ANAFILAKTIČKA REAKCIJA KAO NUSPOJAVA PRIMJENE OPĆIH ANESTETIKA I MIŠIĆNIH RELAKSANSA

ANAPHYLACTIC REACTION AS A SIDE-EFFECT OF ADMINISTRATION OF GENERAL ANESTHETICS AND NEUROMUSCULAR BLOCKING AGENTS

DINKO MILAVEC, INO HUSEDŽINOVIĆ*

Deskriptori: Anafilaksija – kemijski izazvana, dijagnostika, liječenje; Neuromišićni relaksansi – štetni učinci; Anestezija – štetni učinci

Sažetak. Učestalost anafilaktičkih reakcija tijekom anestezije kreće se između 1:5000 do 1:25000 anestetika. Za vrijeme anafilaktičke reakcije posredovane IgE-om mastociti otpuštaju proteaze, kao triptazu, histamin i vazoaktivne medijatore. Otpuštanje medijatora upale iz mastocita i bazofila odgovorno je za iznenadnu kliničku manifestaciju anafilaksije. Anafilaktoidne reakcije mogu biti uzrokovane direktnim otpuštanjem histamina i ostalih medijatora iz mastocita i bazofila te one ne ovise o interakciji IgE-protutijela s antigenom. Najčešći uzročni čimbenici anafilaktičkih i anafilaktoidnih reakcija tijekom anestezije su mišićni relaksansi (od kojih najveći postotak čine rokuronij i sukcinilkolin), neki opći anestetici, betalaktamski antibiotici, krv i krvni proizvodi, opioidi i lateks. Povećana koncentracija triptaze u serumu marker je za sistemnu aktivaciju mastocita. Kožni testovi (*in vivo*) rabe se za potvrđivanje specifične preosjetljivosti na lijekove u bolesnika nakon anafilaktičke reakcije. Testovima *in vitro* dokazuje se prisutnost specifičnih IgE-protutijela za lijekove. Plan terapije anafilaktičke reakcije mora biti uspostavljen prije reakcije. Održavanje dišnog puta, davanje 100%-tnog kisika, širenje intravaskularnog volumena i adrenalin bitni su u liječenju hipotenzije i hipoksije koje nastaju zbog vazodilatacije, povećane kapilarne propustljivosti i bronhospazma. Čim je postavljena dijagnoza, adrenalin treba davati intravenski 1 do 3 ml u razrjeđenju 1:10000 fiziološke otopine (0,1 mg/ml) tijekom 10 minuta. Prevencija je moguća ako se primijeni metilprednizolon 125 mg iv. 1 sat prije davanja anestetika i mišićnog relaksansa s antihistaminikom ili bez njega, npr. kloropiramin-klorid 1 amp iv. nekoliko minuta prije anestezije.

Descriptors: Anaphylaxis – chemically induced, diagnosis, therapy; Neuromuscular blocking agents – adverse effects; Anesthesia – adverse effects

Summary. The incidence of anaphylactic reactions during anesthesia is between 1:5000 and 1:25000 anesthetics. During the IgE-mediated anaphylactic reaction mast cells release proteases such as tryptase, histamine and vasoactive mediators. The release of mediators from the mast cells and basophils is responsible for the immediate clinical manifestations of anaphylaxis. Anaphylactoid reactions can be caused directly by a release of histamine and other mediators from mast cells and basophils and they don't depend on interaction of IgE antibodies with antigen. The most frequent agents that cause anaphylactic and anaphylactoid reactions during anesthesia are neuromuscular blocking agents (among them the highest percent refers to rocuronium and succinylcholine), some general anesthetics, antibiotics, blood and blood products, opioids and latex. Increased tryptase concentration in serum is a marker for systemic mast cell activation. Skin tests (*in vivo*) are used for verification of specific hypersensitivity to drugs in patients after anaphylactic reaction. *In vitro* tests prove the presence of specific IgE antibodies for drugs. The plan for the treatment of anaphylactic reactions must be established before the event. Airway maintenance, 100% oxygen administration, intravascular volume expansion and epinephrine are essential to treat the hypotension and hypoxia that result from vasodilatation, increased capillary permeability and bronchospasm. As soon as the diagnosis has been made the adrenalin should be given intravenously 1 to 3 ml of 1:10000 aqueous solution (0.1 mg/ml) over 10 minutes. Prevention is possible with methylprednisolone 125 mg i.v. 1 hour before administering of anesthetics and neuromuscular blocking agents with or without antihistaminic chlorpiramine-chloride 1 amp i.v. few minutes before anesthesia.

Liječ Vjesn 2006;128:317–321

Anafilaktička reakcija javlja se u prethodno senzibiliziranoj osobi koja ponovno dođe u kontakt s antigenom na koji je preosjetljiva. Anafilaktoidna reakcija nastaje pri prvom kontaktu s alergenom. Anafilaksija je snažan odgovor organizma na alergen (npr. anestetik) koji je posredovan tipom I reakcije preosjetljivosti (humoralna preosjetljivost). Anafilaktičke reakcije izaziva niz tvari, a ne samo lijekovi. No u ovom smo radu analizirali opće anestetike i mišićne relaksanse. Klinička slika anafilaksije nastupa unutar 1–15 min (sve do 2 h) nakon izloženosti specifičnom antigenu u osobe koja je preosjetljiva. U slici dominira nemir, na početku s crvenilom kože, palpitacije, svrbež, šum u ušima, kašalj, sekrecija iz nosa, urtikarija, angioedem, laringalni edem, po-

* **Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Dubrava** (Dinko Milavec, dr. med.; prof. dr. sc. Ino Husedžinović, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. D. Milavec, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Klinička bolnica Dubrava, Avenija G. Šuška 6, 10 000 Zagreb

Primljeno 27. travnja 2005., prihvaćeno 27. travnja 2006.

nekad bronhospazam i uvijek nagli pad tlaka do šoka. Smrt obično nastaje zbog asfiksije ili ireverzibilnog cirkulatornog šoka. Učestalost anafilaktičkih reakcija tijekom anestezije kreće se između 1:5000 do 1:25000 anestetika. Dijagnoza se mora postaviti na osnovi anamneze, kliničke slike i laboratorijskih nalaza (testovi *in vivo* i/ili *in vitro*). Terapiju treba započeti s najvećom hitnošću jer se navodi stopa smrtnosti u anafilaktičkom šoku do 10%.[1–3]

Anafilaktička reakcija na mišićni relaksans[4]

Duvaldestin i sur. iznose primjer 62-godišnje žene, koja je podvrgnuta kirurškom zahvatu tiroidektomije u općoj anesteziji. Bolesnica nije nikada prije imala reakcije preosjetljivosti. Indukcija je bila s fentanilom 0,15 mg i tiopentalom 350 mg te rokuronijem 40 mg (za olakšanje endotrahealne intubacije). Odmah nakon indukcije anestezije pojavio se generalizirani kožni osip udružen s ozbiljnom hipotenzijom (sistolički tlak iznosio je 35 mmHg 2 minute nakon indukcije) i tahikardijom 115/min. Nije bilo bronhospazma. Hitna terapija sastojala se od 1 mg intravenskog adrenalina i infuzije 500 ml hidroksietil škroba (10% HAES). Uzorci krvi za serumske vrijednosti triptaze uzeti su tijekom hitne intervencije. Stabilizacija hemodinamskog statusa postignuta je nakon 18 minuta te je zahvat nastavljen s anestezijom održavanom dušičnim oksidulom i izofluranom. Bolesnica je dobro podnijela kirurški zahvat. Dijagnoza anafilaktičkog šoka potvrđena je povišenom vrijednosti serumske triptaze, koja je iznosila 30 μg/l (normala je do 25 μg/l). Rezultati intradermalnih kožnih testova napravljenih nakon 6 mjeseci bili su pozitivni za rokuronij u razrjeđenju 1/1000. Rezultati kožnih testova također su bili pozitivni za pankuronij, atrakurij i mivakurij, ali su bili negativni za vekuronij, sukcinilkolin, tiopental, fentanil i lateks. Poslije se saznalo da je bolesničin brat imao sličnu reakciju osam godina prije ovog događaja. Njemu su trebali operirati varikozitete nogu. Znalo se odranije da boluje od bronhalne astme. Nakon indukcije (fentanil 0,1 mg, tiopental 400 mg, sukcinilkolin 100 mg) pojavio se generalizirani kožni osip, kardiovaskularni kolaps i bronhospazam. Uspješna reanimacija postignuta je davanjem 1 mg intravenskog adrenalina uz infuzije. Kirurški zahvat bio je tada odgođen te je uspješno napravljen nekoliko mjeseci kasnije u epiduralnoj anesteziji. Rezultati intradermalnih kožnih testova bili su pozitivni za sukcinilkolin, atrakurij, mivakurij i vekuronij, a negativni za pankuronij, fentanil i lateks.[4]

Etiopatogeneza

Interakcija alergena i protutijela imunoglobulina E (IgE) uzrokuje oslobađanje medijatora, što rezultira reakcijom na mnogim organima. Najvažniji medijatori anafilaksije su histamin, triptaza, leukotrijeni (B4, C4, D4, E4), bazofilni kalikrein anafilaksije (BK-A) i faktor aktivacije trombocita. Otpuštanje medijatora upale iz mastocita i bazofila odgovorno je za iznenadnu kliničku manifestaciju anafilaksije. Medijatori upale povećavaju vaskularnu propustljivost i kontrahiraju glatku muskulaturu. Aktivacija H1-receptora kontrahira bronhijalnu glatku muskulaturu, dok aktivacija H2-receptora uzrokuje vazodilataciju, povećava mukoznu sekreciju, uzrokuje tahikardiju i povećanu kontraktilnost miokarda. BK-A rascjepljuje bradikinin od kininogena; bradikinin povećava vaskularnu propustljivost i vazodilataciju te kontrahira glatku muskulaturu. Aktivacija Hagemanova faktora može potaknuti intravaskularnu koagulaciju u nekih bolesnika. Eozinofilni kemotaktični faktor anafilaksije (ECF-A), neutrofilni kemotaktični faktori (NCF) i leukotrijen B4 privlače upalne stanice koje posreduju dodatnu ozljedu tkiva. Histamin može primarno kontrahirati velike dišne putove, dok leukotrijeni primarno zahvaćaju manje periferne dišne putove. Transudacija tekućine u kožu (angioedem) i unutrašnje organe stvara hipovolemiju i šok, dok arteriolarna vazodilatacija smanjuje sistemni vaskularni otpor. Koronarna hipoperfuzija i hipoksemija potiču nastanak aritmija i ishemiju miokarda. Leukotrijeni i medijatori prostaglandina mogu također uzrokovati koronarni vazospazam. Produženi cirkulatorni šok rezultira progresivnom laktičkom acidozom i ishemičkim oštećenjem drugih vitalnih organa.[5,6]

Anafilaktoidne reakcije mogu biti uzrokovane direktnim otpuštanjem histamina i ostalih medijatora iz mastocita i bazofila. Ovdje nastaje reakcija koja ne ovisi o interakciji IgE-protutijela s alergenom, nego lijek direktno otpušta histamin iz mastocita ili aktivira komplement. Iako se mehanizmi razlikuju, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije ne moraju se klinički razlikovati i obje ugrožavaju život.[5,6]

Anestezija i anafilaksija

Mertes i sur. u dvogodišnjem su istraživanju u 40 kirurških centara u Francuskoj prikazali 789 bolesnika koji su imali anafilaktičku ili anafilaktoidnu reakciju tijekom anestezije. Navodimo rezultate njihova istraživanja gdje se vidi učestalost anafilaktičkih reakcija na lijekove koji se rabe tijekom anestezije.[7]

Anafilaktičke reakcije bile su dokazivane za sve mišićne relaksanse, anestetike, antibiotike, lateks, koloide i opioide. Najčešći anestetici koji uzrokuju anafilaktičku reakciju jesu mišićni relaksansi (58%), a od njih najveći postotak anafilaksija nastaje pri uporabi rokuronija (43%) i sukcinilkolina (22%). Vekuronij i pankuronij uzrokuju manje reakcija (11%). Dijagnostička vrijednost specifičnih IgE-testova pokazatelj je reakcije na mišićne relaksanse, kao i pozitivne vrijednosti triptaze iz mastocita. Anafilaktička reakcija na hipnotike je oko 4%, a od toga najčešći je uzročnik propofol (67%), pa tiopental (17%) i midazolam (17%). Na antibiotike je zabilježeno 15% anafilaksija, na lateks 17%, a na koloide 4%. Opioidi su uzrokovali 2% anafilaktičkih reakcija.

Dijagnoza je bila bazirana na anamnezi, kliničkoj slici i rezultatima testova *in vivo* i/ili *in vitro*. Predložena je klasifikacija rizika od anafilaktičke reakcije različitih relaksansa kao: visoki (rokuronij, sukcinilkolin), srednji (pankuronij, vekuronij, mivakurij) i niski (atrakurij, cisatrakurij) rizik preosjetljivosti. Preosjetljivost na lateks drugi je najčešći uzrok anafilaksije za vrijeme anestezije. Alergijske reakcije na antibiotike s vremenom postaju sve učestalije. U radu se zapaža da su najčešći uzročnici anafilaktičkih reakcija u Francuskoj penicilini, a u Australiji cefalosporini.[7–11]

Klinička slika

Klinička slika može početi blažim alergijskim reakcijama kao što su nemir, na početku s crvenilom kože, palpitacije, svrbež, šum u ušima, kašalj, sekrecija iz nosa; u težim reakcijama urtikarija, angioedem, laringalni edem, bronhospazam i uvijek u punoj slici nastaje nagli pad tlaka, što dovodi do anafilaktičkog šoka.[3]

Anafilaktički šok uzrokuju vazodilatacija i vaskularno curenje (»leakage«), a to rezultira povećanom propustljivošću postkapilarnih venula u vaskularnim bazenima unutrašnjih organa, kože i mukoznih membrana. Spazmi bronhijalnih i gastrointestinalnih mišića stvaraju akutnu opstrukciju dišnih putova i abdominalne kolike. Povećana vaskular-

Tablica 1. *Stupnjevi anafilaktičke reakcije prema težini kliničke slike*[7]
Table 1. *The degrees of anaphylactic reaction depending on increasing severity*[7]

1. prisutnost kožnih znakova /presence of cutaneous signs
2. prisutnost teških simptoma, ali ne za život opasnih, uključujući: /presence of measurable but not life-threatening symptoms, including: – kožne znakove/cutaneous effects – arterijsku hipotenziju (sniženje krvnog tlaka više od 30% udruženo s neobjašnjivom tahikardijom)/arterial hypotension (decrease of more than 30% in blood pressure associated with unexplained tachycardia) – kašalj ili teškoće u mehaničkoj ventilaciji /cough or difficulty in mechanical ventilation
3. prisutnost za život opasnih simptoma, uključujući: /presence of life-threatening reactions, including: – kardiovaskularni kolaps/cardiovascular collapse – tahikardiju ili bradikardiju/tachycardia or bradycardia – aritmije/arrhythmias – jak bronhospazam/severe bronchospasm
4. cirkulatorna insuficijencija, srčani i/ili respiratorni arest /circulatory inefficacy, cardiac and/or respiratory arrest

Prema/From Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F. Anaphylactic and Anaphylactoid Reactions Occurring during Anesthesia in France in 1999–2000. Anesthesiology 2003;99(3):536–45.

na propustljivost u koži stvara crvenilo, pruritus, dijaforezu, urtikariju i angioedem. Angioedem farinksa, larinksa i traheje stvara opstrukciju gornjih dišnih putova, dok bronhospazam i mukozni edem stvaraju opstrukciju donjih dišnih putova.[5,6]

Kliničke manifestacije anafilaksije mogu nastati unutar nekoliko sekundi nakon izlaganja antigenu. Respiratorni i kardiovaskularni sustav često su prvi zahvaćeni, s fatalnim reakcijama. Respiratorni simptomi su stridor, otežano disanje, cijanoza i čak plućni edem. Jaka opstrukcija gornjih dišnih putova s angioedemom može dovesti do asfiksije, dok je opstrukcija donjih dišnih putova s piskanjem (»wheezing«) i stezanjem u prsištu uzrokovana bronhospazmom. Najčešći kardiovaskularni simptom je teška hipotenzija, obično uzrokovana masivnim prijelazom tekućine iz intravaskularnog u ekstravaskularni prostor. Još mogu biti prisutne tahikardija, aritmije i smanjena periferna perfuzija.

Gastrointestinalni simptomi su mučnina, povraćanje, proljev i abdominalna bol. Od SŽS-a simptoma mogu se pojaviti vrtoglavice, sinkope, poremećaj svijesti i koma.[12,13] Na tablici 1. prikazani su stupnjevi anafilaktičke reakcije prema težini kliničke slike.

Liječenje

Izravan je cilj u liječenju anafilaktičke reakcije u prvoj liniji terapije osigurati adekvatan dišni put i održati krvni tlak. Bolesnici s teškom reakcijom zahtijevaju terapiju 100%-tnim kisikom. Adrenalin treba dati što prije čim je dijagnoza postavljena. Daje se intravenski u životno opasnim reakcijama sa šokom. Zbog mogućih ventrikularnih aritmija i ishemije miokarda intravenski adrenalin treba davati polako i u nižim dozama. On se razrjeđuje u koncentraciji 1:10000 fiziološke otopine (0,1 mg/ml) te se daje barem 10 minuta, a doza je obično ograničena na 3 ml za prosječnu odraslu osobu (70 kg). Nakon 10–15 minuta treba ponoviti dozu jer se adrenalin brzo razgrađuje. Adrenalin ima α-agonističke efekte kao što su periferna vaskularna rezistencija, reverzna periferna vazodilatacija, sistemna hipotenzija i vaskularna propustljivost, a β-agonistički efekti su bronhodilatacija, kronotropna srčana aktivnost i pozitivni inotropni efekti. Kontinuirana infuzija kristaloidima i koloidima potrebna je za održavanje krvnog tlaka.[2–5]

U drugoj liniji terapije mogu se davati antihistaminici. Kloropiramin-klorid daje se intravenski. Kortikosteroidi ne mogu biti korisni u izravnoj terapiji, ali mogu pomoći u liječenju produžene urtikarije ili odgovora kasne faze. Metilprednizolon natrij sukcinat u dozi od 125 mg iv. ili hidrokortizon u dozi 100 mg iv. daju se jednokratno, a kasnije prema potrebi ovisno o ponavljanju simptoma. Bronhospazam treba liječiti inhaliranjem β2-agonista, s opcijom davanja intravenskog aminofilina u rezistentnim slučajevima. Osim adrenalina protiv bronhospazma djeluju i ostali vazopresori: noradrenalin (0,05–0,1 μg/kg/min) koji je α1, α2 i β1-agonist, a izravna α1-stimulacija u odsutnosti β2-aktivnosti stvara vazokonstrikciju; dopamin koji stimulira adrenergičke i dopaminergičke receptore (srčana stimulacija i renalna vazodilatacija ovisno o dozi) u dozi od 5 do 10 μg/kg/min; dobutamin (5–20 μg/kg/min) koji stvara vazodilataciju i povećava inotropni učinak.[2–5]

Opisani su slučajevi uspješne terapije teške anafilaksije s pomoću vazopresina. Prilikom refraktorne hipotenzije ili čak nemjerljivog krvnog tlaka nije bilo reakcije na inicijalnu terapiju adrenalinom intravenski, pa se primijenio arginin-vazopresin. Nakon prvotne injekcije od 10 IU arginin-vazopresina praćene infuzijom od 40 IU arginin-vazopresina, krvni tlak je za nekoliko minuta porastao na 80/50 mmHg uz posljedičnu hemodinamsku stabilizaciju.[14]

U trećoj liniji terapije daju se antagonisti H2-receptora kao cimetidin ili ranitidin. Intravenski atropin sulfat također se preporučuje pri refraktornom bronhospazmu. Refraktorna anafilaksija u bolesnika koji uzimaju β-adrenergičke blokatore zahtijeva dodatnu terapiju. Bilo je uspjeha s glukagonom, koji povećava srčani cAMP te tako povećava minutni volumen srca. β-blokatori djeluju kao kompetitivni inhibitor kateholamina, a β2-agonisti dani u visokim dozama mogu spriječiti taj efekt. Izoproterenol hidroklorid je takav lijek, ali ga treba izbjegavati jer može uzrokovati ishemiju miokarda.[2,5]

Budući da je hipovolemija, zbog maksimalne vazodilatacije, odgovorna za hipotenziju, potrebna je nadoknada volumena nekim nadomjeskom plazme, kao npr. hidroksietil škrob.[3]

Dijagnostika

Kad je riješena akutna faza anafilaktičke reakcije, potrebno je potvrditi dijagnozu i identificirati suspektni alergen. Zbog brzine nastupa reakcije laboratorijska dijagnostika je retrospektivna. Uzorci krvi trebaju se uzeti što je prije moguće te zatim 1 i 6 sati nakon reakcije. Nivo histamina u plazmi je povišen, ali ima vrlo kratko poluvrijeme života te to otežava detekciju, čak i za vrijeme reakcije. Nivoi serumskog IgE i komplementa padaju, dok aktivirani oblici komplementa pokazuju porast. Za razliku od histamina, koji se povisuje i snižava brzo u krvi za vrijeme anafilaksije (maksimum nakon 5 minuta, a vraća se na normalu unutar 15–60 minuta), nivoi triptaze mastocita rastu jedan sat nakon epizode reakcije i ostaju povišeni četiri sata te tako pomažu u istraživanju anafilaktičke reakcije dugo nakon događaja. Triptaza je prirodna proteaza smještena u granulama mastocita, koje su otpuštene s histaminom za vrijeme degranulacije mastocita. Poluvrijeme života triptaze je 60–90 minuta. Povećana koncentracija triptaze iznad 25 μg/l visoko je osjetljiv indikator za anafilaktičku reakciju.[7,15,16]

Identifikacija lijeka može biti otežana kada se u kratkom vremenu daje bolesniku više lijekova. Dijagnoza anafilaksije može biti potvrđena s pomoću kožnih ili bioloških testova. Od alergoloških testova rabe se testovi kojima je cilj

dokazati antigen vezan na mastocite u reakciji alergijske preosjetljivosti ranog tipa (humoralna preosjetljivost), a manifestiraju se pojavom urtikarijske reakcije na mjestu ponovnog kontakta s odgovarajućim antigenom. To su testovi *in vivo*: »prick« test, skarifikacijski ili »scratch« test, intradermalni test i ekspozicijski test. Princip »prick« testa je u tome da se lancetom ili iglom u kožu unese određena koncentracija antigena, a u slučaju pozitiviteta, nakon 5–15–25 minuta pojavljuje se urtika. Skarifikacijski ili »scratch« test ima sličan princip i značenje kao i »prick« test, ali u kožu se unosi više antigena. Na istom se principu temelji i intradermalni test, kod kojega se injekcijskom iglom u gornji dermis (obično podlaktice) unosi još veća količina određene koncentracije antigena nego u »prick« ili »scratch« testu. Nakon intradermalne injekcije suspektnog alergena iznenadna reakcija je karakterizirana pojavom urtika, što je visoko specifično za reakciju preosjetljivosti.[16–18] Kožni testovi su standardizirani za anafilaktičke reakcije i visoko su specifični.

Ekspozicijski test provodi se u bolničkim uvjetima, jer postoji visok rizik od anafilaktičke reakcije. To je *in vivo* jednostruko slijepi test ekspozicije lijeku kao alergenu te placebu (npr. brašno otopljeno u vodi). Ako je osoba ranije imala pravi alergijski odgovor, ona je ovdje izložena alergenu koji se primjenjuje *per os*, usporedno s placebom (koncentracije se povisuju od 1/8 tablete do pune tablete u određenim razmacima). Promatra se bolesnik i prati alergijski ili pseudoalergijski odgovor. U slučaju pozitivnog testa, odnosno alergijske reakcije može nastupiti i klinička slika anafilaksije te je tada bolesniku potrebna najhitnija intervencija.[16,17]

Prisutnost specifičnih IgE-protutijela dokazuje se *in vitro* radioimunološkim testovima – RIST (engl. radioimunosorbent test) i RAST (engl. radioalergosorbent test), UniCAP triptaza, TTL (test transformacije limfocita u limfoblaste), ITDBG (Shelleyev test – indirektni test degranulacije bazofilnih granulocita).

Kod RIST-a protutijela IgE-klase markiraju se radioaktivnim jodom te se na taj način dokazuju. Test služi određivanju ukupnog IgE, a njegova modifikacija RAST omogućuje određivanje specifičnih protutijela IgE za pojedini antigen. Test blastične transformacije limfocita u limfoblaste izvodi se mjerenjem broja specifično transformiranih limfocita, nakon stimulacije lijekom u limfoblaste; test je pozitivan ako se nađe u razmazu 3% blastnih stanica više nego onih u kontroli. Shelleyev test se izvodi na bazofilima kunića uz dodatak seruma bolesnika i odgovarajuće koncentracije inkriminiranog lijeka kao antigena; test je pozitivan ako je postotak veći od 24% degranuliranih bazofila u ispitivanom serumu u odnosu na kontrolu bez antigena.[16,17] UniCAP triptaza, jest *in vitro* test koji mjeri koncentraciju triptaze u serumu.[19,20]

Iako su kožni i specifični IgE-testovi pouzdanije metode za istraživanje suspektne alergijske reakcije na lijek, u slučaju nepodudarnih rezultata predlaže se izvođenje CD63-testa s pomoću protočne citometrije. CD63 nalazi se u membrani bazofilnih granula i njegovo izlaganje izvan stanica pokazuje staničnu degranulaciju. Ova je metoda osjetljivija od testa otpuštanja histamina iako su oba testa uključena u isti proces, bazofilnu degranulaciju.[21]

Postupci za donošenje konačne dijagnoze uključuju temeljitu anamnezu i kliničku sliku, standardizirane kožne testove, pouzdane biološke testove i ponekad provokacijske testove na lijekove.[23,24] Potvrda dijagnoze provokacijskim testom na lijekove često je najpouzdanija metoda za donošenje točne dijagnoze, ali samo ako drugi dijagnostički postupci, kao *in vivo* kožni i *in vitro* laboratorijski testovi, ne dovedu do rezultata. Ovaj je test potrebno činiti s velikim oprezom, jer može uzrokovati teške ili fatalne reakcije.[22–27]

Specifičnost *in vitro* testova ovisi o specifičnosti antitijela koja detektiraju antigen. Specifičnost antitijela definirana je njegovom mogućnošću da razluči antigen na koji bi to antitijelo reagiralo od antigena koji se rabi u testu. Osjetljivost testa ovisi o afinitetu i količini prvog antitijela koje se veže za antigen.[28] Specifičnost i osjetljivost *in vitro* testova je visoka i kreće se između 89–97%.[7]

Prevencija

Identifikacija i posljedično izbjegavanje alergena važni su u prevenciji anafilaksije. Ako postoji anamnestički podatak o prethodnoj alergijskoj/anafilaktičkoj reakciji na neki lijek, potrebno ga je izbjegavati. U takvim slučajevima prevencija je moguća primjenom metilprednizolona 125 mg iv. 1 sat prije davanja anestetika i mišićnog relaksansa s antihistaminikom ili bez njega, npr. kloropiramin-klorid 1 amp iv. nekoliko minuta prije anestezije.[2,3,26]

Zaključak

Iako se mehanizmi razlikuju, anafilaktičke i anafilaktoidne reakcije se klinički ne moraju razlikovati i obje su opasne za život.

Anafilaksija tijekom anestezije može se teško procijeniti zbog brzog, uzastopnog davanja više lijekova kako bi se stabilizirao bolesnik. Oprezna analiza anesteziooloških postupaka i dijagnostičkih testova bitna je u donošenju ispravne dijagnoze anafilaktičke reakcije.

Važno je iskustvo liječnika za točnu identifikaciju lijeka koji je uzrokovao tešku rizičnu reakciju preosjetljivosti u bolesnika. To se bazira na promatranju kliničkih znakova, odgovoru na hitno antialergijsko liječenje i, najvažnije, na adekvatnim rezultatima laboratorijskih testova.

LITERATURA

1. *Vandenbosch S, Libbrecht D, Lamy M.* Peri-anaesthetic anaphylactic shock: myths and facts. Semin Pediatr Surg 2004;13(3):142–51.
2. *Sreevastava DK, Tarneja VK.* Anaphylactic reaction: An overview. MJAFI 2003;59:53–6.
3. *Vrhovac B.* Anafilaktički šok. U: Vrhovac B, Reiner Ž, ur. Farmakoterapijski priručnik. 3. izd. Zagreb: Med-Ekon; 2000, str. 23.
4. *Duvaldestin P, Wigdorowicz C, Gabriel I.* Anaphylactic Shock to Neuromuscular Blocking Agent: A Familial History. Anesthesiol 1999; 90(4):1211–2.
5. *Nitti JT, Nitti GJ.* Anesthetic Complications. U: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, ur. Clinical Anesthesiology. 3. izd. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2002, str. 902–5.
6. *Levy JH.* The Allergic Response. U: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, ur. Clinical Anesthesia. 4. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001, str. 1297–307.
7. *Mertes PM, Laxenaire MC, Alla F.* Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anesthesia in France in 1999–2000. Anesthesiol 2003;99(3):536–45.
8. *Laxenaire MC, Gastin I, Moneret-Vautrin DA.* Cross-reactivity of rocuronium with other neuromuscular blocking agents. Eur J Anaesthesiol Suppl 1995;11:55–64.
9. *Thacker MA, Davis FM.* Subsequent general anaesthesia in patients with a history of previous anaphylactoid/anaphylactic reaction to muscle relaxant. Anaesth Intensive Care 1999;27(2):190–3.
10. *Clendenen S, Harper J, Wharen R.* Anaphylactic Reaction after Cisatracurium. Anesthesiol 1997;87(3):690–2.
11. *Joly V, Ceddaha A, Guinnepain MT.* Anaphylactic shock due to suxametonium complicated by a coronary thrombus. Anesthesiol 2002; 97(1):269–71.
12. *Levy JH.* Anaphylactic Reactions in Anesthesia and Intensive Care, 2nd ed. Butterworth-Heinemann, 1992.
13. *Withington DE.* Allergy, anaphylaxis and anaesthesia. Can J Anaesth 1994;41:1133.

14. *Kill i sur.* Successful treatment of severe anaphylaxis with vasopressin. Int Arch Allergy Immunol 2004;134:260–1.
15. *Lorenzi P, Filoni M, Manetta G.* Anaphylactic reaction to thiopental. A case documented by tryptase values and RAST. Minerva Anestesiol 1999;65(9):659–63.
16. *Dobrić I, Lončarić D, Gregurić-Mateša S.* Medikamentozne erupcije. U: Dobrić I i sur. Dermatovenerologija. 3. izd. Zagreb: Grafoplast 2005;125–8.
17. *Lipozenčić J.* Dermatološka dijagnostika. U: Lipozenčić J i sur. Dermatovenerologija. 2. izd. Zagreb: Med Nakl 2004;18–21.
18. *Leynadier F, Sansarricq M, Didier JM.* Prick Tests in the diagnosis of anaphylaxis to general anaesthetics. Br J Anaesth 1987;59:683–9.
19. Diagnostic Methods. Manual of Pediatric Allergy Uni CAP. Pharmacia & Upjohn Diagnostics AB 1999:47–51.
20. *Milavec-Puretić V, Lipozenčić J, Žižić V.* Correlation among skin prick test, total and specific IgE UniCAP tests in atopic patients from Zagreb, Croatia. Acta Dermatovenerol Croat 2004;12(4):257–60.
21. *Monneret G, Benoit Y, Gutowski MC.* Detection of basophil activation by flow cytometry in patients with allergy to muscle-relaxant drugs. Anesthesiol 2000;91(1):275.
22. *Moss J.* Allergic to anesthetics. Anesthesiol 2003;99:521–3.
23. *Lammintausta K.* The usefulness of skin test to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol 2005;152:968–74.
24. *Demoly P.* Anaphylactic reactions-value of skin and provocation tests. Toxicol 2005;209:221–3.
25. *Romano A i sur.* Cross-reactivity among drugs: clinical problems. Toxicol 2005;209:169–79.
26. *Thong BY.* Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. Ann Allergy Asthma Immunol 2004;92:619–28.
27. *Aberer i sur.* Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reaction: general consideration. Allergy 2003;58:854–63.
28. *Berzofsky JA, Berkower IJ, Epstein SL.* Antigen-antibody interactions and monoclonal antibodies. U: Paul WE, ur. Fundamental Immunology. 3. izd. Philadelphia: Lippincott-Raven Publ; 1993, str. 421–65.

* * *

Vijesti
News

RECENT ADVANCES IN ENDEMIC NEPHROPATHY
– the role of toxins in an environmental disease

20.—22. listopada 2006. Zagreb, Hrvatska

Pokroviteljstvo: Hrvatska akademija medicinskih znanosti

Organizatori: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Hrvatska;
State University of New York at Stony Brook, NY, USA;
Hrvatski centar za endemsku nefropatiju, Slavonski Brod, Hrvatska

Suorganizatori: Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta, Hrvatska
Hrvatski zavod za javno zdravstvo
Hrvatsko društvo za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju

Predsjedništvo: Nada Čikeš, Arthur P. Grollman, Bojan Jelaković

Mjesto održavanja: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Simpozij je posvećen izučavanju etiologije endemske nefropatije i pridruženih karcinoma prijelaznog epitela mokraćnog sustava s posebnim naglaskom na nefrotoksične i kancerogene tvari, ohratoksin A i aristolohičnu kiselinu.

Stručni program obuhvaća najnovija znanja iz bazičnih, kliničkih istraživanja i javnog zdravstva u obliku pozvanih predavanja, usmenih izlaganja, postera i radionica.

Simpozij je namijenjen nefrolozima, toksikolozima, epidemiolozima, urolozima, patolozima, internistima, citolozima, biokemičarima i genetičarima.

Za detaljnije informacije o Simpoziju posjetite web stranicu www.endemic-nephropathy.mef.hr ili se javite dr. med. Živki Dika, Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb, Hrvatska, e-mail: zivkadika@yahoo.co.uk.

HRVATSKI LIJEČNIČKI ZBOR
HRVATSKO DRUŠTVO ZA HIPERTENZIJU

organizira

PRVI HRVATSKI KONGRES O HIPERTENZIJI

Zagreb, 9.—12. studenoga 2006.

ZA DODATNE OBAVIJESTI: Zavod za nefrologiju i arterijsku hipertenziju,
Klinika za unutarnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatićeva 12, 10 000 Zagreb
tel. 01/23-88-271, faks: 01/23-88-592

E-mail: bojan.jelakovic@zg.htnet.hr; web: www.hdh.hr