2021

DATUM PRIHVATANJA RADA

20 Juli 2021

DATUM OBJAVLJIVANJA

31 Avgust 2021.

dogoditi i bez tipičnih kožnih promjena sa znacima šoka⁹. Poznavanje ranije alergije i uzročnika mogu pomoći u postavljanju dijagnoza, ali to neće biti uvijek poznato. Prvi i osnovni preduslov za prepoznavanje i ispravan tretman anafilaksije je pomisliti na nju kao moguću dijagnozu. Mnogi bolesnici s anafilaksijom nemaju pravilan tretman zbog neuspjeha u prepoznavanju anafilaksije¹⁰. Više je znakova i simptoma, od kojih ni jedan nije posve specifičan za anafilaksiju; ali sigurno kombinacije čine dijagnozu vjerovatnijom, ako se slijedi ABCDE pristup i otklanjaju uzroci koji ugrožavaju život dok se anafilaksija prepozna⁸. Anafilaksija uzrokuje ugroženost disajnog puta (edem usana, jezika i uvule), otežano disanje (dispneja, piskanje, stridor, bronhospazam, smanjen PF-vršni protok, hipoksemiju) i probleme sa cirkulacijom (hipotenziju i srčani zastoj). Anafilaksija može ugroziti neurološki status zbog smanjena perfuzija mozga ili učinak lokalnih alergijskih medijatora na centralni nervni sistemi što se manifestuje kao zbunjenost, uznemirenost i gubitka svijesti a pacijenti se prethodno žale na tjeskobu i mogu imati „osjećaj nadolazeće propasti“¹¹.

Hitni tretman anafilaksije

Anafilaksija je urgentno stanje i svi zdravstveni profesionalci trebaju je znati prepoznati i ispravno tretirati. Na osnovu konsenzusa stručnjaka potrebno je ukloniti ili zaustaviti uzročnik kad god je to moguće. Zaustaviti bilo koji lijek za koji se sumnja da izaziva anafilaksiju. Ukloniti ili izvaditi žalac pčele pri čemu je važnije rano uklanjanje od načina na koji će se to uradi^{12,13}. Ukoliko to nije izvodivo primjenu adrenalina ne treba odgađati. Adrenalin je najvažniji lijek za liječenje anafilaksije^{14,15}. Iako ne postoje randomizirana kontrolisana ispitivanja, dokazi iz podataka promatranja, kliničkog iskustva i životinjskih modela podupiru njegovu upotrebu za smanjenje bronhoopstrukcije i obnavljanje odgovarajuće oksigenacije tkiva⁸. To je u skladu s podacima koji sugeriraju da odgođena primjena adrenalina može biti povezana s lošim ishodom u anafilaksiji, uključujući smrt⁹. Adrenalin je prva linija za liječenje anafilaksije prema svim trenuno dostupnim smjernicama jer ispoljava oba efekta alfa agonista (vazokstriktor) i beta agonista (bronhodilatator, inotrop i stabilizator mastocita). Intramuskularno (IM) primijenjen adrenalin djeluje za nekoliko minuta pri čemu uz preporučene doze štetni i neželjeni učinci su izuzetno rijetki. Najpristupačnije i preporučeno mjestu

IM injekcije adrenalina je anterolateralna strana srednje trećine natkoljenice. Iгла kojom se daje adrenalin treba da bude dovoljne dužine i preporučuje se korištenje zelene (21G/38 mm) ili plave (23G/25 mm) čime se osigurava ubrizgavanje adrenalina duboko u mišić⁸. Doze adrenalina koje su preporučene rezultat su opservacijskih studija i konsenzusa stručnjaka^{16,17}. Smjesnice ERC-a iz 2021. preporučuju dozu adrenalina 0,5 mg IM za odrasle¹⁸. Doza 0,3ml IM za djecu od 6 do 12 godina odnosno za manje djetete i prepubertetsko djetete. Za djecu od 6 mjeseci do 6 godina doza je 0,15 ml i za djecu mlađu od 6 mjeseci 0,10ml adrenalina IM⁸. Subkutana i inhalacijska primjena adrenalina se ne preporučuje u liječenju anafilaksije jer je manje efikasna¹⁹.

Adrenalin IM doze	Koristiti 1mg/1ml (1:1000) adrenalina	
Odrasli i djece >12 godina	500 mikrograma IM	(0,5 ml od 1mg/ml adrenalina)
6-12 godina	300 mikrograma IM	(0,3ml)
6 mjeseci- 6 godina	150 mikrograma IM	(0,15ml)
< 6 mjeseci	100 mikrograma IM	(0,10ml)

Alternativa za primjenu adrenalina špricom i iglom iz ampule je autoinjektor koji ima mogućnost automatskog ubrizgavanja i doziranje adrenalina 0,3mg ili 0,15mg a preporučeno je prije svega za samoprimjenu osobama kod kojih je ranije registrovana ili imaju opasnost teške anafilaksije¹⁸. Na osnovu dostupnih dokaza postoji varijabilni odgovor na prvu dozu adrenalina i uočeno je za 10 do 30% slučajeva postoji potreba za drugu dozu²⁰. Prema preporukama ERC-a ako nema poboljšanja stanja pacijenta ponovljena ista doza IM adrenalina je nakon 5 minuta¹⁸.

Pozicioniranje pacijenta u anafilaksiji

Smrt pacijenta sa anafilaksijom može se desiti iznenada ako pacijent stoji ili je podignut da sjedi ili hoda⁸. Preporučeno je da ležeći položaj sa ili bez elevacije nogu u anafilaksiji imaju pacijenti s niskim krvnim pritiskom (problem s cirkulacijom). Pacijenti koji imaju probleme sa disajnim potevima i disanjem trebaju biti u poluležećem položaju, jer će to olakšati disanje. Pacijente koji normalno dišu ali su bez svijesti trebaju biti postavljeni na bok (položaj za oporavak). Kontinuirano pratiti disanje i pripremite se za intervenciju ako se to

promijeni. Trudnice sa anafilaksijom trebaju imati lijevi ležeći položaj kako bi se spriječila kompresija aorte i donje šuplje vene gravidnim uterusom (spriječiti kompresijau aortokavala)⁸.

Primjena intravenske tekućine u anafilaksiji

U anafilaksiji slabog odgovora na početnu dozu adrenalina ili sa prisutnom hipotenzijom / šokom potrebno je osigurati IV pristup i dati brzi bolus kristaloida koji ne sadrže glukozu (10 ml / kg kod djeteta ili 500 - 1 000 ml kod odrasle osobe) i nadgledati odgovor narednih 5 do 10 minuta. Za teški anafilaktički šok može biti potreban velik volumen (3 - 5 litara za odrasle) umjesto 0,9% natrij klorida zbog rizika hiperkloremije preporučuje se koristiti Hartmanov rastvor ili Plasma-Lyte⁸. U slučaju da nije moguć IV pristup tekućina se može dati IO (intraosealno). Nove opservacione studije ukazuju na potrebu rane upotrebe tekućine zbog smanjenja udarnog volumena u anafilaksiji²¹.

Oksigenoterapija u anafilaksiji

Korekcija hipoksemije standardni je dio resuscitacije. U anafilaksiji sa ugroženim disajnim putem i disanjem dolazi do hipoksije zbog čega je neophodna rana primjena kiseonika sa velikim protokom. Kao osnovni parametar za korekciju treba koristiti vrijednost periferne saturacije kiseonika čija ciljna vrijednost treba biti od 94 do 98%²².

Terapija refrakterne anafilaksije

Kod pacijenata koji u redovnoj terapiji imaju beta-blokatore može doći do refrakterne anafilaksije (koja ne reaguje na adrenalin IM) preporučuje se glukagon 1 do 2mg IV²³. Refrakterne anafilaksije slabo su proučene dokazi iz prikaza slučajeva i životinjskih modela ukazuju na kombinaciju više faktora od koji su najčešće odgođena ili nedovoljna primjena adrenalina, progresija zbog kontinuiranog oslobađanja inflamatornih medijatora ili tahifilaksije zbog neuobičajeno smanjenog odgovora na ponovljene doze adrenalina²⁵. Pacijenti s refrakternom anafilaksijom su vrlo zahtjevnog tretmana u kome je ključno obezbjeđenje disajnog puta, adekvatna oksigenacija i podrška cirkulaciji. Optimalna primjena adrenalina važna je u liječenju svih aspekata anafilaksije a ne samo kardiovaskularnog šoka⁸. ERC preporučuje da je potrebno kontinuirani EKG monitoring, pulsna oksimetrija i neinvazivno mjerenje krvnog pritiska sprovoditi uz titiranje IV bolusa adrenalina u dozi od 20 do 50mg i praćenje odgovora¹⁸. Vrlo je vjerovatno da jedna doza adrenalina

nije dovoljna u teškim anafilaksijama a dostupna istraživanja ukazuju da infuzije IV adrenalina imaju prednost u liječenju anafilaksije od korištenja drugih načina primjene ili IV bolus terapije. Ako su potrebne ponovljene doze adrenalina, započnite IV infuzija adrenalina^{26,27}. Tamo gdje lokalni protokol nije dostupan primjena adrenalina može biti na sledeći način: 1 ml / 1 mg [1:1 000] adrenalina ubacimo u 100 ml 0,9% natrijevog klorida i spojiti pomoću infuzijske pumpe preko IV ili IO linije dok se ne postavi centralni venski kateter⁸. Doziranje je 0,5 - 1,0 ml/kg/h, ovisno o težini pacijenta. Obavezan je monitoring uz EKG, pulsnu oksimetriju i neinvazivno mjerenje krvnog pritiska minimalno svakih 5 minuta. U slučaju tahikardije, tremora, bljedila s normalnim ili povišenim krvnim pritiskom kao znacima predoziranja adrenalinom potrebno je smanjiti brzinu infuzije ili zaustaviti infuziju⁸. Najčešći aritmni ritmovi u anafilaksiji su PEA 85%, VF 10% i asistolija 5% slučajeva ali ne postoje posebne studije za ALS u anafilaksiji zbog čega je potrebno slijediti standardne smjernice uključujući upotrebu adrenalina IV i uklanjanje reverzibilnih uzroka srčanog zastoja¹⁸. U slučaju neuspjeh klasične KPR (kardiopulmonalne resuscitacije) može se razmotriti ECPR (ekstrakorporalna kardiopulmonalna resuscitacija)²⁸.

Ostala terapija i dalje istraživanje

Antihistaminici i steroidi nisu preporučeni u rutinskoj upotrebi inicijalne resuscitacije anafilaksije^{29,30}. Čini se da ne sprječavaju progresiju anafilaksije ili prevenciju bifazne reakcije^{31,32}. Sve anafilaksije zbog nepredvidivog toka moraju biti tretirane kao potencijalno po život opasne⁹. U budućim istraživanjima veliku pomoć u dijagnozi anafilaksije treba da ima određivanje nivoa triptaze u mastocitima. Trenutni konsenzus je da se uzimaju tri uzorka: prvi nakon starta resuscitacije anafilaksije bez odgađanja postupaka liječenja, drugi 1 do 2 sata od početka simptoma i treći nakon 24 sata ili posle oporavka¹⁸. Ne postoje randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja na ljudima koja pružaju nedvosmislene dokaze za optimalno liječenje anafilaksije⁸. Općenito, sigurnost dokaza koji podupiru postupke i tretman anafilaksija su niski ili vrlo niski zbog čega je potrebno postići konsenzus o onome što je poznato i transparentnost za ono gdje postoje ograničeni dokazi ili novi podaci da takve intervencije mogu naštetiti³³.

LITERATURA

1. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1169-76
2. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1082-123.
3. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organization Journal* 2019;12(10):100066
4. Alihodžić H, Hadžić D, Mladina N, Chloropyramine and Ranitidine as a combination of H1 and H2-antihistamines in the additive therapy of anaphylaxis. *Acta Medica Saliniana*, 2020; 49(2):12-18
5. Brown SG. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):165-75.
6. Alihodžić H, Ilić B, Mladina N, Mršić D, Acute coronary syndrome after hornet bite, type II Kounis syndrome - A case report, *Liječnički Vjesnik* 2013;135(3-4):82-85.
7. Turner PJ, Ruiz-Garcia M, Durham SR, Boyle RJ. Limited effect of intramuscular epinephrine on cardiovascular parameters during peanut-induced anaphylaxis: An observational cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020; doi: 10.1016/j.jaip.2020.08.041.
8. Working Group of Resuscitation Council UK, Emergency treatment of anaphylaxis Guidelines for healthcare providers, London,; May 2021. <https://www.resus.org.uk/library/additional-guidance/guidance-naphylaxis/emergency-treatment>
9. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13:100472.
10. Lindor RA, McMahon EM, Wood JP, Sadosty AT, Boie ET, Campbell RL. Anaphylaxis-related Malpractice Lawsuits. *West J Emerg Med*. 2018 Jul;19(4):693-700.
11. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities: an analysis of United Kingdom national anaphylaxis data, 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(4):956-63.e1.
12. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. *Lancet* 1996;348:3012.
13. Lee JA, Singletary E, Charlton N. Methods of honey bee stinger removal: a systematic review of the literature. *Cureus* 2020;12:e8078.
14. Cardona V, Ansotegui I, Ebisawa M, et al, on behalf of the World Allergy Organisation Anaphylaxis Committee. Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organization Journal* 2020; doi:10.1016/j.waojou.2020.100472.
15. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
16. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J* 2015;8:32.
17. Sheikh A, Shehata YA, Brown SG, Simons FE. Adrenaline for the treatment of anaphylaxis: cochrane systematic review. *Allergy* 2009;64:204-12
18. Lott C, Truhlář A, Alfonzo A, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Cardiac arrest in special circumstances, Resuscitation, 161. pp. 152-219. ISSN 1873-1570.
19. de Silva D, Singh C, Muraro A, et al.; European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy*. 2020 Sep 2. doi: 10.1111/all.14580.
20. Gabrielli S, Clarke A, Morris J, et al. Evaluation of prehospital management in a Canadian emergency department anaphylaxis cohort. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019;7: 2232-8 e3.
21. Ruiz-Garcia M, Bartra J, Alvarez O, et al. Cardiovascular changes during peanut-induced allergic reactions in human subjects. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147: 633--42
22. O'Driscoll BR, Howard LS, Earis J, et al. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax* 2017;72-90.
23. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019;123:e50-64.
24. Brown SG. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):165-175.
25. Brown SG. The pathophysiology of shock in anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2007;27(2):165-175.
26. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth* 2019;123:e50-64.
27. Truhlar A, Deakin CD, Soar J, et al. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2015: section 4. Cardiac arrest in special circumstances. *Resuscitation* 2015;95:148201.
28. Soar J, Berg KM, Andersen LW, et al. Adult advanced life support: 2020 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Resuscitation* 2020;156:A80A119.
29. Shaker MS, Wallace DV, Golden DBK, et al. Anaphylaxis—a 2020 practice parameter update, systematic review, and grading of recommendations, assessment, development and evaluation (GRADE) analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145:1082-123.
30. Liyanage CK, Galappaththy P, Seneviratne SL. Corticosteroids in management of anaphylaxis; a systematic review of evidence. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2017;49:196-207.
31. Anagnostou K, Turner PJ. Myths, facts and controversies in the diagnosis and management of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2019;104:83-90.
32. Alqurashi W, Ellis AK. Do corticosteroids prevent biphasic anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:1194205.
33. Dodd A, Hughes A, Sargant N, Whyte AF, Soar J, Turnere PJ, Evidence update for the treatment of anaphylaxis, *Resuscitation* 2021; 163: 86-96.