

GUIDELINES/WYTYCZNE

Nadwrażliwość na leki i substancje stosowane w trakcie znieczulenia

Wytyczne Sekcji Nadwrażliwości na Leki Polskiego Towarzystwa Alergologicznego

Hypersensitivity to drugs and substances used during anaesthesia

Guidelines of the Section of Drug Hypersensitivity of the Polish Society of Allergology

Joanna Glück¹, Grażyna Bochenek², Anna Bodzenta-Łukaszyk³, Marek L. Kowalski⁴,
Joanna Makowska⁵, Marita Nittner-Marszalska⁶, Grzegorz Porębski⁷, Grażyna Sławeta⁸,
Barbara Rymarczyk¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Wydział Lekarski z Oddziałem Lekarsko-Dentystycznym w Zabrze, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

²Klinika Pulmonologii, II Katedra Chorób Wewnętrznych im. Prof. Andrzeja Szczeklika, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

³Klinika Alergologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

⁴Klinika Immunologii, Reumatologii i Alergii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁵Klinika Reumatologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁶Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu

⁷Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej, Uniwersytet Jagielloński *Collegium Medicum* w Krakowie

⁸Poradnia Alergologiczna i Poradnia Alergologiczna dla Dzieci w Starachowicach

STRESZCZENIE

Reakcje nadwrażliwości spowodowane lekami stosowanymi w anestezjologii odpowiadają za 9–19% powikłań związanych ze znieczuleniem. Wyznaczenie leku wywołującego reakcje nadwrażliwości jest złożone ze względu na stosowanie jednocześnie kilka preparatów z różnych grup w krótkim czasie oraz ograniczone możliwości uzyskania danych z wywiadu od chorego. Reakcje przebiegają według różnych mechanizmów nadwrażliwości, a w diagnostyce wykorzystuje się przede wszystkim testy skórne i jedynie w wyjątkowych przypadkach – prowokacje lekowe. W postępowaniu diagnostycznym oprócz zastosowanych leków należy również uwzględnić nadwrażliwość na lateks, preparaty wypełniające łożysko naczyniowe i środki odkażające, takie jak chlorheksydyna.

SŁOWA KLUCZOWE

leki znieczulające, leki zwiotczające, leki nasenne, znieczulenie ogólne.

ABSTRACT

Hypersensitivity reactions to drugs used in general anaesthesia are responsible for 9–19% complications of anesthetic procedures. Identification of culprit drug is difficult because typically several drugs from different

pharmacological classes are used at the short time and because of limited possibility of obtaining of anamnestic data from a patient. Hypersensitivity may be caused by different pathomechanisms. Skin tests are the main diagnostic procedure and only in exceptional cases provocations are performed. Apart from drugs other factors such as latex, volume replacement therapy and antiseptics such as chlorhexidine should be taking into consideration.

KEY WORDS

anesthetics, neuromuscular agents, hypnotics, general anesthesia.

ADRES DO KORESPONDENCJI

dr hab. med. Joanna Glück, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Alergologii i Immunologii Klinicznej, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Ceglana 35, 40-514 Katowice, tel. +48 32 358 14 35, e-mail: joagluck@mp.pl

WPROWADZENIE – DEFINICJE

Wyniki nielicznych badań epidemiologicznych pozwalają uznać, że reakcje nadwrażliwości spowodowane lekami stosowanymi w anestezjologii odpowiadają za 9–19% powikłań związanych ze znieczuleniem. Częstość występowania anafilaksji okołoperacyjnej szacuje się na 1 : 10 000 do 1 : 20 000 [1]. Śmiertelność w trakcie tych reakcji jest oceniana na 5–7%. Uważa się, że faktyczna częstość występowania reakcji nadwrażliwości na leki stosowane w trakcie znieczulenia jest w rzeczywistości większa.

OBRAZ KLINICZNY REAKCJI NADWRAŻLIWOŚCI NA LEKI STOSOWANE W ZNIECZULENIU OGÓLNYM I MIEJSCOWYM

Reakcje nadwrażliwości na leki stosowane w trakcie znieczulenia powodują wiele problemów diagnostycznych, przede wszystkim ze względu na fakt, że zwykle w krótkim czasie stosuje się jednocześnie kilka preparatów z różnych grup, a brak możliwości kontaktu werbalnego z chorym uniemożliwia reakcję na pierwsze, często jedynie subiektywne symptomy nadwrażliwości. Z powodu sedacji chorego część objawów prodromalnych, mających zwykle charakter subiektywny, może zostać przeoczona, a objawy anafilaksji mogą być przypisywane innym powikłaniom, takim jak wstrząs krwotoczny, wstrząs septyczny, trudności techniczne z intubacją, hipotensja polekowa. Wystąpienie anafilaksji najczęściej jest poprzedzone objawami skórnymi lub są one obserwowane w trakcie reakcji, jednak ich brak nie wyklucza anafilaksji.

Kliniczny obraz reakcji nadwrażliwości na leki typu nadwrażliwości alergicznej z udziałem IgE może

obejmować bardzo szerokie spektrum objawów – od zmian skórnych (pokrzywka) do wstrząsu anafilaktycznego. W przypadku leków miejscowo znieczulających może się rozwinąć kontaktowe zapalenie skóry. Stan ten występuje najczęściej u stomatologów, pielęgniarek, pracowników przemysłu farmaceutycznego. Po podskórnym lub podśluzówkowym podaniu leków może wystąpić również opóźniona reakcja nadwrażliwości w postaci świądu, reakcji rumieniowo-obrzękowej lub rumienia trwałego.

Czas pojawienia się reakcji nadwrażliwości zależy od drogi podania leku. Najszybciej stwierdza się reakcje po podaniu dożylnym nierozcieńczonego leku (bolus), najczęściej w postaci objawów krążeniowo-oddechowych. Podanie leku drogą dorektalną wywołuje objawy nadwrażliwości nieco później (po 15–30 minutach), przede wszystkim ze strony skóry (pokrzywka, obrzęk naczyńnioruchowy). Alergeny, które dostają się do krążenia ogólnego poprzez błony śluzowe, otrzewną lub skórę, wywołują objawy z jeszcze większym opóźnieniem (powyżej 30 minut).

Najczęstszymi statystycznie objawami nadwrażliwości na leki stosowane podczas znieczulenia są: objawy ze strony układu krążenia (88%), skurcz oskrzeli (36%), zlokalizowany obrzęk naczyńnioruchowy (24%) [2].

LEKI MIEJSCOWO ZNIECZULAJĄCE

Ze względu na budowę chemiczną leki znieczulenia miejscowego można podzielić na rzadziej stosowane estry kwasu *p*-aminobenzoowego, takie jak prokaina, chloroprocaina, tetrakaina, benzokaina, larokaina, oraz aktualnie stosowane najczęściej amidy (lidokaina, bupiwakaina, lewobupiwakaina, artykaina, mepiwakaina, ropiwakaina). Reakcje krzyżowe między poszczególnymi

mi preparatami z grupy estrów i amidów oraz w obrębie grupy amidów występują sporadycznie [3].

W składzie leków znieczulających mogą znajdować się środki konserwujące, np. siarczany i/lub parabeny, które również mogą być czynnikiem sprawczym reakcji nadwrażliwości. Leki miejscowo znieczulające z grupy estrów mogą powodować reakcje krzyżowe u chorych z cechami nadwrażliwości kontaktowej na związki paragraupy (parafenylodwuamina). Leki te mogą ponadto znajdować się w składzie preparatów o przedłużonym działaniu, np. penicyliny z prokainą lub leków z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) do podawania parenteralnego, a także w preparatach stosowanych miejscowo, np. w leczeniu stanów zapalnych gardła. Opisano pojedyncze przypadki anafilaksji po podaniu leków znieczulających zawierających siarczyny, które często są dodatkiem konserwującym preparaty adrenaliny. Siarczyny mogą wywoływać nie tylko objawy anafilaksji, lecz także napady duszności i zmiany skórne [4–6].

OPIOIDY

Opioidy w sposób nieswoisty degranulują komórki tuczne, co w znacznym stopniu odpowiada za wywoływanie reakcji nadwrażliwości niealergiczej. Najsilniejszym działaniem cechują się morfina i petydyna. Opisano także przypadki reakcji alergicznych wywołanych opioidami, które potwierdzono w punktowych testach skórnych z opioidami w stężeniu 10^{-6} , czyli w stężeniu niewywołującym reakcji z podrażnienia, co wykazano w badaniach z udziałem grupy ochotników. Przeciwciała IgE skierowane przeciwko strukturze chemicznej morfiny – pierścieniowi cykloheksylowemu z grupą hydroksylową w pozycji C6 oraz przeciwko podstawnikowi metylowemu przy atomie azotu, mogą odpowiadać za występowanie reakcji krzyżowych między morfiną a petydyną i/lub metadonem.

LEKI NASENNE

Propofol

W przeszłości propofol często wywoływał reakcje nadwrażliwości, ale po zmianie podłoża na lipidowe są one znacznie rzadsze. W przypadku udokumentowanej nadwrażliwości na leki z innych grup propofol stanowi istotną alternatywę, ponieważ ze względu na całkowicie odmienną budowę chemiczną nie powoduje reakcji krzyżowych z innymi lekami znieczulenia ogólnego.

Tiopental

Częstość występowania anafilaksji po tiopentalu w Wielkiej Brytanii w 1982 r. oceniono na 1 : 30 000,

a we Francji lek ten odpowiadał za mniej niż 1% wszystkich reakcji alergicznych [3, 7]. Środkami rzadziej wywołującymi reakcje nadwrażliwości są: etomidat (zwykle poprzez aktywację układu dopełniacza), ketamina czy midazolam.

LEKI ZWIOTCZAJĄCE MIĘŚNIE

Statystycznie stanowią najczęstszą przyczynę reakcji nadwrażliwości w trakcie zabiegów w znieczuleniu ogólnym. Odpowiadają za ok. 50–70% reakcji anafilaktycznych w okresie okołoperacyjnym [8]. Mogą one wywoływać reakcje nadwrażliwości w mechanizmie zarówno alergicznym, jak i niealergicznym. Leki te dzieli się na:

- leki depolaryzujące błonę komórkową (suksametonium, dekametonium);
- leki niedepolaryzujące błony komórkowej (NMBA):
 - aminosteroidy: alkuronium, pankuronium, rokuronium, wekuronium,
 - benzylocholinolowe NMBA: D-tubokuraryna, galamina, atrakurium, cis-atrakurium, miwakurium.

Ze względu na obecność przeciwciał reagujących z grupami amonowymi leków zwiotczających obserwowano również reakcje krzyżowe z chloropromazyną, morfiną i neostygmianą, jednak ich znaczenie kliniczne jest znikome z powodu kazuistycznego występowania oraz z reguły łagodnego przebiegu.

W wielu przypadkach nadwrażliwości na leki zwiotczające obserwuje się zależność nasilenia objawów nadwrażliwości od zastosowanej dawki leku, co może świadczyć o udziale reakcji niealergiczych. W dużych stężeniach lub podczas szybkiego podania leku może dojść do uwolnienia histaminy w sposób niespecyficzny.

Reakcja nadwrażliwości alergicznej na leki z grupy NMBA może wystąpić już przy pierwszym znieczuleniu, bez wcześniejszego narażenia na tę grupę leków. Uważa się, że za to zjawisko odpowiada stosowanie syropów przeciwkaszlowych zawierających folkodynę, lek zawierający czwartorzędową grupę amonową, a także środków kosmetycznych i produktów wykorzystywanych w gospodarstwach domowych [9]. Preparaty zawierające folkodynę zostały w wielu krajach (np. w Norwegii) wycofane ze sprzedaży. Po trzyletniej obserwacji stwierdzono tam zmniejszenie częstości występowania okołoperacyjnej anafilaksji wywołanej prawdopodobnie przez NMBA [10].

LEKI ODWRACAJĄCE ZWIOTCZENIE MIĘŚNI

Opisano reakcje anafilaktyczne po podaniu su-gammadeksu, pierwszego leku z nowej grupy SRBA (*selective relaxant binding agent*), stosowanego w celu

odwrócenia blokady przewodnictwa nerwowo-mięśniowego wywołanej przez NMBA z grupy aminosteroidów. Prawdopodobnie alergenem jest kompleks powstały przez połączenie rokuronium z sugammadexem [11].

Uwaga: w przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości w okresie okołoperacyjnym konieczne jest uwzględnienie również reakcji na leki z innych grup niż typowe leki anestetyczne oraz na inne środki, w tym:

- antybiotyki,
- heparynę niefrakcjonowaną i drobnocząsteczkową,
- dekstran,
- leki przeciwbólowe z grupy NLPZ,
- lateks,
- środki odkażające, np. chlorheksydyne,
- środki kontrastowe.

Brakuje danych dotyczących anafilaksji wywołanej lekami wziewnymi stosowanymi w anestezjologii.

PATOMECHANIZMY REAKCJI NA ŚRODKI STOSOWANE W ANESTEZJOLOGII

Reakcje nadwrażliwości na środki stosowane w anestezjologii mogą mieć różny patomechanizm, a ich nazewnictwo jest zgodne z nomenklaturą zaproponowaną przez EAACI w 2001 r. [12].

Reakcje nadwrażliwości alergicznej mogą przebiegać jako:

- nadwrażliwość z udziałem IgE, np. leki zwiotczające niedepolaryzujące błony komórkowej,
- nadwrażliwość z udziałem limfocytów T, np. leki miejscowo znieczulające.

Reakcje nadwrażliwości niealergicznej mogą przebiegać w mechanizmie:

- nieswoistej bezpośredniej degranulacji komórek tucznych, np. opiaty, środki kontrastowe, niektóre leki zwiotczające mięśnie,
- aktywacji dopełniacza, np. etomidat.

Szacuje się, że spośród wszystkich reakcji nadwrażliwości występujących w wyniku zastosowania leków znieczulenia ogólnego i/lub miejscowego ok. 60% zachodzi w wyniku reakcji IgE-zależnych [3]. Grupę szczególnego ryzyka wystąpienia reakcji niealergicznej związanej z bezpośrednią degranulacją komórek tucznych stanowią chorzy na mastocytozę. Należy u nich unikać leków o znacznych właściwościach degranulacyjnych [13].

DIAGNOSTYKA

Procedury diagnostyczne powinny być realizowane zgodnie z wytycznymi ENDA i Międzynarodowym Konsensusem dotyczącym Alergii na Leki [*International Consensus (ICON) on Drug Allergy*] [14].

WYWIAD

Wywiad powinien uwzględniać następujące elementy.

1. Zgodność objawów klinicznych z obrazem nadwrażliwości na leki. W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów sugerujących nadwrażliwość na leki lub inne substancje stosowane w trakcie znieczulenia anestezjolog powinien skierować chorego do ośrodka specjalistycznego, który ma możliwości rozpoznawania nadwrażliwości na leki, opisując dokładnie przebieg reakcji, wdrożone postępowanie terapeutyczne oraz jego skuteczność. Ośrodek specjalistyczny musi dysponować zarówno odpowiednim zapleczem diagnostycznym, jak i przeszkolonym personelem w zakresie prowadzenia testów skórnych, ich interpretacji, prób prowokacyjnych oraz resuscytacji.
2. Charakterystyka reakcji z uwzględnieniem chronologii występowania objawów.
3. Stosowanie jednocześnie innych leków. Informacja dla ośrodka specjalistycznego – alergologicznego przygotowana przez nadzorującego zabieg anestezjologa powinna zawierać wykaz oraz kolejność podawania:
 - wszystkich zastosowanych w trakcie zabiegu leków znieczulających,
 - innych dodatkowych leków i preparatów infuzyjnych wypełniających łożysko naczyniowe,
 - środków diagnostycznych i odkażających.
 Dodatkowo powinna zostać określona zależność czasowa między zastosowaniem środków terapeutycznych i diagnostycznych a początkiem reakcji nadwrażliwości.
4. Współwystępowanie innych chorób lub czynników ryzyka. Do grupy obciążonej zwiększonym ryzykiem wystąpienia anafilaksji okołoperacyjnej, w tym również na lateks, zalicza się:
 - chorych z rozpoznaniem uczulenia na jeden z leków lub środków używanych w anestezji,
 - chorych, u których podczas poprzedniego znieczulenia wystąpiły objawy sugerujące reakcję nadwrażliwości,
 - chorych z objawami nadwrażliwości na lateks,
 - dzieci, które były poddane licznym operacjom, szczególnie dzieci z rozszczepem kręgosłupa,
 - chorych uczulonych na awokado, kiwi, banana, kasztany jadalne, grykę z powodu prawdopodobnej reakcji krzyżowej z alergenami lateksu [15].

TESTY SKÓRNE

Testy punktowe i śródskórne

Zarówno punktowe, jak i śródskórne testy z lekami są pomocne w diagnostyce reakcji zależnych od IgE, lecz

nie dostarczają informacji dotyczących reakcji nadwrażliwości przebiegających z udziałem innych mechanizmów. Dotyczą NMBA, leków miejscowo znieczulających, narкотycznych leków przeciwbólowych.

Testy punktowe i śródskórne z lekami mogą być przeprowadzone dopiero po 4–6 tygodniach od wystąpienia reakcji nadwrażliwości. Ze względu na możliwość uzyskania fałszywie ujemnych wyników testów skórnych jedynie dodatni wynik ma wartość predykcyjną. Jeśli punktowe testy skórne zostały przeprowadzone przed upływem 6 tygodni od reakcji nadwrażliwości i ich wynik był ujemny, należy je powtórzyć po upływie tego czasu. Testy punktowe i śródskórne powinno się wykonać w odpowiednich rozcieńczeniach, tylko do stężeń niewywołujących reakcji podrażnieniowej. Aktualne zalecenia dotyczące odpowiednich wartości stężeń leków wykorzystywanych w celach diagnostycznych znajdują się w stanowisku grupy ENDA/EAACI opublikowanym w 2013 r. [16].

Punktowe testy skórne interpretuje się zgodnie z aktualnymi wytycznymi dla alergenów wziewnych. Jednak BSACI zaleca rozpoczynanie testów punktowych od rozcieńczenia 1/10 w celu uniknięcia bezpośredniej degranulacji komórek tucznych i w takiej sytuacji za wynik dodatni uważa się bąbel o średnicy przynajmniej o 2 mm większej od kontroli ujemnej [17].

Interpretacja wyniku testów śródskórnych nie została ujednolicona. Według ENDA wynik testu śródskórnego uznaje się za dodatni, jeżeli średnica bąbla jest większa o co najmniej 3 mm niż średnica bąbla początkowego powstałego po śródskórnym podaniu leku i bąbel jest otoczony rumieniem [18].

Dodatkowym utrudnieniem interpretacji wyników SPT i IDT jest zdolność niektórych leków do uwalniania histaminy z mastocytów i bazofilów. Takimi właściwościami charakteryzują się atrakurium, miwakurium i opioidy [19].

Należy pamiętać, że w skład preparatów leków miejscowo znieczulających wchodzi często aminy katecholowe (adrenalina, noradrenalina), co wyklucza możliwość ich wykorzystania do testów skórnych.

Testy skórne z lekami muszą być przeprowadzane z zachowaniem wszelkich zasad dotyczących ich wykonywania (uzyskanie świadomej zgody, zachowanie zasad aseptyki, możliwość resuscytacji, zachowanie odpowiedniego okresu karencji w odniesieniu do leków przeciwhistaminowych, przeciwdepresyjnych, glikokortykosteroidów).

Testy płatkowe

Nie znajdują zastosowania w diagnostyce nadwrażliwości na leki stosowane w znieczuleniu ogólnym. Stoso-

wane są wyjątkowo w przypadku podejrzenia nadwrażliwości alergicznej IgE-niezależnej na leki miejscowo znieczulające.

BADANIA *IN VITRO*

Oznaczenia stężenia swoistych IgE

Badanie to jest możliwe dla NMBA i tiopentalu przy wykorzystaniu metody RAST. W przypadku NMBA obecność dwóch lub trzech grup amonowych w cząsteczce leku zwiotczającego warunkuje ich szczególną zdolność do łączenia się z receptorami FcεRI na bazofilach i mastocytach, obniżając ich próg degranulacji. Wykrycie swoistych przeciwciał IgE skierowanych przeciwko grupom amonowym leków zwiotczających cechuje się 46–90-procentową czułością w wykrywaniu alergicznego tła przebytych reakcji nadwrażliwości. Czynnikiem w pewnym stopniu utrudniającym interpretację oznaczeń asIgE w surowicy jest fakt, że niektóre produkty spożywcze lub kosmetyki zawierające związki z grupami amonowymi mogą powodować wzrost stężenia swoistych IgE skierowanych przeciwko tym grupom.

Oznaczanie IgE przeciwko lekom z grupy NMBA wykonuje się w celu potwierdzenia uczulenia u chorego, u którego wystąpiła reakcja nadwrażliwości, lub w przypadku występowania przeciwwskazań do przeprowadzenia testów skórnych.

Oznaczanie stężenia histaminy w osoczu i/lub tryptazy w surowicy

W przypadku anafilaksji próbki surowicy i/lub osocza należy zabezpieczyć w kilku porcjach i przechowywać w temperaturze -20°C . Stężenie histaminy w osoczu osiąga wartość maksymalną bezpośrednio po reakcji i zmniejsza się zgodnie z okresem półtrwania wynoszącym 20 minut. Wartości stężenia histaminy w surowicy kobiet w ciąży oraz osób leczonych dużymi dawkami heparyny stosowanej w trakcie zabiegu w krążeniu pozaustrojowym mogą być fałszywie zaniżone, co prowadzi do mylnych wniosków w trakcie diagnostyki nadwrażliwości na leki po przebytej anafilaksji [20].

Stężenie tryptazy w surowicy

Stężenie tryptazy w surowicy osiąga największe wartości między 15. minutą a 1. godziną od momentu reakcji i zmniejsza się powoli z okresem półtrwania wynoszącym 90 minut [3]. Krew należy zabezpieczyć po 5 ml w próbce pobranej na skrzep. Tak pobraną krew można przechowywać w temperaturze 4°C przez 24–48 godzin. W celu oznaczenia podstawowego stężenia tryptazy powinno się

ponownie oznaczyć jej stężenie w surowicy po 24 godzinach od wystąpienia reakcji lub nawet później.

Wyraźne zwiększenie stężenia tryptazy w próbce krwi pobranej po reakcji nadwrażliwości (o ponad 25 µg/l) świadczy o reakcji anafilaktycznej [20].

Uważa się, że stosunek stężenia tryptazy oznaczonego w próbce pobranej w ciągu 2 godzin od wystąpienia reakcji i stężenia oznaczonego w okresie bez objawów większy niż 2 wskazuje na wyższe prawdopodobieństwo reakcji IgE-zależnej niż niezależnej od tej immunoglobuliny [21].

Podczas interpretacji wyników należy uwzględnić, że prawidłowe stężenie tryptazy nie wyklucza anafilaksji (NPV = 54%, PPV = 93%) [7].

Test aktywacji bazofilów

Ocena aktywacji bazofilów po inkubacji z określonymi lekami z zastosowaniem cystometrii przepływowej jest wykorzystywana jedynie w badaniach naukowych. Nie znalazła dotychczas zastosowania w rutynowej diagnostyce nadwrażliwości na leki używane do znieczulenia. Może być ona użyteczna w pewnych sytuacjach klinicznych jako uzupełnienie dotychczasowych metod lub przy podejrzeniu możliwości wystąpienia reakcji krzyżowych. Basotest był oceniany w przypadku nadwrażliwości na leki z grupy NMBA [21, 22].

PROWOKACJE LEKOWE

Ze względu na właściwości farmakologiczne nie wykonuje się prowokacji lekami zwiotczającymi i nasennymi. Stwierdzenie uczulenia na lek jest możliwe tylko na drodze pośredniej, czyli na podstawie testów skórnych lub wykrycia swoistych IgE. Metody te stanowią jedynie tzw. srebrny standard diagnostyczny, w przeciwieństwie do prób prowokacyjnych, które uznawane są za złoty standard.

Prowokacje z lekami miejscowo znieczulającymi wykonuje się podskórnie, metodą stopniowo zwiększanych dawek w celu łącznego podania dawki wynoszącej zwykle 2 ml. Prowokację przeprowadza się w sposób progresywny, np. podając podskórnie w odstępach półgodzinnych 0,2, 0,4, 0,6 i 0,8 ml preparatu miejscowo znieczulającego. Ocenia się występowanie reakcji miejscowej oraz objawów ogólnych.

POSTĘPOWANIE

UNIKANIE LEKÓW SPRAWCZYCH I STOSOWANIE LEKÓW ALTERNATYWNYCH

W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na leki w okresie okołoperacyjnym należy dążyć do ziden-

tyfikowania czynnika sprawczego, uwzględniając w postępowaniu diagnostycznym wszystkie stosowane leki, środki odkażające oraz lateks. Gdy w testach skórnych zostanie potwierdzone uczulenie na konkretny lek, powinno się wykonać testy skórne z lekiem należącym do grupy o odmiennej budowie chemicznej, np. w przypadku leków zwiotczających NMBA z grupy aminosteroidów – ocenić tolerancję leków z grupy benzyllozochinolowych NMBA. W przypadku uzyskania dodatnich testów z lekami z grupy alternatywnej trzeba wykonać testy z innymi lekami z grupy, do której należy lek odpowiedzialny za reakcję alergiczną, gdyż nie wykazano pełnej krzyżowości reakcji między poszczególnymi lekami z danej grupy. Jeśli jest to konieczne, ocenia się również wrażliwość skórną na leki zwiotczające depolaryzujące błonę komórkową, takie jak suksametonium. Testy powinny być wykonane nie wcześniej niż po 4–6 tygodniach od wystąpienia reakcji nadwrażliwości typu natychmiastowego. Gdy zachodzi potrzeba, testy można wykonać wcześniej, uwzględniając możliwość uzyskania wyników fałszywie ujemnych. W takiej sytuacji za wiarygodne mogą być uznane wyłącznie testy dodatnie [20].

W przypadku objawów nadwrażliwości występujących po 24 godzinach od znieczulenia zaleca się wykonanie testów płatkowych i testów śródskórnych z późnym odczytem, tj. po 6, 24 i 48 godzinach.

MOŻLIWOŚCI DESENSYTYZACJI

W piśmiennictwie nie ma danych dotyczących możliwości desensytyzacji na leki znieczulenia miejscowego i ogólnego.

PREMEDYKACJA

Stosowanie premedykacji w postaci blokerów receptorów H1, H2 i/lub glikokortykosteroidów nie chroni przed wystąpieniem anafilaksji. Leki te mogą jedynie złagodzić objawy ze strony skóry, układu oddechowego i układu krążenia powstałe w mechanizmie IgE-niezależnym. Istnieją doniesienia sugerujące skuteczność premedykacji z użyciem blokerów receptorów H1 w przypadku hipotensji wywołanej zastosowaniem atrakurium [23]. U chorych obciążonych ryzykiem wystąpienia anafilaksji okołoperacyjnej należy unikać stosowania leków β-adrenolitycznych.

Jeśli konieczne jest zastosowanie antybiotyku w trakcie zabiegu w znieczuleniu ogólnym, pierwszą dawkę można podać krótko przed wprowadzeniem do znieczulenia, aby chory mógł zgłosić ewentualne dolegliwości subiektywne po podaniu leku oraz aby była możliwość odróżnienia reakcji nadwrażliwości na antybiotyk od nadwrażliwości na leki stosowane w znieczuleniu.

ALGORYTM POSTĘPOWANIA

W GABINECIE LEKARZA PODSTAWOWEJ OPIEKI ZDROWOTNEJ

W przypadku zgłoszenia przez pacjenta reakcji w okresie stosowania znieczulenia ogólnego lub miejscowego konieczne jest przekazanie go do specjalisty alergologa oraz dostarczenie danych niezbędnych do prowadzenia dalszej diagnostyki w ośrodku specjalistycznym.

Nie przeprowadza się diagnostyki w kierunku nadwrażliwości na leki znieczulenia ogólnego lub miejscowego w celach przesiewowych i u osób, które dotąd nie były znieczulane lub u których przebieg znieczulenia był niepowikłany reakcjami sugerującymi nadwrażliwość.

W GABINECIE LEKARZA SPECJALISTY

Specjalista alergolog powinien ocenić zgodność danych z wywiadu z obrazem klinicznym nadwrażliwości. W przypadku podejrzenia przebiecia reakcji nadwrażliwości na leki stosowane w anestezji należy skierować chorego do ośrodka zajmującego się diagnostyką takich przypadków. W razie braku zgodności danych z wywiadu i dokumentacji lekarskiej z obrazem klinicznym nadwrażliwości lekarz specjalista powinien pisemnie poinformować chorego i lekarza kierującego o braku wskazań do przeprowadzenia diagnostyki.

KONFLIKT INTERESÓW

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol* 2002; 19: 240-62.
2. Fisher MM, Baldo BA. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 97-104.
3. Dewachter P. Perioperative anaphylaxis. In: *Drug Hypersensitivity*. Pichler WJ (ed.). Karger 2007; 204-15.
4. Cifuentes L, Ring J, Brockow K. Clonal mast cell activation syndrome with anaphylaxis to sulfites. *Int Arch Allergy Immunol* 2013; 162: 94-6.
5. Maria Y, Vaillant P, Delorme N, Moneret-Vautrin DA. Severe complications related to metabisulfites. *Rev Med Interne* 1989; 10: 36-40.
6. Soulat JM, Bouju P, Oxeda C, Amiot JF. Anaphylactoid shock due to metabisulfites during cesarean section under peridural anaesthesia. *Cah Anesthesiol* 1991; 39: 257-9.
7. Mertes PM, Laxenaire MC, GERAP. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France. Seventh ep-

- idemiologic survey (January 2001-December 2002). *Ann Fr Anesth Reanim* 2004; 23: 1133-43.
8. Peroni DG, Sansotta N, Bernardini R, et al. Muscle relaxants allergy. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2011; 24 (3 Suppl): S35-46.
 9. Harboe T, Johansson SG, Florvaag E, Oman H. Pholcodine exposure raises serum IgE in patients with previous anaphylaxis to neuromuscular blocking agents. *Allergy* 2007; 62: 1445-50.
 10. Florvaag E, Johansson SG, Irgens A, de Pater GH. IgE-sensitization to the cough suppressant pholcodine and the effects of its withdrawal from the Norwegian market. *Allergy* 2011; 66: 955-60.
 11. Sadleir PH, Russell T, Clarke RC, et al. Intraoperative anaphylaxis to sugammadex and a protocol for intradermal skin testing. *Anaesth Intensive Care* 2014; 42: 93-6.
 12. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56: 813-24.
 13. Bonadonna P, Pagani M, Aberer W, et al. Drug hypersensitivity in clonal mast cells disorders: ENDA/EAACI position paper. *Allergy* 2015; 70: 755-63.
 14. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy* 2014; 69: 420-37.
 15. Societe francaise d'anesthesie et r, Societe francaise da. [Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. Short text. Societe Francaise d'Anesthesie et Reanimation. Societe francaise d'allergologie]. *Ann Fr Anesth Reanim* 2011; 30: 212-22.
 16. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.
 17. Ewan PW, Dugue P, Mirakian R, et al. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 15-31.
 18. Brockow K, Romano A, Blanca M, et al. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.
 19. Marone G, Stellato C, Mastronardi P, Mazzarella B. Mechanisms of activation of human mast cells and basophils by general anesthetic drugs. *Ann Fr Anesth Reanim* 1993; 12: 116-25.
 20. Mertes PM, Laxenaire MC, Lienhart A, et al. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 91-101.
 21. Kvedariene V, Kamey S, Ryckwaert Y, et al. Diagnosis of neuromuscular blocking agent hypersensitivity reactions using cytofluorimetric analysis of basophils. *Allergy* 2006; 61: 311-5.
 22. Hagau N, Gherman-Ionica N, Sfichi M, Petrisor C. Threshold for basophil activation test positivity in neuromuscular blocking agents hypersensitivity reactions. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2013; 9: 42.
 23. Hosking MP, Lennon RL, Gronert GA. Combined H1 and H2 receptor blockade attenuates the cardiovascular effects of high-dose atracurium for rapid sequence endotracheal intubation. *Anesth Analg* 1988; 67: 1089-92.